



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma  
de Barcelona

# REACCIONES DE ARILACIÓN PROMOVIDAS ELECTROQUÍMICAMENTE

## TOMO I

**Sergio Soler Salas**

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado: Electroquímica. Ciencia y Tecnología.

Directora:

Iluminada Gallardo García

Departament de Química

Facultat de Ciències

2017





Programa Doctoral en Electroquímica: Ciencia y Tecnología  
Facultad de Ciencias, Univeristat Autònoma de Barcelona

## **Reacciones de arilación promovidas electroquímicamente**

Memoria presentada por Sergio Soler Salas para optar al título de doctor  
por la Universitat Autònoma de Barcelona

Esta tesis doctoral se ha realizado bajo la dirección de la Catedrática Iluminada Gallardo García  
en el Laboratori d'Electroquímica Molecular en el Departament de Química  
de la Universitat Autònoma de Barcelona

**Iluminada Gallardo García**

Directora de tesis

**Sergio Soler Salas**

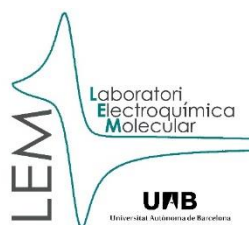
Doctorando

Bellaterra, Barcelona, octubre de 2017





Esta tesis doctoral titulada 'Reacciones de arilación promovidas electroquímicamente' ha sido realizada en el Laboratori d'Electroquímica Molecular en la Universitat Autònoma de Barcelona y financiada por una beca predoctoral PIF (Personal Investigador en Formación) de la Univesitat Autònoma de Barcelona y los proyectos MINECO: CTQ2012-30853 y CTQ2015-65439 y la red de excelencia E3TECH del Ministerio de Economía y Competividad, CTQ2015-71650-RDT.







**MEN WANTED FOR HAZARDOUS JOURNEY, SMALL WAGES, BITTER COLD, LONG MONTHS OF COMPLETE DARKNESS, CONSTANT DANGER, SAFE RETURN DOUBTFUL, HONOUR AND RECOGNITION IN CASE OF SUCCESS.**

**ERNEST SHACKLETON**

**4 BURLINGTON ST.**



## AGRADECIMIENTOS

Esta etapa que inicié hace 6 años con unas prácticas durante la licenciatura ha estado llena de reto, tanto personales como profesionales, de momentos duros y alegres, momentos de estrés, desmotivación y estimulantes. En todos estos años he conocido y convivido con la mejor gente que he conocido y que más y mejor me ha ayudado a estar donde estoy y es por eso que, aunque haya sido un camino largo y complicado, ha merecido la pena caminarlo juntos. Por todo esto, no me gustaría dejar de acordarme de todos vosotros, que me habéis apoyado y ayudado en todos los momentos más difíciles, no sería justo, pues el mérito de que ahora mismo esté escribiendo estas líneas no es mío, sino de todas las personas e instituciones que verdaderamente lo habéis hecho posible. Así pues, me gustaría dedicar unas líneas a todas ellas, por justicia y gratitud.

En primer lugar, debo agradecer especial y sinceramente a la Catedrática Iluminada Gallardo por darme la oportunidad de incorporarme en esta pequeña gran familia que ha sido y continúa siendo el Laboratori d'Electroquímica Molecular, incorporándome con una corta estancia de licenciatura y acabar realizando un Máster y este Doctorado. En especial agradecer su apoyo y confianza durante todos estos años, no sólo en el desarrollo de esta tesis sino en mi formación como investigador y en tu incansable motivación por inculcarme los valores de ser un BUEN investigador, tanto dentro del laboratorio como fuera.

Un especial agradecimiento al Prof. Tom Breugelmans por aceptar y darme la oportunidad de realizar una corta estancia en su grupo en Bélgica. Así como a Jonas, Bart, Daniel, Danny, Robb y Bart, que todos me ayudasteis a aprender un poco de un área de la electroquímica desconocida para mí y a sentirme un poco más en casa. Dank u wel!!

Agradecer sobre todo al LEM, mi gran familia dentro de la universidad, a todos los que estuvieron y están, a Belén, Marta, Manu, Yara, Silvia y Joan. Belén te agradezco todo el cariño que me diste al entrar en el laboratorio y todo lo que me enseñaste, todas esas merendolas de gordos con pasteles y postres. Tu ausencia la noté...¡¡Muchas gracias todo!! Marta, muchísimas gracias por siempre todos esos momentos de risas y alegría, aunque todo estuviera torcido, así todo siempre ha sido más fácil. Manu gracias por tus locuras y ocurrencias todos sabemos que si no hubieses pasado por el grupo nuestras vidas hubiesen sido diferentes, más aburridas concretamente. ¡¡Habéis sido los mejores compañeros que hubiese podido tener!!

A todos mis compañeros del Máster de Electroquímica: Ciencia y Tecnología: Ana, Gabi, Julio, Lucía, Mijel, Nieves, Paula, Vicente, Víctor y Marta (sí, de nuevo). Esas seis semanas en Alicante entre clases, ejercicios, risas y cañas y los meses siguientes han sido una gran experiencia. Todos sois grandísimas personas.

David, Marta, Víctor, Dani porque quedar para echar unas cervezas y desconectar también es parte de hacer el doctorado. David, muchas gracias por ayudarme todos estos años a tirar siempre adelante y a atreverme a hacer cosas que no haría por mí mismo, como dices demasiado a menudo: eres demasiado serio. Marta, muchas gracias por estar tan cerca siempre y preocuparte por mí, por confiar en mí y animarme a hacer lo que aún no sabía que quería. Víctor, he tenido mucha suerte de tenerte tan cerca en la universidad y de encontrar un gran amigo que marcara el camino a recorrer. Y Dani, muchas gracias por ser como eres y estar todos estos años a mi lado. Gracias por todos esos momentos de desconexión, de conversaciones trascendentales absurdas y grandes experiencias.

Finalmente, agradecer a mis padres y hermana por su apoyo, estima y sacrificio. Muchísimas gracias, por ayudarme, motivarme y darme los medios para llegar donde estamos ahora mismo. Agradecer a mis padres por confiar en mí y apoyar mis decisiones. A mi hermana por motivarme tanto y ser un ejemplo para seguir. Laura, gracias por aguantarme todos estos años. En los momentos más difíciles de stress, impotencia y desmotivación y ayudarme a levantarme y continuar.

No me gustaría dejar de reconocer la importantísima labor que realizan muchas instituciones y plataformas para la difusión de conocimiento de forma altruista y gratuita. Sin su enorme ayuda no habría podido realizar este trabajo de la misma forma. Porque la cultura y la ciencia nunca debería ser mercantilizada.

Y finalmente, y más debido a los sucesos que estamos viviendo en las últimas semanas, me gustaría agradecer a todas las instituciones y centros que han permitido que llegue donde estoy hoy. Porque quiero pensar que este camino lo empezamos a caminar desde hace tiempo en alguna colegio, biblioteca o instituto, gracias a profesores de primaria, instituto y universidad que motivaron y no se dieron por vencidos. Me gustaría reconocer toda su labor con una cita de Paulo Freire que encontré apropiada para el momento y el lugar: **Enseñar no es transferir conocimiento, es crear la posibilidad de producirlo.**

# ÍNDICE

## TOMO I

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>I</b>
<b>SÍMBOLOS</b> .....	<b>IV</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>V</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. BIBLIOGRAFÍA.....	10
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
<b>3. ACOPLAMIENTO CRUZADO EN HALOAROMÁTICOS</b> .....	<b>17</b>
3.1. ANTECEDENTES .....	19
3.2. HALOBENZONITRILOS.....	27
3.3. DIFLUOROBENZONITRILOS.....	43
3.4. HALONITROBENCENOS .....	53
3.5. YODUROS DE ARILO .....	62
3.6. CONCLUSIONES GENERALES.....	69
3.7. BIBLIOGRAFÍA.....	72
<b>4. ACOPLAMIENTO CRUZADO EN 4-CIANOFENIL SULFONATOS</b> .....	<b>75</b>
4.1. ANTECEDENTES .....	77
4.2. 4-CIANOFENIL SULFONATOS .....	81
4.3. CONCLUSIONES GENERALES.....	89
4.4. BIBLIOGRAFÍA.....	92
<b>5. FLOW ELECTROCHEMICAL SYNTHESIS</b> .....	<b>93</b>
5.1. BACKGROUND .....	95
5.2. CLASSICAL ELECTROCHEMICAL CHARACTERIZATION OF 4,4'-DINITROBIBENZYL AND 4,4'-DINITROSTILBENE ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.100	
5.2.1. <i>Background</i> .....	100
5.2.2. <i>Results</i> .....	101
5.3. ELECTROSYNTHESIS OF T-4,4'-DINITROSTILBENE IN A FLOW REACTOR .....	103
5.4. GENERAL CONCLUSIONS .....	105
5.5. BIBLIOGRAPHY.....	106
<b>6. CONCLUSIONES FINALES</b> .....	<b>109</b>
<b>7. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>113</b>
7.1. REACTIVOS .....	115
7.2. INSTRUMENTACIÓN .....	118
7.3. METODOLOGÍA DE TRABAJO.....	125
7.4. INFORMACIÓN ESPECTRAL.....	130
7.5. BLIOGRAFÍA .....	136
<b>8. PERSPECTIVAS DE FUTURO</b> .....	<b>137</b>



## TOMO II

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>I</b>
<b>SÍMBOLOS</b> .....	<b>IV</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>V</b>
<b>9. FIGURAS Y TABLAS</b> .....	<b>1</b>
9.1. ACOPLAMIENTO CRUZADO EN HALOAROMÁTICOS .....	3
9.2. ACOPLAMIENTO CRUZADO EN 4-CIANOFENIL SULFATOS .....	77
9.3. FLOW ELECTROCHEMICAL SYNTHESIS .....	87
<b>10. PUBLICACIONES</b> .....	<b>91</b>
<b>11. CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>103</b>

## **ABREVIATURAS**

2-Fenilnitrobenceno: 2PhNB

2-Fluorobenzonitrilo: 2FBN

2-Yodonitrobenceno: 2INB

3-Fenilnitrobenceno: 3PhNB

3-Fluorobenzonitrilo: 3FBN

3-Yodonitrobenceno: 3INB

4,4'-Dicianobifenilo: 4,4'-DCNBPh

4,4'-Dinitrobifenilo: DNBB

4,4'-Dinitrobifenilo: 4,4'-DNBPh

4-Bromobenzonitrilo: 4BrBN

4-Bromonitrobenceno: 4BrNB

4-Cianofenil mesilato: 4MsOBN

4-Cianofenil tosilato: 4TsOBN

4-Cianofenil triflato: 4TfOBN

4-Clorobenzonitrilo: 4ClBN

4-Cloronitrobenceno: 4ClNB

4-Fenilbenzonitrilo: 4PhBN

4-Fenilnitrobenceno: 4PhNB

4-Fluorobenzonitrilo: 4FBN

4-Yodoanisol: 4IAN

4-Yodobenzonitrilo: 4IBN

4-Yodonitrobenceno: 4INB

4-Yodotolueno: 4IT

Acetato de etilo: EtAc

Acetonitrilo: ACN

Benzonitrilo: BN

Bifenilo: BPh

bis(difenilfosfina)etileno: dppe

Butil metal: BuM

Butilhidroxitolueno: BHT  
Carbono vítreo: C<sub>vit</sub>  
Ciclohexilo: Cy  
Cloroformo deuterado: CDCl<sub>3</sub>  
Contraelectrodo: CE  
Cromatografía de gases - espectrómetro de masas: GC/MS  
Cromatografía de gases: GC  
Cromatografía líquida de alta eficacia: HPLC  
Detector de ionización de llama: FID  
Diclorometano: DCM  
Dimetilsulfóxido: DMSO  
Doblete: d  
Electrodo de referencia: RE  
Electrodo de trabajo: WE  
Electrodo normal de hidrógeno: NHE  
Electrodo saturado de calomelanos: SCE  
Espectrometría de masas: MS  
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón: RMN H<sup>1</sup>  
Espectroscopia infrarroja: IR  
Etapas determinante de velocidad: edv  
Etileno propileno dieno tipo M: EPDM  
Fenil litio: PhLi  
Fluorenona: FN  
Fosfato de tetraetilamonio: TEAP  
Hexametilfosforamida: HMPA  
Microondas: MW  
Microreactor: MR  
Multiplete: m  
N,N'-dimetiletano-1,2-diamina: DMEDA  
N,N-Dimetilformamida: DMF

Nitrobenceno: NB

Nucleófilo: Nu<sup>-</sup>

Perfluoroalcóxido: PFA

Poliéter-éter-cetona: PEEK

Polioximetileno: POM

Polipropileno: PP

Reactor de tanque agitado (del inglés 'stirred tank reactor'): STR

Reflexión total atenuada: ATR

rt: temperatura ambiente

Singlete: s

Sodio-antraceno: NaA

Sodio-naftaleno: NaN

*t*-4,4'-Dinitrostilbena: tDNS

Tereftalato de polietileno: PET

Tetrafluoroborato de tetrabutilamonio: Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>

Tetrahidrofurano: THF

Tetrametilsilano: TMS

Trietilamina: Et<sub>3</sub>N

Voltametría cíclica: CV

Yodobenceno: IB

## **SÍMBOLOS**

Anchura de pico:  $\Delta E_p$

Coefficiente de difusión:  $D$

Coefficiente de transferencia electrónica:  $\alpha$

Concentración de sustancia electroactiva en el seno de la disolución:  $C^0$

Constante cinética de la transferencia electrónica:  $k_s$

Constante de acoplamiento:  $J$

Constante universal de los gases:  $R$

Diámetro del electrodo:  $\Phi$

Faraday:  $F$  ( $C \text{ mol}^{-1}$ ), también utilizado para constante de Faraday [ $96485.34 \text{ C mol}^{-1}$ ]

Intensidad aplicada:  $I_{app}$

Intensidad de pico anódico:  $I_{pa}$

Intensidad de pico catódico:  $I_{pc}$

Luz:  $h\nu$

Potencial aplicado:  $E_{app}$

Potencial de pico anódico:  $E_{pa}$

Potencial de pico catódico:  $E_{pc}$

Potencial estándar:  $E^0$

Superficie electródica:  $S$

Temperatura:  $T$

Velocidad de barrido:  $v$

## RESÚMEN

La reducción catódica de 4-fluorobenzonitrilo, 4-yodobenzonitrilo, 4-cianofenil triflato, 4-yodonitrobenceno, 3-yodonitrobenceno, 2-yodonitrobenceno y yodobenceno en DMF/Benceno (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, durante una electrólisis en discontinuo y en un solo paso a temperatura ambiente, da lugar al producto de acoplamiento cruzado correspondiente: 4-fenilbenzonitrilo, 4-fenilnitrobenceno, 3-fenilnitrobenceno, 2-fenilnitrobenceno y bifenilo con rendimientos de bajos a moderados. El mecanismo propuesto, investigado por voltametría cíclica, y análogamente a lo descrito en ausencia de benceno, implica la formación del anión arilo. El anión arilo reacciona con benceno para formar el  $\sigma^H$ -complejo que es oxidado en las condiciones de reacción, esta reacción compite con la protonación del anión arilo, en todos los casos. La reactividad de cada anión arilo determina, entre otros, la viabilidad de la reacción. Así, en las mismas condiciones experimentales, 4-cianofenil tosilato, 4-cianofenil mesilato, 4-yodotolueno y 4-yodoanisol no muestran la formación de los productos de acoplamiento cruzado correspondientes.

Los productos de acoplamiento cruzado obtenidos se reducen a potenciales muy próximos o más positivos que los reactivos. Lo que ha motivado el estudio de la sustitución de la electrólisis en batch por la electrólisis en continuo. Para ello se ha construido un reactor modular de flujo del tipo 'plate-to-plate' con un cuerpo no conductor y con una placa de carbono vítreo de 1 cm x 10 cm como electrodo de trabajo y una placa de cobre de 1 cm x 10 cm sobre la que se deposita electroquímicamente una capa de Pt como contraelectrodo. Diversos parámetros electroquímicos (tales como potencial o carga consumida) y parámetros de celda (tales como caudal volumétrico, distancia inter-electródica o geometría del canal) han sido evaluados y optimizados. Se ha escogido como ejemplo la síntesis de 4,4'-dinitroestilbeno mediante la electroreducción de 4,4'-dinitrobencilo en DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>. Los resultados obtenidos son comparables, pero no mejoran en esta primera aproximación, a los obtenidos en batch.

---

The electrochemical reduction of 4-fluorobenzonitrile, 4-iodobenzonitrile, 4-cyanophenyl triflate, 4-iodonitrobenzene, 3-iodonitrobenzene, 2-iodonitrobenzene and iodobenzene in DMF/Benzene (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, in one-pot reaction and at room temperature, leads to the corresponding cross-coupling product: 4-phenylbenzonitrile, 4-phenylnitrobenzene, 3-phenylnitrobenzene, 2-phenylnitrobenzene and biphenyl with low to moderate yields. The proposed mechanism involves the formation of the aryl anion that is consistent with the number of transferred electrons. The aryl anion reacts with benzene to form a  $\sigma^H$ -complex that is oxidized to the cross-coupling product in the reaction conditions. In identical conditions, 4-cyanophenyl tosylate, 4-cyanophenyl mesylate, 4-iodotoluene and 4-iodoanisole do not show the formation of the corresponding cross-coupling products.

The obtained cross-coupling products are reduced at very close or more positive potential than the reagents. This fact has motivated the substitution of batch electrolysis with flow electrolysis. For this purpose, a plate-to-plate modular flow reactor with a non-conducting housing with 1 cm x 10 cm glassy carbon plate as working electrode and a 1 cm x 10 cm copper plate with completely electrodeposited Pt has been built. Several electrochemical parameters (as potential or charge) and cell parameters (as flow rate, inter-electrode distance or geometry of the channels) are evaluated and optimized. Synthesis of 4,4'-dinitrostilbene via electroreduction of

4,4'-dinitrobibenzyl in DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> is presented. The obtained results are comparable to obtained batch electrolysis results.

# **INTRODUCCIÓN**

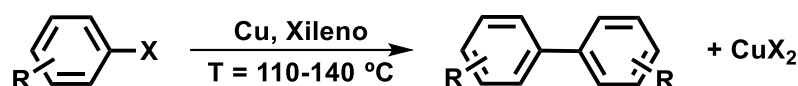




## 1. INTRODUCCIÓN GENERAL

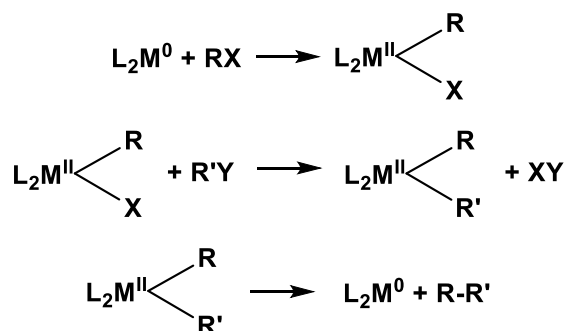
Una reacción de acoplamiento, en química orgánica, es un término que incluye reacciones donde dos fragmentos C-H se enlazan, utilizando un metal como catalizador<sup>[1]</sup>. Estas reacciones se pueden clasificar en dos tipos: acoplamiento cruzado, cuando lo que se une son fragmentos C-H diferentes y homo-acoplamiento (dimerización) si los fragmentos C-H son iguales.

La reacción de Ullmann entre haluros de arilo y Cu<sup>[2]</sup> es un ejemplo de homo-acoplamiento (Esquema 1.1):



Esquema 1.1

Para obtener productos de acoplamiento cruzado, el catalizador no es un metal puro sino un compuesto que contiene al metal, en la forma  $L_2M$ , donde M representa al metal y L al ligando. El mecanismo aceptado hace intervenir al catalizador en la reacción (Esquema 1.2)<sup>[3,4]</sup>.



Esquema 1.2

$L_2M$  reacciona con un haluro orgánico,  $RX$  o  $ArX$ , dando lugar a una adición oxidativa en una primera etapa. El segundo reactivo ( $R'X$  o  $Ar'X$ ) reacciona según una transmetalación y el compuesto que se forma, tras una reducción eliminativa, da lugar al producto de acoplamiento cruzado,  $R-R'$ .

Un importante grupo de estas reacciones utiliza como reactivo un compuesto organometálico del tipo  $R'M$  donde  $R'$  es la parte orgánica, M es el metal y como catalizador se recurre a un compuesto de Pd, en general (Esquema 1.3). Heck, Negishi y Suzuki (Premio Nobel de Química en 2010) fueron los que desarrollaron este concepto<sup>[5,6]</sup>.



Esquema 1.3

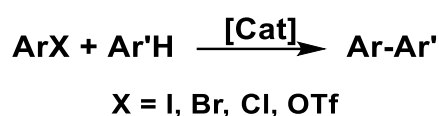
Esta metodología se puede utilizar con derivados arílicos para obtener productos con enlaces arilo-arilo (Esquema 1.4)<sup>[7,8]</sup>. De hecho, los productos químicos con estructuras biarílicas tienen

especial importancia en la industria farmacéutica<sup>[2,3,9,10]</sup> y son el núcleo de nuestra investigación.



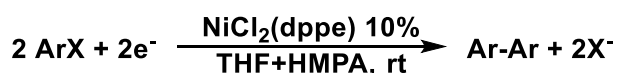
*Esquema 1.4*

Estas estrategias sintéticas muestran una pobre economía atómica, con gran cantidad de sales obtenidas como productos secundarios. Además, los reactivos son costosos y, por ende, poco útiles en síntesis a gran escala, salvo en los casos de productos finales con alto valor añadido. Una alternativa atractiva ha consistido en sustituir el compuesto Ar'M por un Ar'H considerando el enlace C-H como grupo funcional (Esquema 1.5)<sup>[6,11]</sup>.



*Esquema 1.5*

La electroquímica ha contribuido al estudio este tipo de reacciones catalizadas por metales<sup>[12-14]</sup> no solo en la comprensión del mecanismo sino también en la obtención de productos de homo-acoplamiento con buenos rendimientos. Así, partiendo de bromuros y cloruros de arilo y realizando su reducción en medio THF+HMPA (Esquema 1.6) se obtiene el producto Ar-Ar<sup>[15]</sup> con rendimientos comprendidos entre un 70 y un 90%.

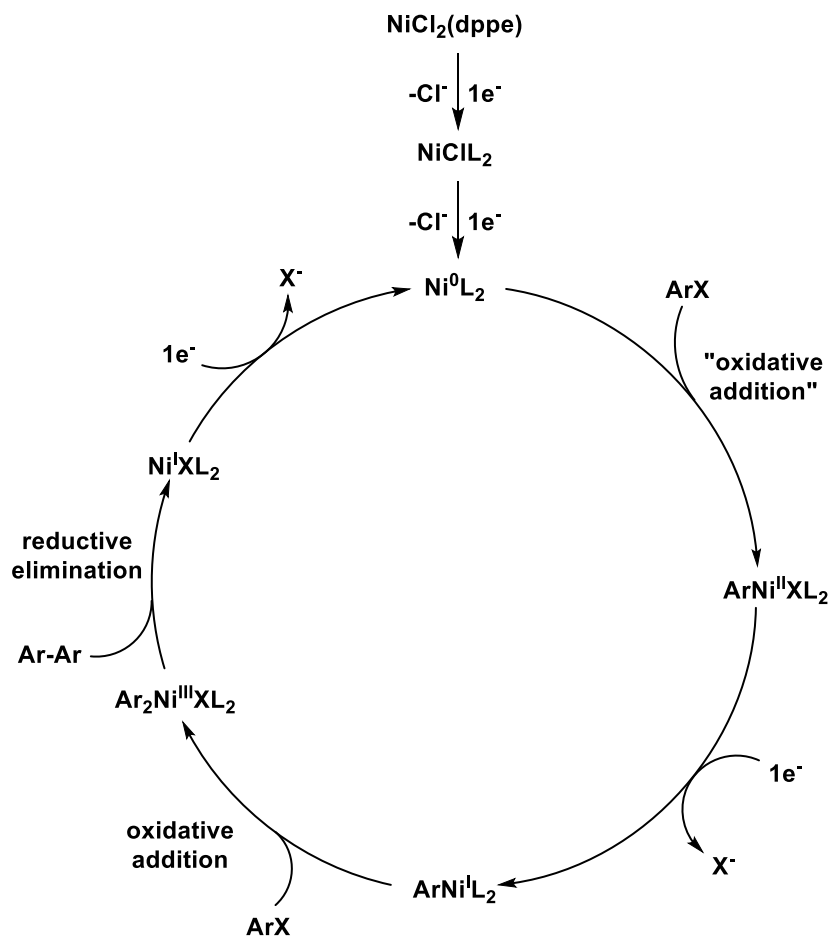


**dppe: bis(difenilfosfina) etileno**  
**HMPA: hexametilfosforamida**

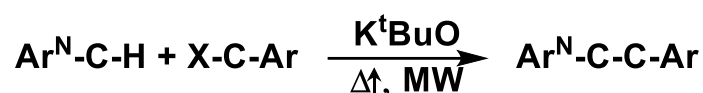
*Esquema 1.6*

El mecanismo propuesto, evidenciado por los métodos electroquímicos de voltametría cíclica y electrodo de disco rotatorio, se inicia con la reducción del NiCl<sub>2</sub>(dppe). El metal níquel pasa de estado oxidación (II) a 0. El Ni<sup>0</sup>L<sub>2</sub>, con L<sub>2</sub>=dppe, se adiciona oxidativamente al ArX y continua el camino de reacción marcado por el ciclo catalítico siguiente (Esquema 1.7) para dar como producto final Ar-Ar correspondiente al homo-acoplamiento. Esta aproximación electroquímica, además de los electrones, sigue necesitando de la presencia del catalizador metálico para iniciar el proceso.

En la línea de mejorar el proceso (eliminar el uso del catalizador metálico), la organocatálisis<sup>[16-18]</sup> ha mostrado excelentes resultados con reacciones particulares. Así, el K<sup>t</sup>BuO solo puede favorecer la formación del enlace biarílico entre heterociclos que contienen átomos de nitrógeno deficientes en electrones y haloarenos a temperaturas elevadas o utilizando microondas, Esquema 1.8<sup>[19]</sup>.

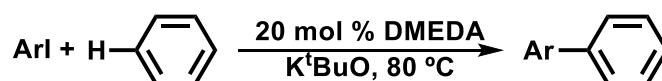


Esquema 1.7



Esquema 1.8

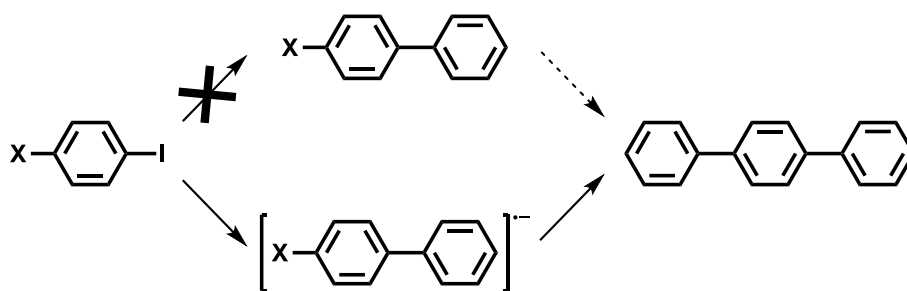
En 2010, Lei et al.<sup>[20]</sup>, consiguen la formación directa del enlace C-C entre arilos, utilizando K<sup>t</sup>BuO y DMEDA, con yodoarilos y benceno a 80 °C (Esquema 1.9).



DMEDA: N,N'-dimetiletano-1,2-diamina

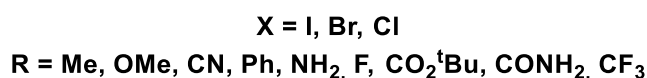
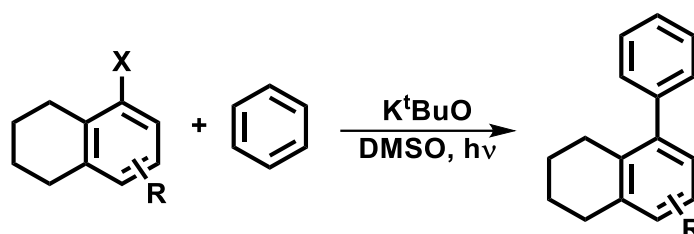
Esquema 1.9

Este estudio se extiende a haloyodobencenos con resultados similares. Aunque su estudio tiene finalidad sintética, Lei et al. intentan comprender por qué y cómo se produce la reacción y sugieren la presencia de aniones radicales por la interacción entre la DMEDA y el K<sup>t</sup>BuO, en presencia del halo- o dihalo-benceno (Esquema 1.10).



Esquema 1.10

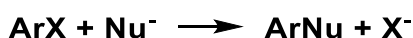
En esta misma línea, es decir, aceptando la presencia en el mecanismo de aniones radicales, se ha realizado la misma reacción de formación de enlaces C-C en biarilos con  $K^tBuO$  en DMSO y con luz<sup>[21]</sup>(Esquema 1.11).



Esquema 1.11

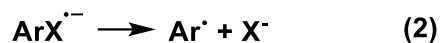
El mecanismo propuesto pasa por la formación del anión radical de  $ArX$ ,  $ArX^{\bullet-}$ , por reacción de transferencia electrónica entre el  $K^tBuO$  y  $ArX$  fotoestimulada y siguiendo un mecanismo del tipo  $S_{RN}1$ .

De hecho, la sustitución aromática (Esquema 1.12) electroquímicamente inducida por el mecanismo  $S_{RN}1$  se ha estudiado ampliamente<sup>[22]</sup> en el caso de nucleófilos cargados.



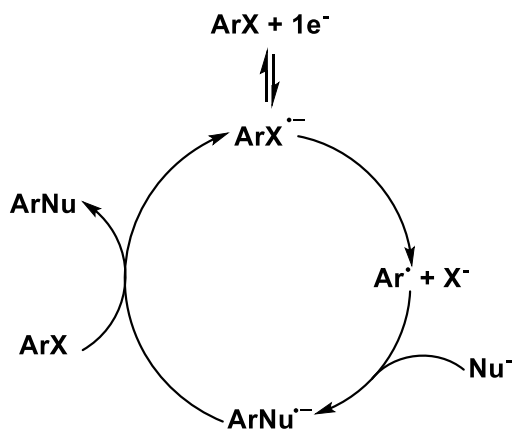
Esquema 1.12

El mecanismo propuesto para esta reacción consta de cinco etapas (Esquema 1.13). La primera etapa (1) es una reacción de transferencia electrónica entre el electrodo y  $ArX$ , que da lugar al anión radical,  $ArX^{\bullet-}$ . Éste rompe en la etapa (2) dando un grupo  $X^-$  (generalmente haluro) y  $Ar^{\bullet}$  ( $\sigma$ -aril radical) que es un electrófilo y reacciona con el nucleófilo,  $Nu^-$ , para dar  $ArNu^{\bullet-}$  en la etapa (3). La oxidación de  $ArNu^{\bullet-}$ , anión radical del producto de sustitución, conduce al producto de sustitución y puede producirse en el electrodo, etapa (4) o en disolución, etapa (5).



Esquema 1.13

La reacción mostrada en la etapa 5 del Esquema 1.13, muestra la posibilidad de la existencia de un proceso en cadena que se visualiza mejor en el Esquema 1.14<sup>[22]</sup>.



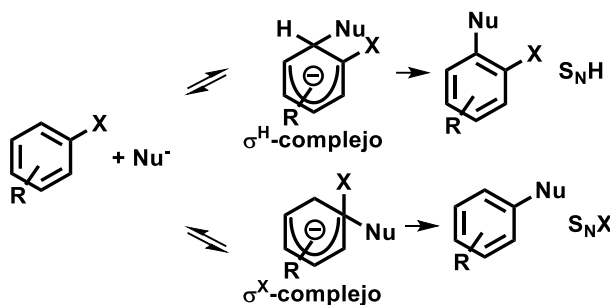
Esquema 1.14

En este tipo de reacciones en cadena, además de las etapas de iniciación (1) y propagación (3) existen etapas de terminación (Esquema 1.15) que consisten en la reducción del radical Ar,  $\text{Ar}^\cdot$ . Por reacción en el electrodo, etapa (6) o en disolución, etapas (7) y (8). El carbanión formado,  $\text{Ar}^-$ , puede protonarse, etapa (9). Otra posible etapa de terminación es la dimerización de  $\text{Ar}^\cdot$  (Etapa 10).



Esquema 1.15

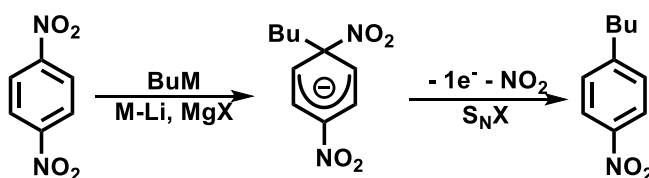
La electroquímica, además de iniciadora de la reacción, también puede ser la “driving force” de la misma<sup>[23-29]</sup>. En una reacción  $S_NAr$ , se produce el ataque de un nucleófilo  $Nu^-$  o  $NuH$  sobre un  $ArX$ , formándose los complejos sigma,  $\sigma^H$  o  $\sigma^X$ , correspondientes que, espontáneamente, pueden evolucionar al producto de sustitución,  $ArNu$ , con reacciones llamadas  $S_NH$  y  $S_NX$ , respectivamente, Esquema 1.16.



Esquema 1.16

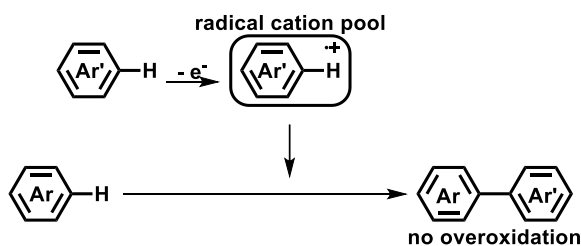
La etapa determinante de velocidad suele ser la segunda y depende, por supuesto, de la naturaleza del grupo saliente. En el caso del complejo  $\sigma^H$ , la segunda etapa implica la salida de un hidrógeno ( $S_NH$ ), que está muy desfavorecida, aunque por economía de átomos es la reacción más interesante.

La electroquímica ha permitido realizar la segunda etapa, simplemente oxidando los complejos sigma. En la reacción  $S_NH$ , con la pérdida de dos electrones y un protón, mientras que en la reacción  $S_NX$  solo se pierde un electrón y  $X^\bullet$ <sup>[23-29]</sup>. En particular, en el caso del 1,4-dinitrobenzeno y BuM, se han obtenido productos de alquilación (enlace  $C_{arilico}-C_{alquilico}$ ) con rendimientos comprendidos entre 10 y 50 %, Esquema 1.17.



Esquema 1.17

En 2012, con un planteamiento conceptualmente opuesto<sup>[30]</sup> se consigue la formación de enlaces C-C en arilos a partir de enlaces C-H, a través de la oxidación anódica de los reactivos, Esquema 1.18.



Esquema 1.18

Se consiguen rendimientos entre 23 y 40% en producto de acoplamiento cruzado en una amplia variedad de reactivos. La dificultad estriba en que son necesarias temperaturas de hasta -90 °C para mantener estable a los cationes radicales formados.

Así pues, en el inicio de esta Tesis la conjetura realizada por Lei et al.<sup>[20]</sup> (Esquema 1.10) sobre la intervención de aniones radicales como intermedios en las reacciones de acoplamiento entre haloaromáticos y benceno en presencia de K<sup>t</sup>BuO y DMEDA y ausencia de catalizadores seguía sin estar comprobada.



### 1.1. BIBLIOGRAFIA:

- [1] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2006**.
- [2] F. Ullmann, J. Bielecki, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1901**, *34*, 2174–2185.
- [3] L. Anastasia, E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, USA, **2002**.
- [4] D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- [5] T. D. Nelson, R. D. Crouch, in *Org. React.*, **2004**, p. 265.
- [6] de M. Armin, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2004**.
- [7] J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710.
- [8] R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.
- [9] S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263–303.
- [10] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470.
- [11] G. Dyker, *Handbook of C–H Transformations*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2005**.
- [12] A. Jutand, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2300–2347.
- [13] C. Combellas, H. Gautier, J. Simon, A. Thiebault, F. Tournilhac, M. Barzoukas, D. Josse, I. Ledoux, C. Amatore, J.-N. Verpeaux, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 203.
- [14] P. Gomes, H. Fillon, C. Gosmini, E. Labbé, J. Périchon, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8417–8424.
- [15] C. Amatore, A. Jutand, *Organometallics* **1988**, *7*, 2203–2214.
- [16] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
- [17] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [18] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178.
- [19] S. Yanagisawa, K. Ueda, T. Taniguchi, K. Itami, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4673–6.
- [20] W. Liu, H. Cao, H. Zhang, H. Zhang, K. H. Chung, C. He, H. Wang, F. Y. Kwong, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16737–16740.
- [21] M. E. Budén, J. F. Guastavino, R. A. Rossi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1174–1177.
- [22] C. Amatore, M. Gareil, M. A. Oturan, J. Pinson, J. M. Saveant, A. Thiebault, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3757–3761.
- [23] G. Bossier, M. Benaichouche, R. Coudert, J. Paris, *New J. Chem.* **1994**, *18*, 511–517.
- [24] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1759–1765.

- [25] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2548–2555.
- [26] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 631–633.
- [27] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7334–7341.
- [28] I. Gallardo, G. Guirado, in *Top. Heterocycl. Chem.* (Eds.: V. Charushin, O. Chupakhin), Springer, Cham, Switzerland, **2014**, pp. 241–275.
- [29] F. Terrier, in *Mod. Nucleophilic Aromat. Substit.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2013**, pp. 1-94.
- [30] T. Morofuji, A. Shimizu, J. I. Yoshida, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 7259–7262.

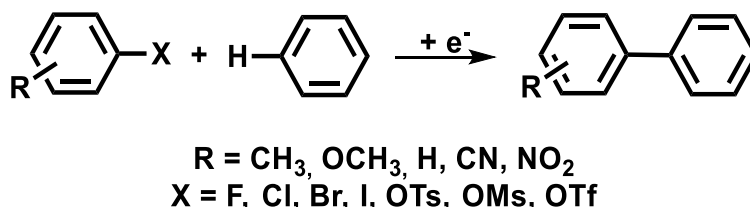


## **OBJETIVOS**



## 2. OBJETIVOS.

El objetivo de esta Tesis es investigar la reacción de acoplamiento cruzado iniciada por reducciones catódicas entre una serie de compuestos aromáticos con buenos grupos salientes y benceno (Gráfico 2.1).



*Gráfico 2.1*

Los compuestos aromáticos contienen distintos sustituyentes, R y X. Los grupos R se han escogido de forma que cubren un amplio espectro de comportamientos en el compuesto aromático (metilo-, metoxi-, hidrógeno, ciano- y nitro-). X representa a átomos o grupos de átomos clasificados como buenos grupos salientes y se pueden agrupar en halógenos y los aniones p-toluensulfonato, metilsulfonato y trifluorometilsulfonato.

Para conseguir dicho objetivo será necesario:

- 1) determinar si, al reducir catódicamente el compuesto aromático sustituido en presencia de benceno, se obtiene el producto de acoplamiento cruzado analizando la conversión del reactivo y la selectividad del producto, y
- 2) determinar el mecanismo por el que transcurre la reacción, si es posible.

Previamente se estudiará el comportamiento electroquímico de los compuestos aromáticos sustituidos en ausencia de benceno, en las mismas condiciones de trabajo, a efectos comparativos.

La metodología será fundamentalmente electroquímica, analítica como la voltametría cíclica (CV) y sintética como la electrólisis en discontinuo y de flujo. Paralelamente, se utilizarán, cuando sea necesario, la síntesis química y los métodos habituales de separación y análisis químico (RMN H<sup>1</sup>, GC y GC/MS).

Los resultados de esta Tesis se exponen en tres capítulos (Capítulos 3, 4 y 5): Acoplamiento cruzado en haloaromáticos, Acoplamiento cruzado en cianofenilsulfonatos y Síntesis electroquímica de flujo, respectivamente. Todos ellos contienen unos antecedentes bibliográficos que exponen los conocimientos previos del capítulo hasta la actualidad y una bibliografía específica.

En particular, los capítulos 3 y 4 contienen todos los resultados experimentales electroquímicos sobre los haloaromáticos estudiados (halobenzonitrilos, difluorobenzonitrilos, halonitroaromáticos y yodoaromáticos) y cianofenilsulfonatos (tosilato, mesilato y triflato), respectivamente. A partir de los resultados experimentales electroquímicos (voltametría cíclica y electrólisis en discontinuo) se expondrán las conclusiones pertinentes. El tercer capítulo de

## Objetivos

---

resultados, está dedicado a la electrólisis en continuo, nueva metodología iniciada por el grupo en esta tesis y realizada en el laboratorio 'Advanced Reactor Technology' de la 'University of Antwerp' durante mi estancia predoctoral de tres meses (29 de Agosto – 30 de Noviembre de 2017). Este estudio se aplicó al 4,4'-dinitrobenceno.

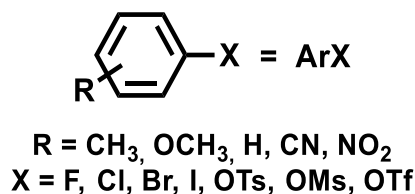
**ACOPLAMIENTO CRUZADO EN**  
**HALOAROMÁTICOS**





### 3. ACOPLAMIENTO CRUZADO EN HALOAROMÁTICOS

En este capítulo, se describe el comportamiento electroquímico, en DMF, de los compuestos aromáticos del tipo ArX (Gráfico 3.1).



*Gráfico 3.1*

Este capítulo consta de siete apartados, en Antecedentes, se muestran los resultados más relevantes de los estudios electroquímicos de estos compuestos en medios apróticos. Posteriormente, se dedica un apartado a cada una de las familias: halobenzonitrilos, difluorobenzonitrilos, halinitrobenzenos y yoduros de arilo. En cada uno de estos apartados se muestran los resultados obtenidos en ausencia de benceno y en presencia del mismo en las mismas condiciones experimentales y a efecto comparativo para finalizar con la discusión global de los resultados sintéticos obtenidos y del mecanismo de reacción si es posible. Se finaliza con un apartado de conclusiones y de bibliografía.

#### 3.1. ANTECEDENTES

La rotura de enlaces carbono-halógeno, C-X, en moléculas orgánicas conseguida por métodos electroquímicos en disolventes no acuosos ha sido objeto de estudio en sus dos vertientes: sintética y de dilucidación de mecanismo<sup>[1-5]</sup>.

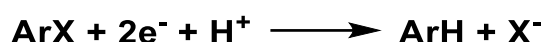
En general, la reducción de moléculas orgánicas con enlace C-X ocurre a potenciales más positivos en el orden, F, Cl, Br y I. Es decir, los fluoruros orgánicos son los más difícilmente reducibles. Los haluros aromáticos, que son el objeto de nuestro estudio, se reducen más fácilmente que los haluros de alquilo y la existencia de grupos electrón-atrayentes, como sustituyentes, en el grupo arilo facilita la reducción. La tabla 3.1.1 recoge los valores del potencial de pico,  $E_p$ , para una serie de compuestos, en DMF+0.1 M  $\text{Et}_4\text{N}^+$  a 25 °C.

La facilidad de reducción, tal como se indicaba es yodobenceno > bromobenceno > clorobenceno. Además, no aparecen datos sobre el fluorobenceno, lo que indica que se puede reducir, pero a potenciales más negativos que la descarga del medio (DMF+0.1 M  $\text{Et}_4\text{N}^+$ ). A destacar, el efecto de añadir el grupo nitro o el grupo ciano al haluro de arilo,  $E_p$  se hace menos negativo, de acuerdo con la naturaleza electrón-atrayente de los grupos indicados. Este efecto es más marcado cuando el sustituyente es el grupo nitro vs. el grupo ciano.

	$E_p / V \text{ vs. SCE}$
Yodobenceno	-1.62
Bromobenceno	-2.38
Clorobenceno	-2.58
Nitrobenceno	-1.18
Bromo-4-nitrobenceno	-1.15
Cloro-4-nitrobenceno	-1.08
Benzonitrilo	-2.33
4-Bromobenzonitrilo	-1.90
4-Clorobenzonitrilo	-1.97

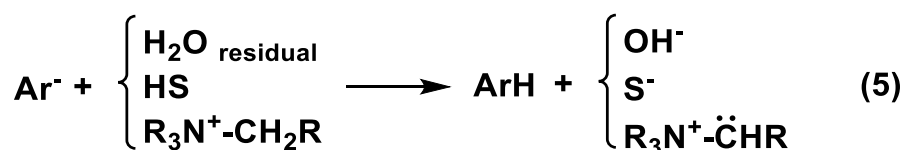
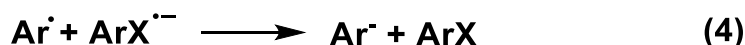
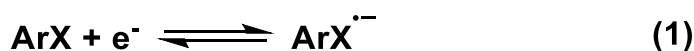
Tabla 3.1.1: Valores de  $E_p$  en disoluciones ca. 2 mM en DMF+0.1 M  $Et_4N^+$ [3].

La reacción global de electro-reducción de un haloaromático puede escribirse como (Esquema 3.1.1):



Esquema 3.1.1

Es decir, la reducción catódica del ArX produce la rotura del enlace C-X en un proceso a dos electrones y conduce al ArH correspondiente, con rendimientos próximos al 100%. El mecanismo aceptado [6-12] (Esquema 3.1.2) comienza por la formación de un anión radical  $\text{ArX}^{\cdot-}$  (Etapa 1) que rompe generando un radical arilo,  $\text{Ar}^\cdot$  y el anión haluro (Etapa 2). El radical neutro,  $\text{Ar}^\cdot$ , se reduce en el electrodo (Etapa 3) o en la disolución (Etapa 4). En ambos casos, el anión formado  $\text{Ar}^-$ , se protona con agua residual, disolvente o la sal de amonio correspondiente, dando lugar a ArH (Etapa 5). Reacciones como la abstracción de átomo de hidrógeno del disolvente y la posterior reducción en el electrodo o en la disolución de  $\text{S}^\cdot$  se han descrito como posibles.



Esquema 3.1.2

No se observan la formación de dímeros (para X = Cl, Br, I). En el caso de que el producto formado, ArH, sea reducible antes de la descarga del electrolito de fondo se puede observar una segunda onda que será o no reversible dependiendo de la estabilidad de ArH<sup>•-</sup>.

En algunos casos el número de electrones asociado a la primera onda puede ser menor que 2 y el rendimiento en ArH significativamente menor que el 100%<sup>[7]</sup>. En la mayoría de estos casos se recupera producto de dimerización, Ar-Ar, además de ArH. Este Ar-Ar puede provenir de la reacción (1) del Esquema 3.1.3 o bien del conjunto de etapas (2) y (3) del mismo esquema<sup>[13]</sup>.



Esquema 3.1.3

La dimerización de dos aniones radicales está caracterizada para compuestos que contienen flúor como halógeno en derivados arílicos con grupos electrón-atrayentes como el ciano y el nitro<sup>[14,15]</sup>.

En resumen, el comportamiento de haloaromáticos frente a la reducción catódica, en disolventes apróticos (DMF, ACN, DMSO) y con electrodos de trabajo inertes (C<sub>vitreo</sub>, Pt y Au) depende del halógeno y del grupo sustituyente del anillo, R. Esta dependencia se manifiesta en:

- El valor del potencial de reducción de la primera onda
- La reversibilidad o no de esta primera onda
- El número de electrones de esta primera onda, y
- La naturaleza y rendimiento de los productos obtenidos: ArH y Ar-Ar.

Para seguir avanzando en el “estado del arte” de este tema, se organizarán los comportamientos electroquímicos en DMF, ACN, DMSO (+0.1 M R<sub>4</sub>N<sup>+</sup>) y para los distintos electrodos de trabajo utilizados (C<sub>vitreo</sub>, Pt y Au) según la naturaleza del sustituyente R del anillo aromático ArX.

- 1) Halobencenos, halotoluenos y haloanisoles (R = H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>)
- 2) Halonitrobencenos (R = NO<sub>2</sub>)
- 3) Halobenzonitrilos (R = CN)

1) Halobencenos, halotoluenos y haloanisoles (R = H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>):

El compuesto con X = F para los tres derivados no se reduce en el rango de potencial usual en medio orgánico (hasta -2.90 V vs. SCE). Este resultado es coherente con el dato estimado del potencial de pico de reducción del benceno en estos medios y electrodos (E<sub>p</sub> < -3 V vs. SCE)<sup>[16]</sup>.

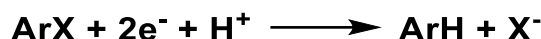
La tabla 3.1.2 resume los valores de potencial de pico, E<sub>p</sub>, obtenidos para los reactivos indicados en DMF+0.1 M Et<sub>4</sub>NBr a 25 °C<sup>[1]</sup>.

	$E_p / \text{V vs. Ag/AgBr/Br}^-$
$\text{IC}_6\text{H}_5$	-1.62
$\text{BrC}_6\text{H}_5$	-1.81
$\text{BrC}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	-1.84
$\text{BrC}_6\text{H}_5\text{OCH}_3$	-1.84
$\text{ClC}_6\text{H}_5$	-2.13

Tabla 3.1.2: Valores de  $E_p$  en disoluciones ca. 2 mM en DMF+0.1M  $\text{Et}_4\text{NBr}$  a 25 °C<sup>[1]</sup>.

En los halobencenos resulta más fácil reducir al yodo-derivado que al bromo- y que al cloro-. En la familia del bromobenceno añadir un sustituyente como el metilo o el metoxi hacen que el  $E_p$  sea ligeramente más negativo.

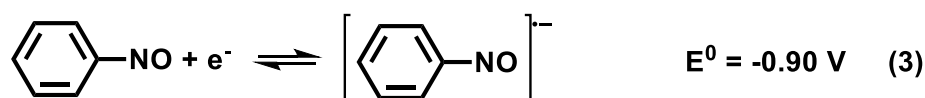
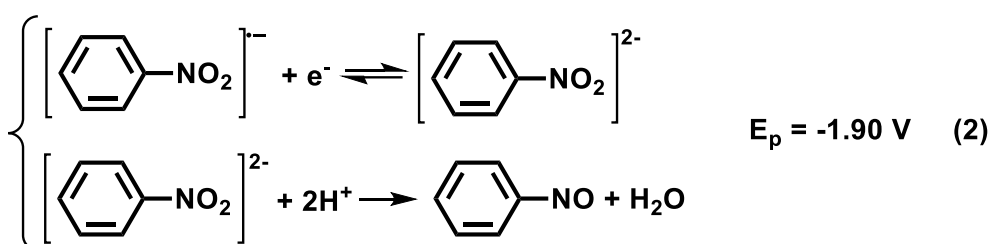
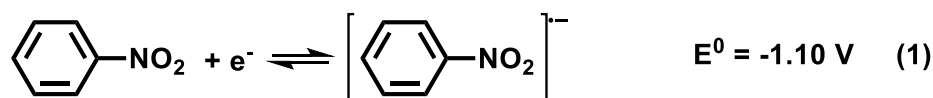
Todas las ondas son bielectrónicas, irreversibles y no presentan segunda onda de reducción que corresponda al benceno, tolueno y anisol, productos de rotura, ArH, que se obtiene con un rendimiento próximo al 100% (Esquema 3.1.4)<sup>[1-5]</sup>.



Esquema 3.1.4

2) Halonitrobencenos:

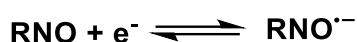
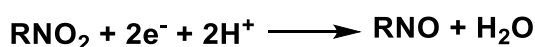
En el estudio electroquímico de la reducción catódica de halonitrobencenos<sup>[1-5]</sup> se comprueba que se comportan fundamentalmente como el nitrobenceno (Esquema 3.1.5).



Esquema 3.1.5

Se forma un anión radical estable (Etapa 1) con un potencial estándar,  $E^0$  ca. -1.10 V, en un proceso monoeléctrico rápido. Este anión radical es estable hasta un valor del potencial de -1.90 V. A este potencial, en un proceso multielectrónico ( $z=2$ ) seguido de una reacción química, se forma nitrosobenceno en su forma reducida (Etapas 2 y 3). El anión radical del

nitrosobenceno se oxida en un barrido de vuelta a un potencial *ca.* -0.90 V. El proceso global se puede escribir como: (Esquema 3.1.6).



Esquema 3.1.6

La tabla 3.1.3<sup>[1]</sup> recoge los valores de  $E_p$  de la primera transferencia electrónica y posteriores transferencias electrónicas para los derivados halo- del nitrobenzeno:

	$E_p / \text{V vs. SCE}$	
	1ª onda	2ª onda
Nitrobenzeno	-1.15	-1.90
4-Fluoronitrobenzeno	-1.13	-1.90
4-Cloronitrobenzeno	-1.07	-1.80
4-Bromonitrobenzeno	-1.05	-1.80
4-Yodonitrobenzeno	-1.05	-1.15 / -1.90

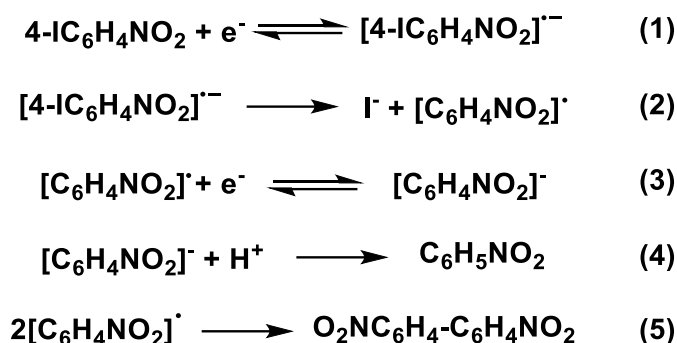
Tabla 3.1.3: Valores de  $E_p$  disoluciones *ca.* 2 mM en DMF+0.1 M  $\text{Et}_4\text{NBr}$  a 25 °C<sup>[1]</sup>.

El 4-fluoronitrobenzeno, 4-cloronitrobenzeno y 4-bromonitrobenzeno muestran el mismo comportamiento electroquímico respecto a la reducción catódica que el nitrobenzeno. Una primera onda monoelectrónica reversible con un potencial muy próximo al nitrobenzeno y una segunda onda bielectrónica irreversible químicamente y que da lugar al compuesto halonitroso correspondiente. Luego, en estos compuestos no se produce la rotura del enlace C-X en tiempo de la técnica utilizada (CV). En cambio, a tiempos largos de electrólisis, se obtiene como único producto el nitrobenzeno. La reacción de rotura del anión radical es lenta y tiene tiempo de ocurrir con un valor de intensidad eficaz muy baja.

El 4-yodonitrobenzeno, muestra tres ondas, la primera irreversible, la segunda reversible y la tercera irreversible. Con estos resultados Sosonkin *et al.*<sup>[17]</sup> propone (Esquema 3.1.7) la rotura del enlace C-I en el anión radical del 4-yodonitrobenzeno (Etapa 2) formado por transferencia electrónica en la Etapa 1. Puesto que el número de electrones de la primera onda es menor que 2, deben coexistir, la segunda reducción del radical  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2^{\bullet}$  (Etapa 3) al mismo potencial y la dimerización del radical  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2^{\bullet}$  (Etapa 5). El anión formado en la etapa 3 se protona (Etapa 4), obteniéndose nitrobenzeno ( $E^\circ = -1.15 \text{ V vs. SCE}$ ) mientras que en la etapa 5 por la dimerización del radical  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2^{\bullet}$  se llega al 4,4'-dinitrobifenilo ( $E^\circ = -0.98 \text{ V vs. SCE}$ ).

Para racionalizar este comportamiento de los halonitrobenzenos, se han realizado estudios teóricos<sup>[3,18]</sup>. El electrón, en el anión radical  $\text{ArX}^{\bullet-}$ , se sitúa en un orbital  $\pi^*$ . Si el electrón permaneciera en dicho orbital, la reacción de rotura del enlace C-X en el  $\text{ArX}^{\bullet-}$  no se produciría. Para que la reacción de rotura del enlace C-X en el  $\text{ArX}^{\bullet-}$  ocurra debe existir una transición del electrón del orbital  $\pi^*$  al  $\sigma^*$ . Esta transferencia electrónica prohibida es lenta, seguramente

porque ocurre a un potencial muy poco negativo *ca.* -1.00 V vs. SCE<sup>[18,19]</sup>. Una explicación plausible es que el enlace C-I rompe puesto que es el enlace más débil (Tabla 3.1.4).



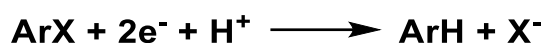
Esquema 3.1.7

C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -R	H	F	Cl	Br	I
D <sub>C-R</sub> /kJmol <sup>-1</sup>	465	524	399	337	274

Tabla 3.1.4: Energías de enlace en kJ mol<sup>-1</sup> a 298 K en una molécula neutra y con rotura homolítica<sup>[20]</sup>.

### 3) Halobenzonitrilos:

Los bromo-, cloro- y yodobenzonitrilos<sup>[1-5]</sup> tienen un comportamiento electroquímico, en su reducción catódica en medio orgánico no prótico, que concuerda totalmente con el indicado en el Esquema 3.1.2 para haloaromáticos en general, y que corresponde a la reacción global (Esquema 3.1.8):

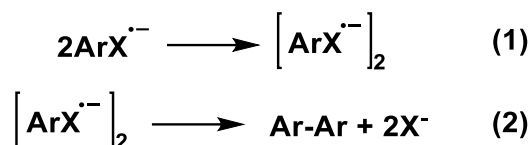


Esquema 3.1.8

Donde ArH representa al benzonitrilo, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN y X = Cl, Br, I. Los tres compuestos presentan una primera onda irreversible a dos electrones y con E<sub>p</sub> de -1.96 V, -1.92 V y -1.84 V vs. SCE, respectivamente. Además, hay una segunda onda monoelectrónica y reversible a -2.32 V vs. SCE que corresponde a la reducción del benzonitrilo formado. En el anión radical de estos compuestos, el electrón se sitúa en un orbital π\* de alta energía (potenciales de pico más negativos que en el caso de los halonitrobenzenos) y la transición π\*→σ\* es posible a una velocidad razonable. Electrólisis en estos medios indican que se obtiene benzonitrilo con rendimiento próximo al 100%.

Los flurobenzonitrilos<sup>[11,14,21,22]</sup> se reducen con ondas bielectrónicas irreversibles con E<sub>p</sub> muy negativos (*ca.* -2.10 V a -2.40 V vs. SCE) y su comportamiento depende del isómero estudiado. En las electrólisis del 2-fluoro- y 4-fluorobenzonitrilo se obtienen, como productos finales, benzonitrilo y 4,4'-dicianobifenilo. Mientras que el 3-fluorobenzonitrilo, en las mismas condiciones de trabajo da lugar al fluorobenceno. La formación del producto de dimerización, 4,4'-dicianobifenilo, se explica por la dimerización del anión radical del reactivo de partida

(Etapa 1) que está favorecida por un aumento de concentración de reactivo y que se acepta como etapa determinante de velocidad (edv) (Esquema 3.1.9).



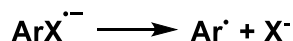
Esquema 3.1.9

El dímero formado (doblemente cargado) reacciona rápidamente por la rotura de los enlaces C-F formando dicianobifenilos (Etapa 2). El 4,4'-dicianobifenilo es reducible en la escala de trabajo, con dos ondas reversibles monoelectrónicas a -1.65 y -2.09 V vs. SCE.

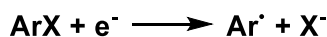
#### Naturaleza de la reacción de transferencia electrónica (ET) en estos compuestos

Una discusión general que afecta a la rotura del enlace C-X en un anión radical consiste en conocer si esta reacción de rotura es por pasos o concertada<sup>[23]</sup> (Esquema 3.1.10).

Se acepta que los haluros de arilo tienen mayoritariamente un tipo de mecanismo por pasos, es decir se forma el anión radical y este rompe, excepto en el caso del yodobenceno<sup>[24]</sup> en que la rotura es concertada. La medida de la anchura de la onda es crucial para la determinación del tipo de mecanismo<sup>[23,24]</sup>.



**Mecanismo por pasos**

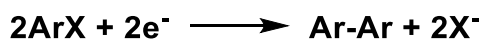
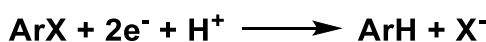


**Mecanismo concertado**

Esquema 3.1.10

#### Aspectos relevantes de estos antecedentes

En estos mecanismos se ha demostrado que la formación de ArH implica el consumo de dos electrones por mol de reactivo, ArX, mientras que si se forma el dímero Ar-Ar, el consumo de electrones sería de uno por mol de reactivo ArX (Esquema 3.1.11).

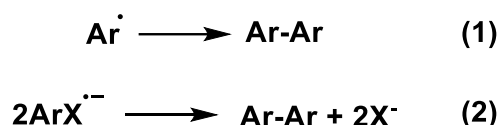


Esquema 3.1.11



Un número de electrones, entre 1 y 2, implica necesariamente que se obtienen dos productos de reacción, ArH y Ar-Ar.

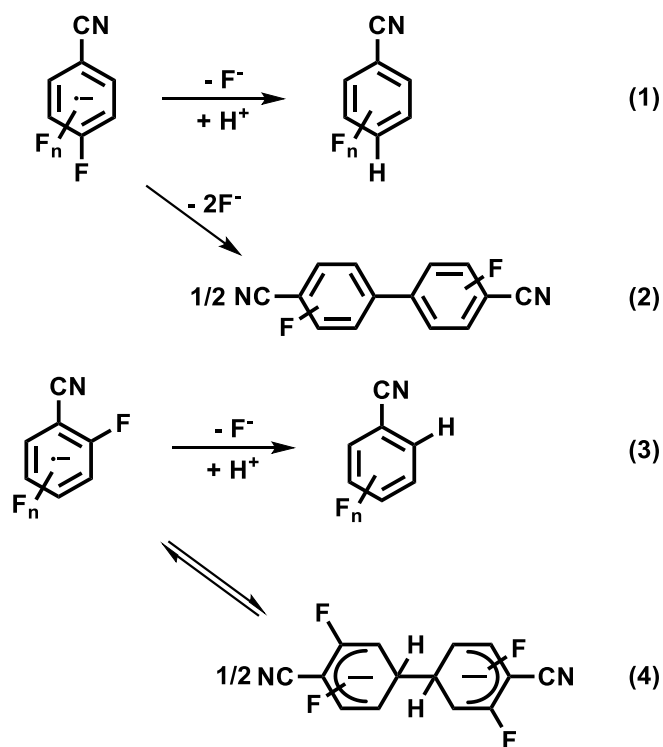
Por otro lado, la obtención del dímero Ar-Ar, puede explicarse por dos etapas bien diferenciadas (Esquema 3.1.12), la dimerización del radical Ar• formado por rotura del anión radical ArX<sup>•-</sup> (Etapa 1) o la dimerización de este anión radical, ArX<sup>•-</sup> (Etapa 2). Esta etapa es válida solo para derivados fluorados del benzonitrilo.



Esquema 3.1.12

En el estudio bibliográfico realizado se ha puesto de manifiesto la formación de compuestos de homoacoplamiento (dimerización) únicamente en derivados fluorados. Por otro lado, en nuestro laboratorio<sup>[25]</sup> se había demostrado la formación del 4,4'-dinitrotetrafluorobifenilo a partir de la reducción catódica del nitropentafluorobenceno. Estos dos hechos, hicieron extender el estudio a derivados difluorados del benzonitrilo que por su naturaleza parecían reactivos más proclives a dimerizar.

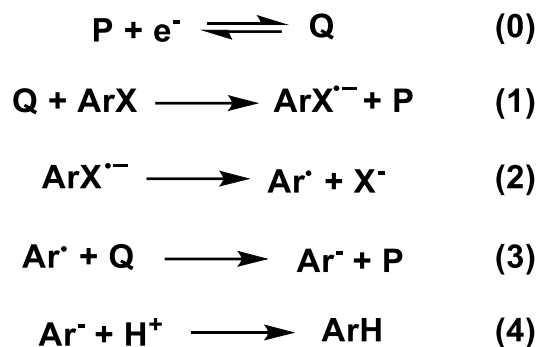
En los trabajos de Eframova et al.<sup>[26]</sup> se postulan dos tipos de mecanismos, según la posición de los sustituyentes fluoro en el compuesto con esqueleto benzonitrilo de partida. Además del registro de las curvas I-E, se realizaron electrólisis identificadoras de los productos de reducción (Esquema 3.1.13).



Esquema 3.1.13

Coexisten etapas de rotura del anión radical correspondiente (Etapas 1 y 3) con etapas de dimerización del anión radical (Etapas 2 y 4). Estas últimas están favorecidas si se aumenta la concentración del reactivo.

Paralelamente, estos autores<sup>[26]</sup> cuando realizan la reacción con un catalizador o mediador electroquímico, como el antraceno, no detectan la formación del dímero (Esquema 3.1.14).



Esquema 3.1.14

Si P/Q representa la pareja de mediador, más fácilmente reducible que ArX (Etapa 0). En la etapa (1) Q reacciona con ArX en disolución formando ArX<sup>•-</sup> y revertiendo a P y con Ar<sup>•</sup> dando lugar a Ar<sup>-</sup> (Etapa 3) que se protona dando ArH (Etapa 4). El radical Ar<sup>•</sup> se forma por rotura del anión radical ArX<sup>•-</sup> en la Etapa 2.

### 3.2. HALOBENZONITRILOS

Los compuestos halobenzonitrilos se reducen en el cátodo, de una forma muy diferenciada según la naturaleza del halógeno y para un mismo halógeno según su posición relativa al grupo ciano, en medio DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (Figura 3.2.1, Figura 3.2.2).

La Figura 3.2.1, muestra las curvas I-E para: 4-fluorobenzonitrilo (9.2 mM), 4-clorobenzonitrilo (9.9 mM), 4-bromobenzonitrilo (10.9 mM) y 4-yodobenzonitrilo (7.4 mM) a 0.5 V s<sup>-1</sup>. Todas las curvas presentan dos ondas de reducción, la primera irreversible y a dos electrones, con un valor de potencial de pico que se desplaza hacia valores más negativos en el sentido esperado (F < Cl < Br < I). La segunda onda de reducción reversible es fundamentalmente diferente entre el derivado fluorado y el resto. Para 4-cloro-, 4-bromo- y 4-yodo-, la onda tiene un E° de -2.30 V y corresponde a una transferencia monoelectrónica rápida, mientras que para el 4-fluoro-, su E° es de -2.48 V y su altura indica que la especie responsable de esta onda de reducción está presente en muy baja concentración. Además, el 4-fluoro- presenta una pequeña onda anódica ca. -2.00 V que no aparece si el barrido se corta a -1.90 V (antes de la primera onda de reducción).

Figura 3.2.1

Las curvas I-E de los isómeros 2-fluorobenzonitrilo (13.7 mM), 3-fluorobenzonitrilo (10.4 mM) y 4-fluorobenzonitrilo (9.2 mM) a  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  se muestran en la Figura 3.2.2. El 3-fluorobenzonitrilo presenta una única onda monoelectrónica, estrecha y reversible con  $E^\circ$  de  $-2.06 \text{ V}$ . El 2-fluoro y el 4-fluorobenzonitrilo, en cambio muestran una onda irreversible a  $-2.10 \text{ V}$  y  $1.2$  electrones y a  $-2.30 \text{ V}$  y  $2$  electrones, respectivamente. A destacar que en el caso del 4-fluorobenzonitrilo aparece una segunda onda reversible con  $E^\circ$  de  $-2.48 \text{ V}$ .

*Figura 3.2.2*

Este comportamiento, nos induce a estudiar la familia de los fluoro- y yododerivados como ejemplos límite para el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado.

### **4-Fluorobenzonitrilo (4FBN)**

**DMF+0.1 M  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$**

#### Voltametría cíclica

Una disolución de 4FBN 5.3 mM con una velocidad de barrido  $1.0 \text{ V s}^{-1}$  utilizando como electrodo de trabajo un electrodo de carbono vítreo ( $\Phi$  ca. 1 mm) a temperatura ambiente muestra el comportamiento de la Figura 3.2.3. La primera onda catódica es cuasi-irreversible ( $E_{pc} = -2.36 \text{ V} / E_{pa} = -2.21 \text{ V}$ ) con una anchura de pico de 74 mV y una función de corriente de 9.2, que indica que se trata de una transferencia electrónica a dos electrones (comparándolo con el valor de función de corriente del benzonitrilo como sustancia patrón). La segunda onda catódica es reversible con un potencial estándar de  $-2.48 \text{ V}$ . Las ondas anódicas a  $-1.99 \text{ V}$  y  $-1.53 \text{ V}$  muestran su reversibilidad, si se realiza un segundo ciclo, con  $E^\circ$  de  $-2.01 \text{ V}$  y  $-1.57 \text{ V}$ , respectivamente. A  $-0.68 \text{ V}$  aparece una onda anódica no reversible en un segundo ciclo. Las ondas anódicas sólo aparecen si el barrido inicial llega hasta  $-2.40 \text{ V}$  (después del primer pico catódico); si el barrido llega a potenciales más positivos que el potencial de pico de la primera onda catódica ( $-2.36 \text{ V}$ ) las ondas anódicas no aparecen, lo que indica que dichas ondas corresponden a la oxidación de productos formados en la primera transferencia electrónica. Admitiremos también que la onda centrada en  $-2.48 \text{ V}$  corresponde a un producto de dicha transferencia electrónica.

*Figura 3.2.3*

Un estudio sistemático realizado para concentraciones de 4FBN de 5.3, 15.4 y 34.1 mM y a velocidades comprendidas entre  $0.5$  y  $500 \text{ V s}^{-1}$  muestra la dependencia de la forma de las curvas con estas variables, Tabla 3.2.1 y Figura 3.2.4. Al realizar el barrido a velocidades crecientes y a una concentración dada, la primera onda de reducción pasa de bielectrónica ( $z = 2.0$  a  $1.5$ ) a monoelectrónica ( $z = 0.9$  a  $1.1$ ), la post-onda catódica y las ondas anódicas se hacen menos importantes, llegando incluso a desaparecer cuando la primera onda se hace totalmente reversible. Este efecto de velocidad es más notorio a concentraciones bajas de sustrato, a  $100 \text{ V s}^{-1}$  se puede apreciar la cuasi-reversibilidad de la primera transferencia electrónica ( $E^\circ = -2.21 \text{ V}$ ). En cambio, a concentraciones elevadas (superiores a  $10 \text{ mM}$ ) la primera onda catódica es totalmente irreversible y las ondas anódicas a  $-1.99 \text{ V}$  y  $-1.53 \text{ V}$  se hacen más intensas mientras

que la post-onda ( $E^\circ = -2.48$  V) mantiene su intensidad. La reversibilidad a concentraciones elevadas se alcanza a velocidades superiores de  $100 \text{ V s}^{-1}$  ( $300 \text{ V s}^{-1}$  para 15.4 mM y  $500 \text{ V s}^{-1}$  para 34.1 mM).

*Tabla 3.2.1*

*Figura 3.2.4.*

### Electrólisis

Se realiza un exhaustivo estudio de la reactividad electroquímica del 4FBN mediante electrólisis a un potencial controlado de -2.40 V con concentraciones de sustrato de 5.5, 12.5 y 34.1 mM y cargas de 1, 2, 3 y 4 F. En todos los casos la voltametría cíclica posterior a la electrólisis del 4FBN, y en comparación con la previa, muestra:

- 1) La disminución de la intensidad del pico asociado al 4FBN.
- 2) Sigue observándose el pico catódico centrado a -2.48 V.
- 3) Crece un pico anódico a -2.22 V presente en las disoluciones de 4FBN con concentraciones de 5.5 mM y ausente en concentraciones superiores a 10 mM. Es importante destacar que al iniciar el barrido catódico aparecen las ondas asociadas al producto definido anteriormente ( $E^\circ = -1.57$  y -2.01 V).
- 4) El pico anódico a -0.68 V mantiene su intensidad prácticamente invariable.

La Figura 3.2.5 muestra las curvas I-E registradas antes y después de la electrólisis de 4FBN 5.5 mM a -2.40 V, con una carga consumida de 1 F a temperatura ambiente como ejemplo.

*Figura 3.2.5*

Después del work-up la disolución electrolizada (ver apartado experimental) se analiza mediante GC/MS y el único producto identificado es el 4,4'-dicianobifenilo (4,4'-DCNBPh). Paralelamente, se estudia el comportamiento electroquímico del 4,4'-DCNBPh (Figura 3.2.6) mediante voltametría cíclica. Presenta dos picos monoeléctricos y reversibles ( $E^\circ = -1.57$  y -2.01 V) que coinciden con los picos del producto de la reacción.

*Figura 3.2.6*

Las tablas 3.2.2 y 3.2.3 muestran la conversión del 4FBN y selectividad del 4,4'-DCNBPh después de una electrosíntesis a -2.40 V calculados por voltametría cíclica antes y después de la electrólisis variando parámetros como la concentración del sustrato y la carga consumida ( $F=96500 \text{ C mol}^{-1}$ ), respectivamente. La conversión del 4FBN es del mismo orden (ca. 50 %) sea cual sea la concentración utilizada después de una electrólisis a potencial controlado a -2.40 V y 1 F de carga consumida (Tabla 3.2.2). La selectividad del 4,4'-DCNBPh decrece un poco al aumentar la concentración y por tanto el rendimiento en dímero decrece, pero en todos los casos es bajo, del orden del 10%. Con el objetivo de aumentar la conversión y selectividad se han realizado experimentos utilizando una concentración de 12.2 mM de 4FBN aplicando un potencial controlado de -2.40 V y con cargas consumidas de 1, 2, 3 y 4 F (Tabla 3.2.3). Se observa que al aumentar la carga consumida la conversión aumenta pasando de 48 al 92 %, sin embargo,

la selectividad disminuye de 19 al 1 %, con lo cual el rendimiento baja. Una explicación plausible es que el 4,4'-DCNBPh es electroactivo al potencial de trabajo y se consume a tiempos largos de electrólisis\*.

*Tabla 3.2.2*

*Tabla 3.2.3*

En todos estos experimentos, a diferentes concentraciones y cargas consumidas, se constata que la selectividad en 4,4'-DCNBPh es siempre menor que la conversión. Lo que nos indica que es posible que se formen otros productos de reacción no detectables por GC ni voltametría cíclica en los experimentos realizados. Nos estamos refiriendo al producto asociado al pico catódico reversible observado a  $E^\circ = -2.48$  V y al producto asociado al pico anódico a  $-2.21$  V.

### Pseudo-electrólisis

Se han realizado pseudo-electrólisis de disoluciones de 4FBN a  $-2.40$  V en disoluciones de distintas concentraciones y se han registrado las curvas I-E obtenidas. Se muestran dichas curvas para los casos de disoluciones 5.3 y 34.1 mM (Figura 3.2.7). Para la concentración 5.3 mM, el potencial  $-2.40$  V se ha aplicado durante 30 segundos e inmediatamente después se ha realizado un barrido:  $-2.70 / -1.00 / -2.70$  a  $10 \text{ V s}^{-1}$ . La curva I-E presenta dos picos reversibles con  $E^\circ$  de  $-2.30$  V y  $-2.48$  V. No aparecen picos reversibles con  $E^\circ$  a  $-1.57$  V y  $-2.01$  V. Para la concentración de 34.1 mM, el potencial de  $-2.40$  V se ha aplicado durante 30 segundos e inmediatamente después se ha realizado un barrido:  $-2.80 / -1.00 / -2.80$  a  $5.0 \text{ V s}^{-1}$ . La curva I-E presenta cinco picos reversibles. Dos de ellos coinciden con los medidos a 5.3 mM (con  $E^\circ$  de  $-2.30$  V y  $-2.48$  V). Los otros picos reversibles tienen  $E^\circ$  de  $-1.57$  V,  $-1.88$  V y  $-2.01$  V.

*Figura 3.2.7*

Las observaciones más interesantes de dichas curvas son:

- 1) Se ha consumido el 4FBN en las dos concentraciones estudiadas.
- 2) En las dos concentraciones estudiadas aparece un nuevo pico reversible con  $E^\circ$  de  $-2.30$  V.
- 3) En las dos concentraciones estudiadas aparece el pico reversible con  $E^\circ$  de  $-2.48$  V, producto de la reacción no identificado.
- 4) A concentración alta aparecen las ondas características del producto caracterizado por electrólisis: 4,4'-DCNBPh ( $E^\circ$  a  $-1.57$  y  $-2.01$  V).
- 5) El producto, 4,4'-DCNBPh ( $E^\circ$  a  $-1.57$  y  $2.01$  V), no se observa a concentraciones bajas.
- 6) A concentración alta, aparece un nuevo pico reversible centrado en  $-1.88$  V.

En este punto, debemos recordar que análisis químicos, por GC/MS, sólo han permitido certificar la existencia de 4,4'-DCNBPh como producto de reacción. Sin embargo, la pseudo-electrólisis ha demostrado la existencia de más productos responsables de:  $E^\circ$  de  $-2.48$  V,  $E^\circ$  de  $-2.30$  V y  $E^\circ$  de

---

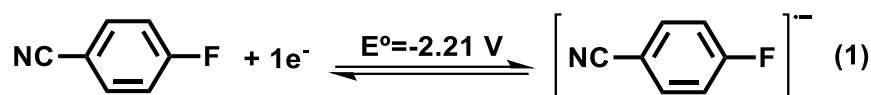
\* Se han realizado electrólisis del 4,4'-DCNBPh a  $-2.40$  V con una carga consumida de 1F y se ha obtenido una conversión del 34%.

-1.88 V. Una explicación plausible para no haberlos detectado después del work-up puede ser su insolubilidad en fase orgánica y/o bien su alta volatilidad.

Además, si un producto de la reducción catódica del 4FBN es el 4,4'-DCNBPh que es dímero y que se ha formado porque en algún momento se ha roto el enlace C-F, se puede aceptar que el en medio se encuentre benzonitrilo. Y el benzonitrilo tiene una onda reversible monoeléctrica centrada en -2.30 V (es nuestra sustancia patrón. Ver parte experimental).

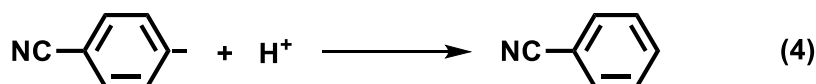
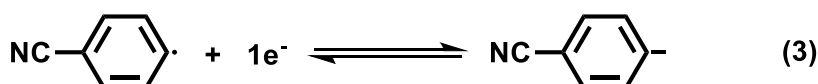
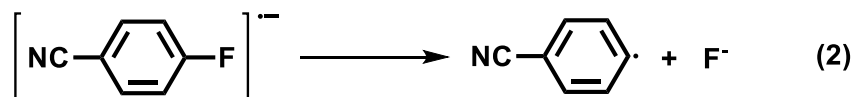
### Mecanismo

El conjunto de datos electroquímicos y químicos obtenidos y los datos recogidos en los antecedentes nos permiten proponer el mecanismo siguiente. La reducción del 4FBN comienza con una transferencia electrónica de un electrón (que a concentraciones bajas alcanza la reversibilidad a  $v \geq 100 \text{ V s}^{-1}$  con  $E^\circ -2.21 \text{ V}$ ), formándose un anión radical (Etapa 1).

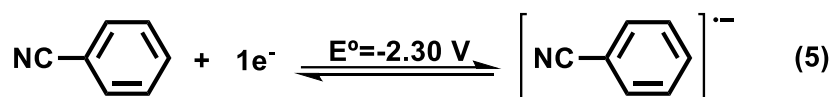


Este anión radical, puede seguir dos caminos de reacción (que en nuestro caso no son excluyentes): Romper el enlace C-F y dimerizar.

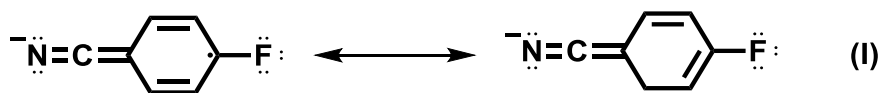
**1) Romper el enlace C-F** en el anión radical, dando el anión fluoruro y un radical aromático que se reduce en el potencial de trabajo. El anión generado se protona formándose benzonitrilo ( $\text{NC-C}_6\text{H}_5$ ) (Etapas 2-4).



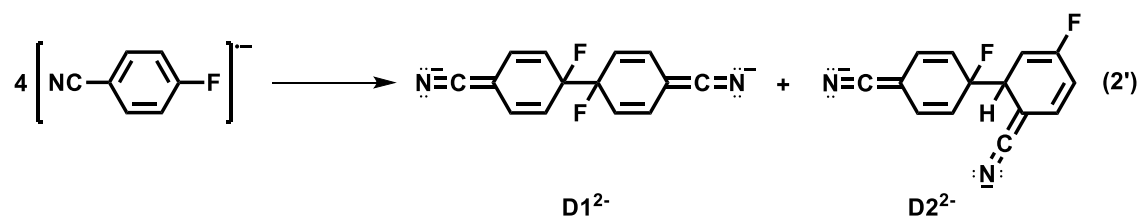
El benzonitrilo se reduce monoeléctrica y reversiblemente con  $E^\circ=-2.30 \text{ V}$  (Etapa 5). Nótese que el benzonitrilo es uno de los productos de la reducción.



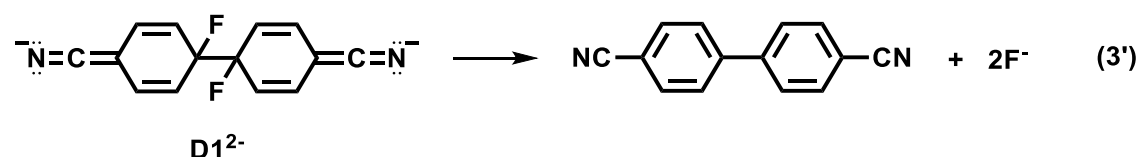
**2) Dimerizar:** El anión radical del 4FBN se puede representar, entre otras, con estas dos formas resonantes:



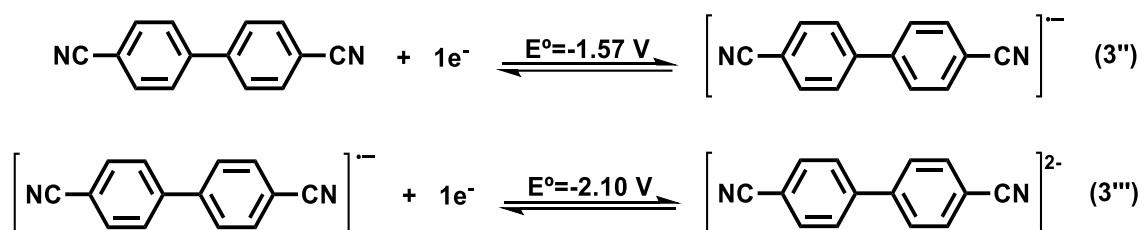
De las dos dimerizaciones más probables (con menos impedimento estérico) surgen de  $D1^{2-}$  y  $D2^{2-}$  (Etapa 2').



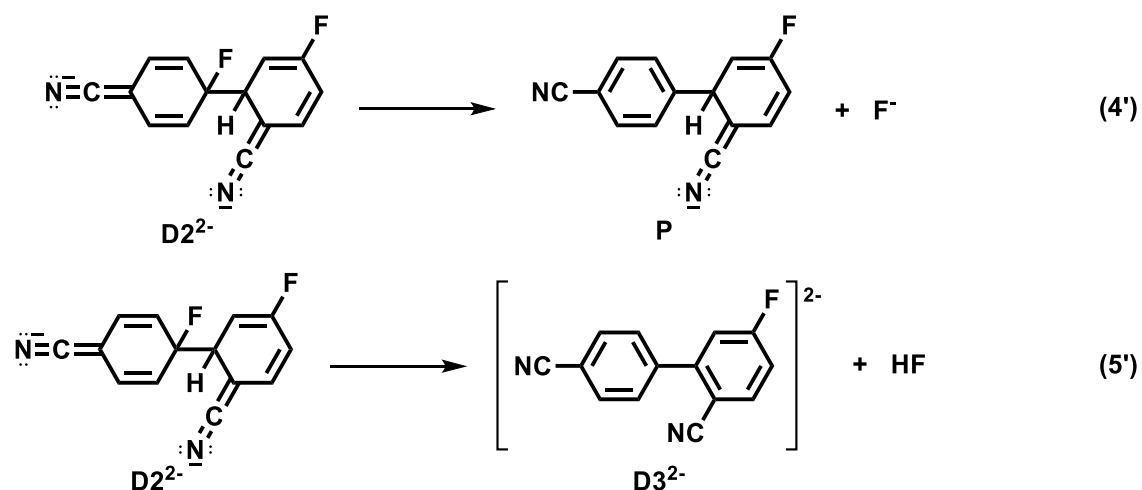
En la disolución electrolizada se detecta la presencia de 4,4'-DCNBPh. Este producto puede provenir de la pérdida de dos iones fluoruro de  $D1^{2-}$  [15] (Etapa 3').



El 4,4'-DCNBPh formado se reduce con dos transferencias monoeléctricas sucesivas con  $E^{\circ}$  de -1.57 V (Etapa 3'') y -2.01 V (Etapa 3''').

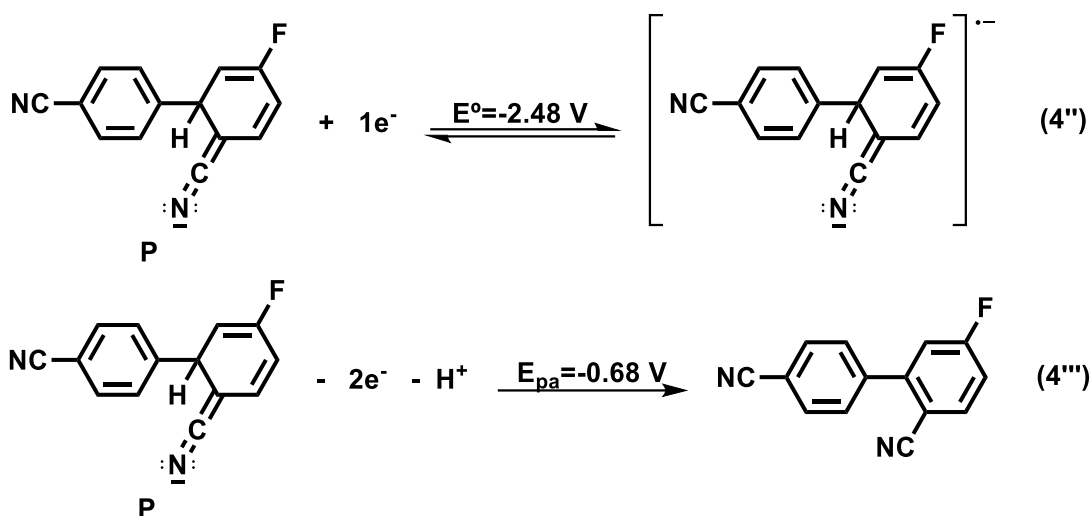


El dianión dímero  $D2^{2-}$  puede evolucionar de dos formas paralelas: perdiendo un ión fluoruro, dando el producto aniónico P (Etapa 4') y perdiendo HF dando el dianión  $D3^{2-}$  (Etapa 5').

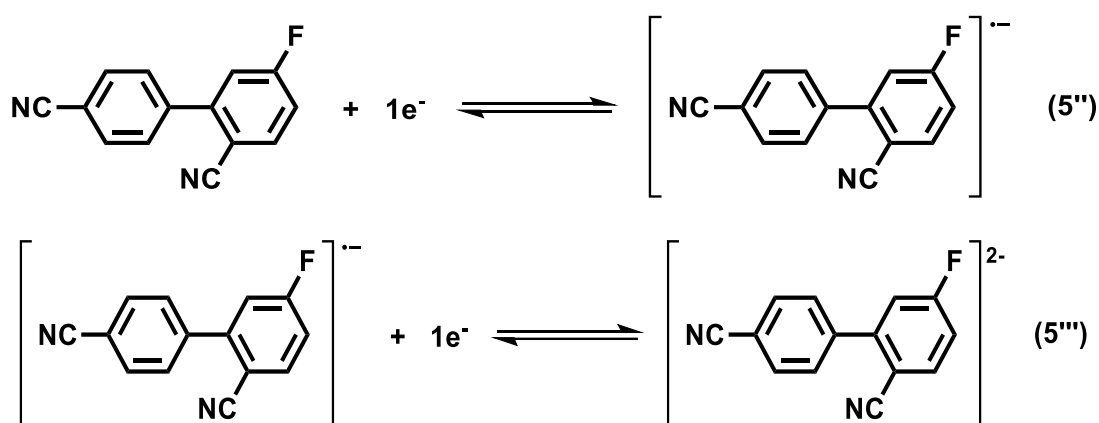


Productos similares a P han sido propuestos por Bartak et. al.<sup>[27]</sup> para derivados del cianofenileter. Bartak propone que el producto equivalente a P, puede reducirse en una onda

monoelectrónica a potenciales muy negativos (Etapa 4'') y oxidarse a potenciales bastante negativos (Etapa 4''').



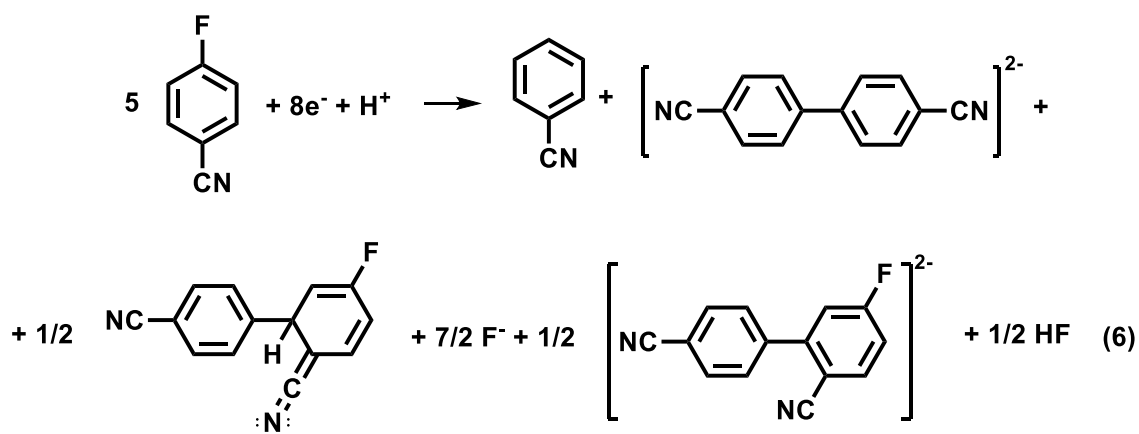
Por otro lado, remarcar que el dianión D3<sup>2-</sup> tiene una estructura similar al 4,4'-DCNBPh<sup>2-</sup> y que, como él, debe ser posible oxidarlo a potenciales alrededor de -1.57 V y -2.01 V (Etapa 5'' y 5''').



En nuestros experimentos, a todas las concentraciones, observamos un pico a -2.48 V y, por tanto, podemos sugerir que correspondería a la reducción de P (Etapa 4''). Si fuera así deberíamos también observar los picos a -0.68 V (Etapa 4''') y a -1.88 V (Etapa 5'') o (Etapa 5'''). Efectivamente, el primero es visible a todas las concentraciones estudiadas, mientras que el segundo sólo se observa en experimentos de pseudo-electrólisis y electrólisis a concentraciones del orden de 30 mM.

La suma de las distintas etapas del mecanismo que ocurren a nivel de la primera onda de reducción se puede escribir como (6).





Esto implica que el número de electrones consumidos es de 1.6 por mol de 4FBN reducido. Nótese que, a concentraciones elevadas, donde la dimerización está favorecida el número de electrones toma un valor máximo de 1.5 (Tabla 3.2.1).

La reacción global (6) se ha escrito suponiendo la coexistencia de un mecanismo ECE (obtención de benzonitrilo) combinado con un mecanismo EC<sub>2</sub>E, donde uno de los productos de dimerización se reduce en el potencial de trabajo (obtención del 4,4'-DCNBPh). La baja selectividad en el 4,4'-DCNBPh se debe pues, a la existencia de los productos asociados: P y D3<sup>2-</sup> y, sobretodo, benzonitrilo. Una estimación conduce a pensar que, en el mejor de los casos, los productos, que provienen de la dimerización del anión radical del 4FBN, alcanzan el 30 % de selectividad frente al 70 % en benzonitrilo (producto de rotura del 4FBN).

#### DMF / Benceno: Optimización de las condiciones de trabajo

Se han realizado diferentes electrólisis de disoluciones de 4FBN (ca. 10 mM), en DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> con una carga consumida de 1F variando únicamente la composición de la fase electrolito, es decir la cantidad de benceno y el potencial aplicado que depende del potencial de pico del 4FBN en el medio DMF/benceno.

Voltametrías de dichas disoluciones antes y después de las electrólisis y previas al work-up de la disolución a un potencial más negativo que el potencial de pico catódico y con una carga consumida de 1F, presentan un comportamiento que depende fuertemente de la proporción de benceno. En todas las disoluciones de 4FBN se observa la presencia del producto de homo-acoplamiento o dimerización ya descrito: 4,4'-DCNBPh con dos ondas reversibles características (E° = -1.57 y -2.01 V). La Figura 3.2.8 muestra las curvas I-E antes y después de una electrólisis a -2.50 V y con una carga consumida de 1F, para una disolución en DMF/benceno (40/60). Además de las ondas anteriores se hacen visibles unas nuevas ondas características del 4-fenilbenzonitrilo (4PhBN, E° = -1.96 V y E<sub>pa</sub> = -1.00 V). El 4PhBN es el producto de acoplamiento cruzado entre el reactivo y el benceno, Figura 3.2.9.

Figura 3.2.8

Figura 3.2.9

Tras el work-up y análisis de los productos de reacción mediante GC/MS identifican al 4,4'-DCNBPh (producto de homo-acoplamiento) y al 4PhBN (producto de acoplamiento cruzado) como únicos productos de reacción. La Tabla 3.2.4 recoge el potencial aplicado y la relación entre los productos de acoplamiento obtenidos (calculada por GC) para nueve electrólisis de disoluciones de 4FBN (ca. 10 mM), en DMF con un contenido en benceno desde 0 al 80%. En todas las disoluciones la concentración de Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> se ha mantenido igual a 0.1 M. Cabe destacar que al enriquecer la disolución en benceno crece la proporción de 4PhBN respecto al 4,4'-DCNBPh.

Tabla 3.2.4

La relación 20/80 parece la óptima para la obtención de una mayor relación de producto de acoplamiento cruzado vs. homo-acoplamiento. En este momento, por una parte, se decide trabajar a la temperatura de 10 °C para evitar la evaporación de parte del disolvente y además se procede a un estudio de la respuesta electroquímica con un patrón como la fluorenona en ese medio. Con esta alta proporción de benceno la disolución es menos conductora, las transferencias electrónicas ocurren a potenciales más negativos y se hacen más lentas ( $\Delta E_{pc}$  mayores de 60 mV). La Tabla 3.2.5 muestra los valores de  $E_{pc}$  y  $\Delta E_{pc}$  de una disolución de 9-fluorenona (ca. 10 mM) en DMF/benceno (20/80) a diversas concentraciones de Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>.

Tabla 3.2.5

Se alcanzan los valores aceptables de  $E_{pc}$  y  $\Delta E_{pc}$  para la 9-fluorenona, a una concentración 0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>. A destacar que 0.6 M es el límite de solubilidad de Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> en este medio.

#### Electrosíntesis del 4-fenilbenzocitrilo

En las mejores condiciones de trabajo, es decir DMF/benceno (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, a 10 °C ( $E_{pc}=-2.31$  V,  $z=1.9$ ) se realizan electrólisis de disoluciones de 4FBN 13.4 mM a potencial de -2.40 V y con una carga consumida de 1, 2 y 3 F (Figura 3.2.10).

Figura 3.2.10

Las curvas I-E antes de la electrólisis y después de consumir una carga de 1, 2 y 3 F muestran una mayor conversión de 4FBN y selectividad en producto de acoplamiento cruzado cuando se han consumido 2F. Con 3F, las curvas obtenidas pierden definición. La Tabla 3.2.6 resume los diferentes valores de conversión en 4FBN y selectividad en 4PhBN calculados por voltametría cíclica (antes del work-up).

Tabla 3.2.6.

La conversión aumenta a medida que la carga consumida crece. Sin embargo, la selectividad en los dos productos acoplamiento disminuye. Los productos obtenidos de homo-acoplamiento y acoplamiento cruzado contienen grupos CN que se reducen al potencial de trabajo. Electrólisis a tiempos largos (3F) implican la electroreducción de dichos productos y su transformación en especies no electroactivas (tipo benzamidas).

### Mecanismo

En este momento de la investigación, no se disponen de suficientes datos experimentales para sugerir un mecanismo de formación de 4PhBN, producto de acoplamiento cruzado, a partir del 4FBN y benceno. Se requiere del estudio electroquímico de una mayor variedad de compuestos para sugerir un posible mecanismo.

### **2-Fluorobenzonitrilo (2FBN)**

#### **DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>**

### Voltametría cíclica

Una curva I-E característica del 2FBN está representada en la Figura 3.2.11. Una onda principal monoelectrónica estrecha irreversible con potencial de pico de -2.10 V y dos ondas más, una segunda onda de reducción reversible con  $E^{\circ} = -2.30$  V y otra onda anódica a -1.10 V ambas asociadas a la primera onda de reducción. Esta última onda sólo aparece si se llega a potenciales más negativos que el pico de la primera onda.

*Figura 3.2.11*

Las curvas I-E correspondientes a la reducción de 2FBN dependen de su concentración y de la velocidad de barrido. La Tabla 3.2.7 tabula los valores de los potenciales de pico, así como los valores de  $E^{\circ}$ ,  $\Delta E_{pc}$ , intensidad de pico y número de electrones de la primera onda de reducción del 2FBN a diferentes concentraciones y velocidades. A una misma velocidad ( $1.0 \text{ V s}^{-1}$ ) hay efecto concentración (Figura 3.2.12). Al aumentar la concentración de 4.0 mM a 9.0 mM y a 15.5 mM, se observa una disminución de la onda reversible con  $E^{\circ} = -2.30$  V y un aumento de la onda anódica a -1.10 V asociadas a la primera onda de reducción.

A una misma concentración se observa un efecto velocidad marcado (Figura 3.2.13). La primera onda se hace reversible al aumentar la velocidad de barrido. A 9.0 mM la reversibilidad total de la primera onda se alcanza a  $50 \text{ V s}^{-1}$  ( $E^{\circ} = -2.15$  V), mientras que 15.5 mM la velocidad en la que la primera onda es reversible es de  $500 \text{ V s}^{-1}$ . A destacar que, en cualquier experimento, en un segundo ciclo no aparecen ondas nuevas, distintas a las descritas.

*Tabla 3.2.7.*

*Figura 3.2.12*

*Figura 3.2.13*

Además, en voltametrías cíclicas con dos ciclos consecutivos barriendo hasta potenciales más positivos que -1.10 V se recupera prácticamente la totalidad de la intensidad catódica correspondiente al pico del 2FBN (Figura 3.2.14a). En cambio, si se realiza la misma voltametría barriendo hasta un potencial más negativo que la onda anódica de -1.10 V (-1.20 V) se observa una disminución de la intensidad catódica correspondiente al 2FBN (Figura 3.2.14b), lo que

indica que, a diferencia del caso anterior, si no se alcanza el potencial de -1.10 V no se recupera la concentración de 2FBN inicial.

Figura 3.2.14

### Electrólisis y pseudo-electrólisis

Especialmente interesantes son los experimentos de pseudo-electrólisis (Figura 3.2.15) realizados a dos disoluciones de 2FBN, 4.0 mM y 15.5 mM. En ambos casos se aplica un potencial de -2.50 V durante 30 segundos y se registran las curvas I-E a 1.0 V s<sup>-1</sup> con un barrido -2.50 / 0.00 / -2.50 V. En los tiempos largos de la pseudo-electrólisis, y a ambas concentraciones, se observa la formación de benzonitrilo (E°=-2.30 V) y la onda anódica a -1.10 V. Sin embargo, se sigue poniendo de manifiesto el efecto concentración: más benzonitrilo a concentraciones bajas, más especie dimérica a concentraciones altas. Además, no aparecen nuevas ondas en el barrido de reducción (0.00 a -2.50 V).

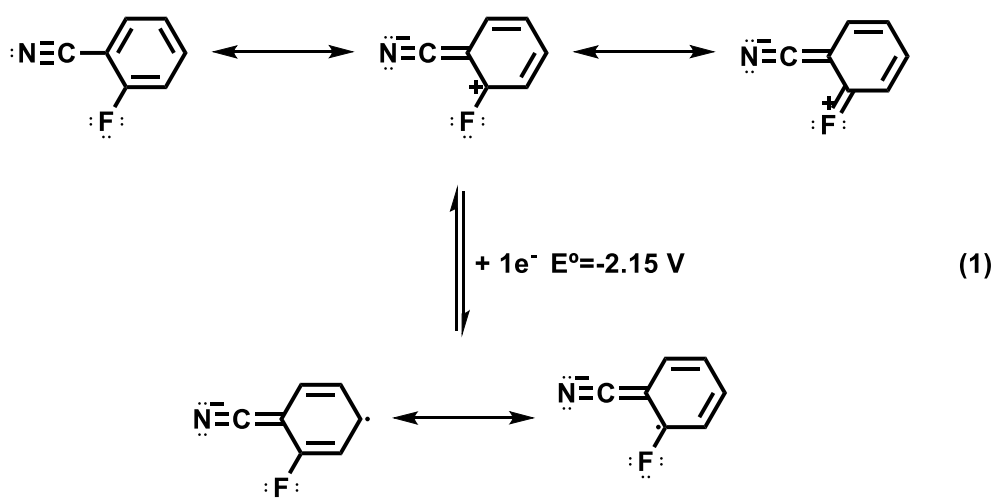
Figura 3.2.15

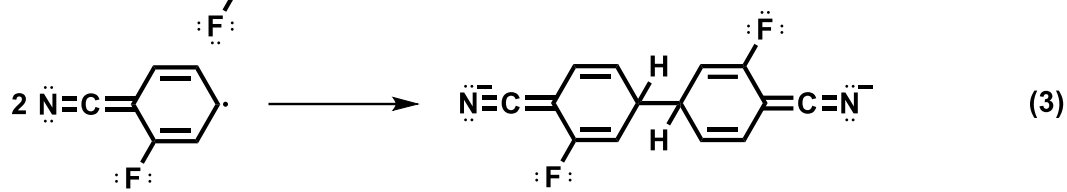
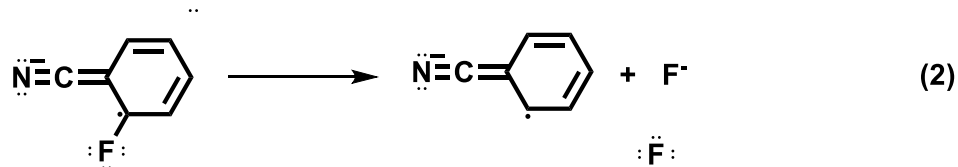
En la electrólisis realizada a una disolución de 2FBN 9.0 mM aplicando un potencial de -2.15 V y con una carga consumida de 1F (tiempo de electrólisis ca. 20 minutos), (Figura 3.2.16) se observa en una primera lectura la formación de benzonitrilo (E°=-2.30 V) y la onda anódica a -1.10 V. Como el barrido es el convencional de voltametría (0.00 / - 2.50 / 0.00), la onda a -1.10 V es menos intensa pues el producto responsable de la misma ha tenido tiempo de difundir a la disolución disminuyendo su concentración en la superficie del electrodo.

Figura 3.2.16

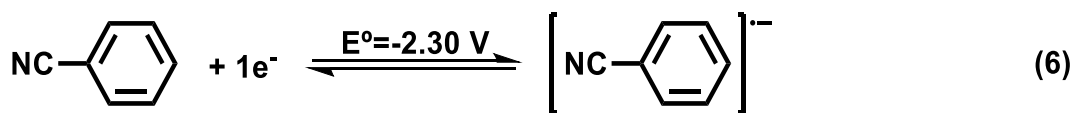
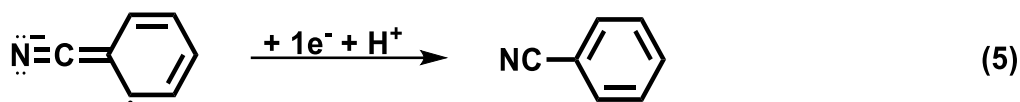
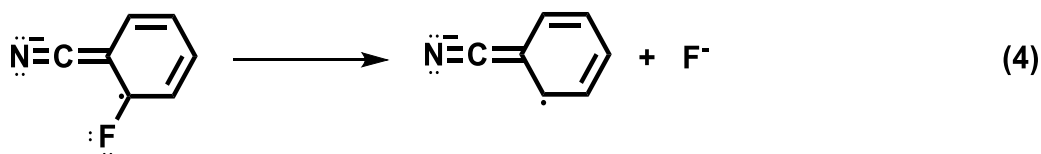
### Mecanismo

Estos resultados, permiten en comparación con el comportamiento del 4FBN y lo mostrado por voltametría cíclica, pseudo-electrólisis y electrólisis decidir que el 2FBN, forma un anión radical en la primera transferencia electrónica (Etapa 1). En voltametría cíclica, este anión radical puede romper un enlace C-F (Etapa 2) y dimerizar (Etapa 3).

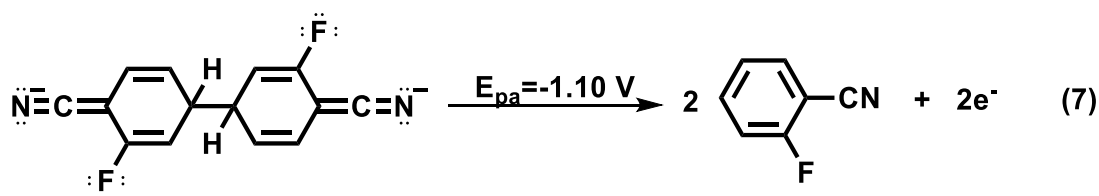




Si la concentración es baja (< 8 mM) el número de electrones es ligeramente superior a 1 y aparece la onda correspondiente al benzonitrilo ( $E^\circ = -2.30 \text{ V}$ ) (Etapas 4-6).



Para concentraciones superiores (> 8 mM), el anión radical formado prácticamente no rompe y da lugar a un/unos dímeros capaces de ser oxidados a  $-1.10 \text{ V}$ . Puesto que en barridos sucesivos no se detectan ondas nuevas, sugerimos que los dímeros formados se oxidan revertiendo al reactivo (Etapas 7).



En conclusión, el 2FBN no forma dímeros estables.

#### DMF/benceno (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>

Se ha preparado una disolución 11.1 mM de 2FBN y se ha realizado una voltametría en el rango de potenciales de  $-0.50 / -2.70 / -0.50 \text{ V}$  a  $0.5 \text{ V s}^{-1}$ . La curva I-E registrada se muestra en la Figura 3.2.17. La forma es idéntica a la curva I-E representada en la Figura 3.2.11, es decir, una onda monoelectrónica estrecha (44 mV) e irreversible con potencial de pico de  $-2.10 \text{ V}$  y una onda anódica a  $-1.10 \text{ V}$ . En un segundo ciclo no aparecen nuevas ondas. La onda correspondiente al benzonitrilo ( $E^\circ = -2.30 \text{ V}$ ) se intuye solamente.

Figura 3.2.17

Una pseudo-electrólisis realizada en una disolución 11.1 mM de 2FBN a un potencial de -2.70 V durante 30 segundos muestra una curva I-E como la que aparece en la Figura 3.2.18. La velocidad de barrido es de  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  y el barrido  $-2.70 / -0.50 / -2.70 \text{ V}$ . Se intuye mejor la presencia de benzonitrilo ( $E^\circ = -2.30 \text{ V}$ ), pero como anteriormente no aparecen nuevas ondas en reducción. En este medio, el comportamiento es análogo al obtenido sin benceno. No se detecta la presencia de ningún producto de homo-acoplamiento ni de acoplamiento cruzado.

Figura 3.2.18

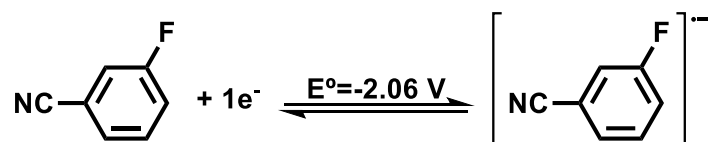
### 3-Fluorobenzonitrilo (3FBN)

#### **DMF+0.1 M $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$**

La curva I-E que corresponde a una disolución de 3FBN 10.4 mM a una velocidad de barrido de  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  con un electrodo de carbono vítreo como electrodo de trabajo ( $\phi \text{ ca. } 1 \text{ mm}$ ) y a temperatura ambiente se muestra en la Figura 3.2.19. En el rango de potencial de  $-1.50 / -2.5 / -1.50 \text{ V}$  presenta un único pico de reducción monoelectrónico y reversible con  $E^\circ = -2.06 \text{ V}$ . Este mismo comportamiento se obtiene al variar la velocidad de barrido de potencial ( $0.5$  a  $100 \text{ V s}^{-1}$ ) y la concentración utilizada en el rango  $4.0 - 15.0 \text{ mM}$ .

Figura 3.2.19

Este resultado es coherente con una reacción de una sola etapa, una transferencia electrónica rápida que da lugar a un anión radical estable en el tiempo de la técnica y que puede ser representado como:



Dado el comportamiento reversible del 3FBN no se ha procedido a su estudio en electrólisis en DMF ni en DMF/benceno.

### 4-Yodobenzonitrilo (4IBN)

#### **DMF+0.1 M $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$**

#### Voltametría cíclica

Una disolución de 4IBN 10.1 mM con una velocidad de barrido  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  utilizando como electrodo de trabajo un electrodo de carbono vítreo a temperatura ambiente muestra el comportamiento de la Figura 3.2.20. La primera onda catódica es irreversible ( $E_{pc} = -1.86 \text{ V}$ ) con una anchura de pico de  $118 \text{ mV}$  y una función de corriente de  $10.2$ , que indica que se trata de una transferencia electrónica a dos electrones (comparándolo con el valor de función de

corriente del benzonitrilo como sustancia patrón). La segunda onda catódica es reversible monoeléctrica con un potencial estándar de -2.30 V, correspondiente al benzonitrilo.

*Figura 3.2.20*

Además, cabe destacar:

- 1) Las ondas anódicas a 0.70 y 0.92 V aparecen en todas las voltametrías cíclicas siempre que se alcance un potencial más negativo que la primera onda catódica. Dichas ondas corresponden a la oxidación del I<sup>-[28]</sup>.
- 2) En un segundo ciclo no se aprecia la aparición de nuevas ondas distintas a las ya descritas.
- 3) La primera onda de reducción es irreversible hasta velocidades de barrido altas ( $\leq 1000 \text{ V s}^{-1}$ ).

### Electrólisis y pseudo-electrólisis

Se han realizado pseudo-electrólisis de disoluciones de 4IBN 10.1 mM a -2.00 y -2.50 V durante 30 segundos y se han registrado las curvas I-E obtenidas (Figura 3.2.21). Por otro lado, la Figura 3.2.22 muestra la electrólisis realizada a una disolución de 4IBN 10.3 mM con un potencial aplicado de -1.90 V y con una carga consumida de 2F.

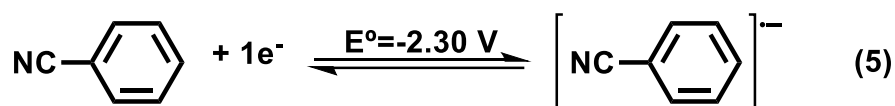
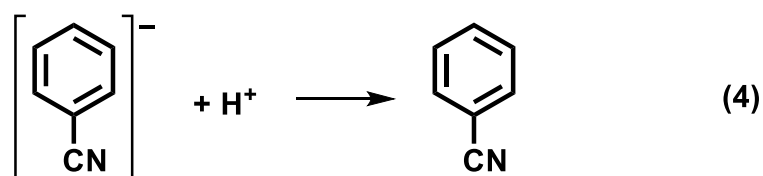
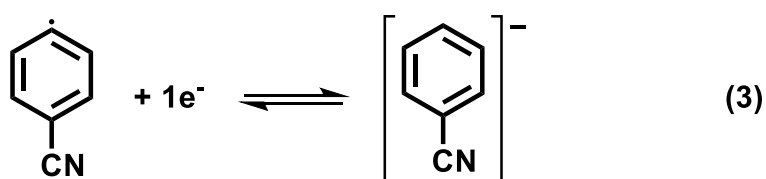
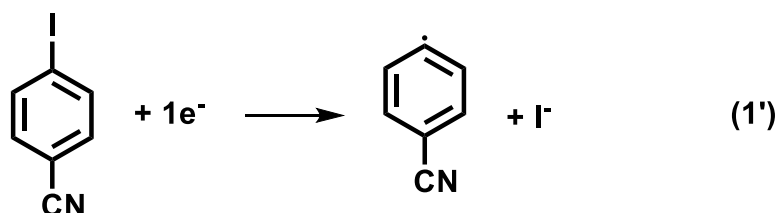
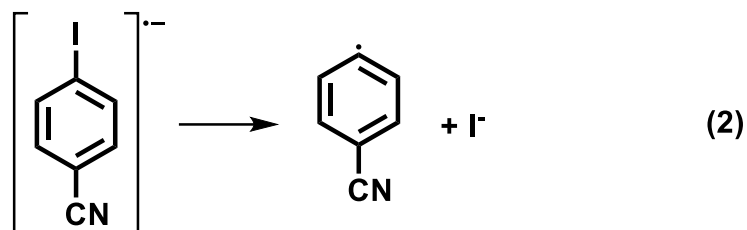
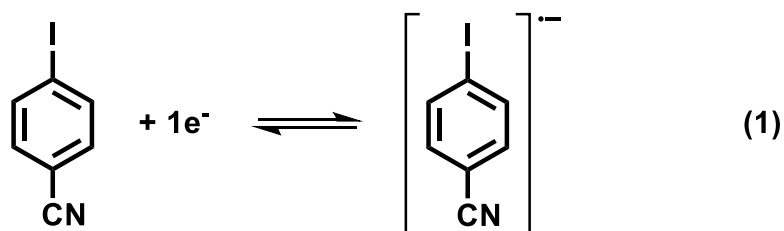
*Figura 3.2.21*

*Figura 3.2.22*

En ambos experimentos se observa el mismo comportamiento, la disminución de concentración del sustrato mientras la intensidad catódica del pico centrado en -2.30 V y las intensidades anódicas a 0.70 y 0.92 V aumentan. Análisis mediante GC después del work-up identifican únicamente a benzonitrilo como producto de electrólisis con una conversión del 75 %. Es decir, no se obtiene ningún producto de acoplamiento.

### Mecanismo

Con el conjunto de datos experimentales se puede sugerir un mecanismo ECE con un comportamiento intermedio entre por etapas y concertado dado el valor de  $\Delta E_{pc} = 118 \text{ mV}$ <sup>[23,24]</sup>. En primer lugar, la transferencia electrónica para formar el anión radical correspondiente, y la posterior rotura del enlace C-I para obtener el radical cianofenilo y yoduro (Mecanismo por etapas), Etapa 1 y 2. Aunque también la rotura del enlace C-I puede darse de forma simultánea a la transferencia electrónica (Mecanismo concertado), Etapa 1'. El radical arilo formado en 2 y/o 1' se reducirá en una segunda transferencia electrónica (Etapa 3) obteniendo el carbanión correspondiente, que se protonará (Etapa 4) para obtener benzonitrilo, único producto detectado (juntamente con yoduro) por voltametría cíclica, pseudo-electrólisis y electrólisis. El benzonitrilo formado se reduce monoeléctrica y reversiblemente en la Etapa 5 con  $E^\circ = -2.30 \text{ V}$ .



DMF/benceno (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>

Voltametría cíclica

Se prepara una disolución 4IBN 10.0 mM y se realiza una voltametría cíclica en el rango de potenciales 0.00 / -2.70 / 1.50 / 0.00 V a 0.5 V s<sup>-1</sup> (Figura 3.2.23). Se observa una forma idéntica a la curva I-E mostrada en la Figura 3.2.20 una onda ancha (148 mV) con z=1.7 e irreversible con un potencial de pico de -1.75 V y una posterior onda monoelectrónica centrada en -2.21 V, correspondiente al benzonitrilo. Además, se puede observar la aparición de nuevas ondas:



- 1) Onda catódica reversible centrada en -1.88 V.
- 2) Onda catódica irreversible con un potencial de pico de -2.43 V.
- 3) Onda anódica con potencial de pico de -0.89 V.

Todas ellas, correspondientes al 4PhBN como producto de acoplamiento cruzado entre 4IBN y benceno, Figura 3.2.9.

Figura 3.2.23

### Electrólisis y pseudo-electrólisis

Una pseudo-electrólisis realizada en una disolución 4IBN 10.0 mM a un potencial de -1.90 V durante 30 segundos muestra una curva I-E como la que aparece en la Figura 3.2.24. La velocidad de barrido es de  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  y el barrido -2.70 / 1.50 / -2.70 V. Por otro lado, la Figura 3.2.25 muestra la voltametría antes y después de una electrólisis realizada a una disolución de 4IBN 10.3 mM con un potencial aplicado de -1.90 V y con una carga consumida de 2F.

Figura 3.2.24

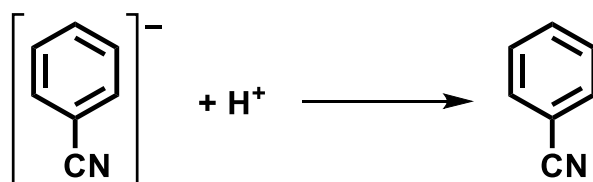
Figura 3.2.25

Ambas figuras muestran el descenso de la intensidad del 4IBN y el aumento de la intensidad de las ondas correspondientes al benzonitrilo, 4PhBN y yoduros, productos de la electroreducción del 4IBN en dicho medio. Tras el work-up y análisis de los productos de reacción mediante GC y GC/MS identifican al benzonitrilo y al 4PhBN como únicos productos de reacción, con selectividades del 50% para ambos y una conversión de 4IBN del 67%.

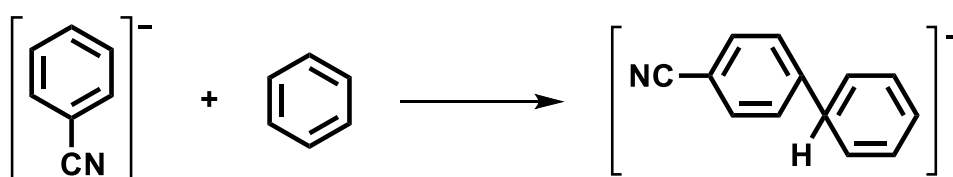
### Mecanismo

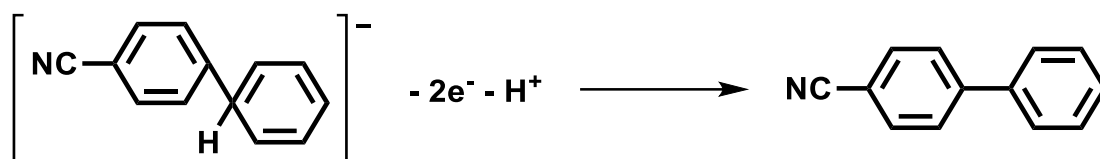
Los resultados voltamétricos y las electrólisis para el 4FBN y 4IBN sugieren que el anión formado,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}^-$ , durante este mecanismo de reducción catódica (ya sea por etapas o concertado)<sup>[23]</sup> es el paso determinante de la reacción, dado que el número de electrones no varía significativamente con el cambio de medio. Una vez formado, el anión cianofenilo puede seguir, al menos, dos vías que justifican la formación de los productos recuperados:

- 1) La protonación del anión para la obtención de benzonitrilo.

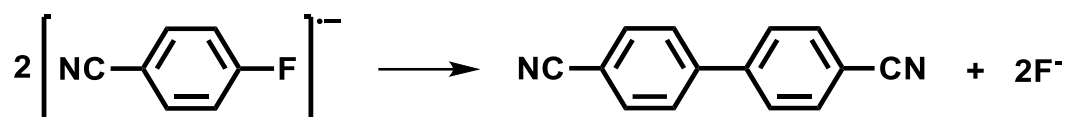


- 2) Formación del  $\sigma^{\text{H}}$  complejo con benceno y su posterior oxidación a 4PhBN<sup>[28,29]</sup>.





Importante destacar que en el caso del 4FBN también presenta la formación de 4,4'-DCNBPh a través de la dimerización del anión radical formado durante la transferencia electrónica y la posterior pérdida de los fluoruros.



### Conclusiones

Se ha estudiado la electroreducción de 4FBN, 3FBN, 2FBN y 4IBN en DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> y en DMF/benceno (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> y su posible aplicación en reacciones de acoplamiento cruzado con benceno no activado. El 4FBN presenta una transferencia bielectrónica con un potencial estándar de -2.21 V, análisis de disoluciones electrolizadas a potencial controlado identifican benzonitrilo y 4,4'-DCNBPh. El 3FBN presenta una transferencia monoelectrónica con un potencial estándar de -2.06 V, correspondiente a la formación de un anión radical estable. El 2FBN presenta una transferencia bielectrónica con un potencial estándar de -2.15 V, análisis de disoluciones electrolizadas a potencial controlado identifican a benzonitrilo como único producto. El 4IBN presenta una transferencia bielectrónica con un potencial de pico de -1.86 V, análisis de disoluciones electrolizadas a potencial controlado identifican benzonitrilo como único producto. Por otra parte, en presencia de benceno únicamente 4FBN y 4IBN forman el producto de acoplamiento cruzado correspondiente, 4PhBN, con conversiones y selectividades del 77% y 17% para el 4FBN y 67% y 50% para el 4IBN, respectivamente. Además, también se detecta los productos paralelos ya formados en medio DMF: 4,4'-DCNBPh y benzonitrilo para 4FBN y benzonitrilo para 4IBN.

### 3.3. DIFLUOROBENZONITRILOS

Los diferentes difluorobenzonitrilos se reducen en el cátodo, en medio DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> de una forma muy diferenciada según la posición relativa entre fluoros y grupo ciano (Figura 3.3.1).

La Figura 3.3.1 muestra las curvas I-E para: 3,5-difluorobenzonitrilo (10.4 mM), 2,5-difluorobenzonitrilo (15.9 mM), 2,6-difluorobenzonitrilo (10.3 mM), 2,4-difluorobenzonitrilo (11.7 mM) y 3,4-difluorobenzonitrilo (9.3 mM) a 0.5 V s<sup>-1</sup>. Los isómeros 2,4-, 2,5-, 2,6- y 3,4-difluorobenzonitrilo presentan una primera onda de reducción irreversible, siendo única para 2,5- (z = 1.2) y 2,6-difluorobenzonitrilo (z = 1.5) y con diferentes ondas y post-ondas para los isómeros 2,4- (z = 1.8) y 3,4- (z = 2.1). Por otra parte, el 3,5-difluorobenzonitrilo presenta una única onda de reducción reversible (z = 1.0).

Figura 3.3.1

A continuación, se estudia el comportamiento electroquímico de los difluorobenzonitrilos en medio DMF y DMF/benceno, si a lugar, para la comprensión de su mecanismo y posible estudio de la reacción de acoplamiento cruzado. El estudio electroquímico se realiza a concentraciones de estudio altas ( $\geq 10$  mM), a fin de favorecer la formación de productos de acoplamiento, tanto de homo-acoplamiento como de acoplamiento cruzado.

La descripción de este comportamiento electroquímico se hace agrupando estos cinco compuestos por las formas de las curvas I-E (Figura 3.3.1). Así, en primer lugar, se estudia el 3,5-difluorobenzonitrilo en segundo lugar 2,5- y 2,6-difluorobenzonitrilo para finalizar con una descripción conjunta del 2,4- y 3,4-difluorobenzonitrilo.

### 3,5-Difluorobenzonitrilo (3,5-DFBN)

**DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>**

#### Voltametría cíclica

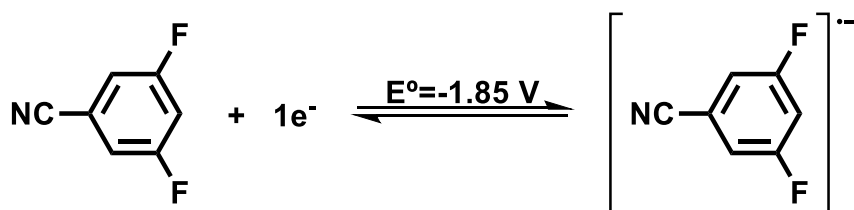
La curva I-E que corresponde a la disolución de 3,5-DFBN 10.4 mM a una velocidad de barrido de  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  con un electrodo de carbono vítreo como electrodo de trabajo ( $\phi$  ca. 1 mm) y a temperatura ambiente se muestra en la Figura 3.3.2. La curva presenta una onda de reducción reversible centrada en  $-1.85 \text{ V}$  estrecha (60 mV) y una función de corriente de 4.7. Un estudio sistemático realizado a velocidades comprendidas entre  $0.5$  y  $50 \text{ V s}^{-1}$  (Tabla 3.3.1) muestra un comportamiento compatible con una reacción de transferencia electrónica rápida.

*Figura 3.3.2*

*Tabla 3.3.1*

#### Mecanismo

El 3,5-DFBN se reduce en una única etapa de transferencia monoelectrónica rápida para formar un anión radical estable en el tiempo de voltametría cíclica.



Al observar la formación de un anión radical estable, es decir no formación de productos de acoplamiento no se han realizado experimentos de pseudo-electrólisis, electrólisis ni estudios en DMF/benceno.

Además, para esta serie de difluorobenzonitrilos, este isómero 3,5-DFBN se ha utilizado como sustancia patrón ( $z=1.0$ ).

**2,5-Difluorobenzonitrilo (2,5-DFBN) y 2,6-difluorobenzonitrilo (2,6-DFBN)****DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>**Voltametría cíclica

La voltametría cíclica de una disolución de 2,5-DFBN 15.9 mM (A) y 2,6-DFBN 10.3 mM (B) a una velocidad de barrido de  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  con un electrodo de carbono vítreo como electrodo de trabajo ( $\phi$  ca. 1 mm) y a temperatura ambiente se muestra en la Figura 3.3.3. Ambos isómeros presentan una única onda de reducción cuasi-irreversible ( $E_{pc}=-1.88 \text{ V}$  /  $E_{pa}=-1.81 \text{ V}$ ) para el 2,5-DFBN e irreversible a  $-1.92 \text{ V}$  para el 2,6-DFBN, una anchura de pico de 60 mV para ambos y una función de corriente de 5.9 ( $z=1.2$ ) y 7.2 ( $z=1.5$ ), respectivamente. En barridos anódicos, ambas curvas, presentan una onda de oxidación a  $-0.95$  y  $-0.77 \text{ V}$ , para 2,5-DFBN y 2,6-DFBN respectivamente, que únicamente se observa si se alcanza el potencial de pico del difluorobenzonitrilo en barridos catódicos. Además, al realizar voltametrías con dos ciclos consecutivos no se aprecia la aparición de ondas distintas a las ya mencionadas.

*Figura 3.3.3*

Un estudio sistemático realizado a velocidades comprendidas entre  $0.5$  y  $50 \text{ V s}^{-1}$  para 2,5-DFBN y entre  $0.5$  y  $500 \text{ V s}^{-1}$  para 2,6-DFBN muestra la dependencia de la forma de las curvas con esta variable, Tabla 3.3.2, Figura 3.3.4 y Figura 3.3.5. Para el 2,5-DFBN al realizar el barrido a velocidades crecientes, y a una concentración dada, se alcanza la reversibilidad de la onda de reducción a velocidades de barrido iguales a  $50 \text{ V s}^{-1}$ . En cambio, para el isómero 2,6- al realizar el barrido a velocidades crecientes no se observan un efecto significativo, únicamente se alcanza una cuasi-reversibilidad a velocidades de barrido superiores a  $250 \text{ V s}^{-1}$ .

*Tabla 3.3.2**Figura 3.3.4**Figura 3.3.5*Electrólisis y pseudo-electrólisis

La Figura 3.3.6 muestra las pseudo-electrólisis de una disolución de 2,5-DFBN 15.9 mM (A) y de 2,6-DFBN 10.3 mM (B), aplicando un potencial de  $-2.50 \text{ V}$  durante 30 segundos y, posteriormente registrando la curva I-E correspondiente a  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  con un barrido  $0.00 / -2.50 / 0.00 \text{ V}$ . En estos experimentos no se observa un descenso significativo de la intensidad del difluorobenzonitrilo ni la aparición de nuevas ondas, únicamente un ligero aumento de la intensidad de las ondas de oxidación a  $-0.95$  y  $-0.77 \text{ V}$ , respectivamente.

*Figura 3.3.6*

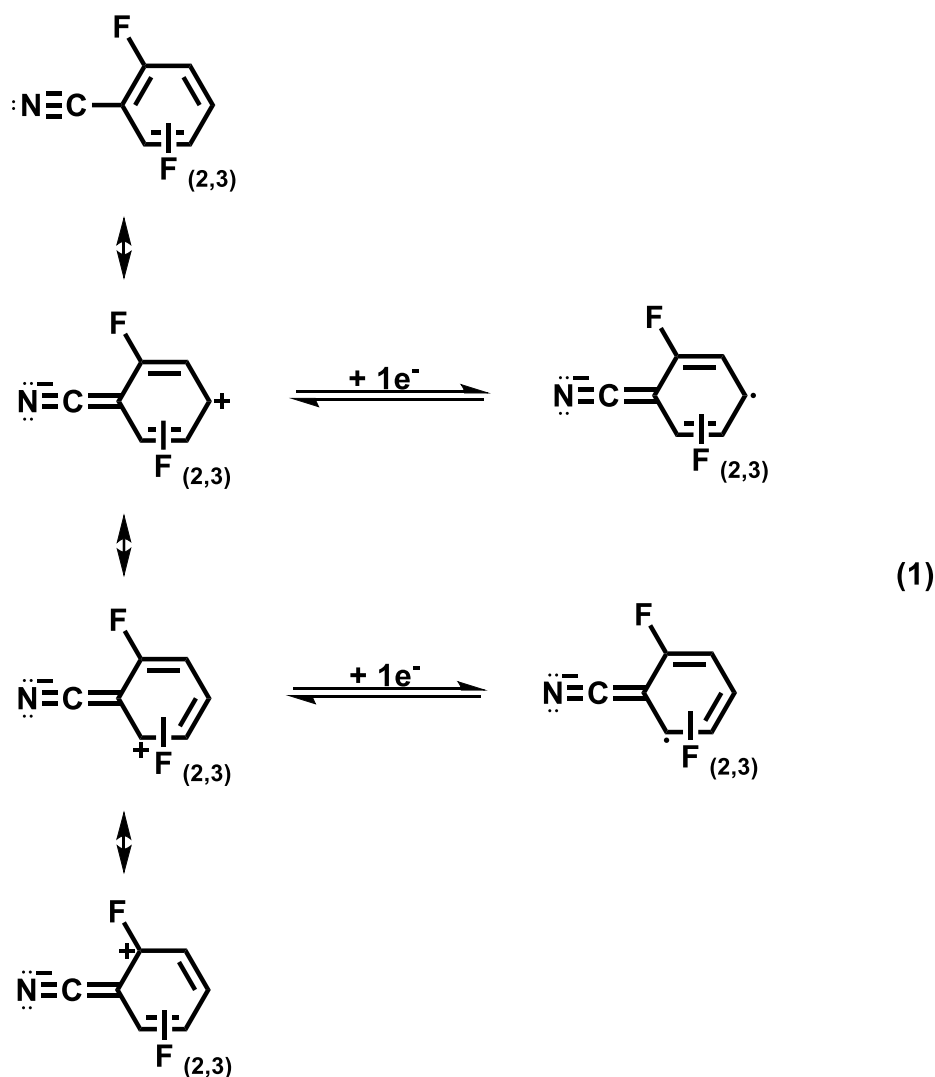
Las electrólisis de disoluciones de 2,5-DFBN 15.9 mM aplicando un potencial de  $-2.10 \text{ V}$  y con una carga consumida de 1 F (Figura 3.3.7A) y de 2,6-DFBN 10.3 mM con un potencial aplicado de  $-2.20 \text{ V}$  y con una carga consumida de 1F (Figura 3.3.7B) presentan un comportamiento muy diferenciado a la pseudo-electrólisis correspondiente (Figura 3.3.6). En las curvas I-E se observa

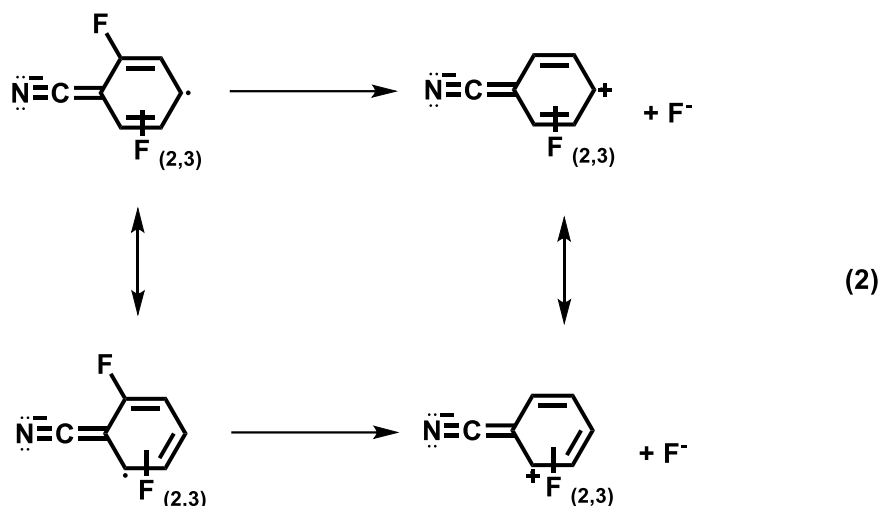
el descenso de la intensidad catódica del sustrato. Para el isómero 2,5-DFBN se observa la aparición de un nuevo pico de reducción reversible centrado en -2.06 V, correspondiente al 3FBN, con una conversión de 68 % y una selectividad del 15 %. Para el isómero 2,6-DFBN se observa un aumento de la intensidad de oxidación a -0.77 V y una pequeña post-onda irreversible en -2.10 V, correspondiente al 2FBN con una conversión del 47%.

Figura 3.3.7

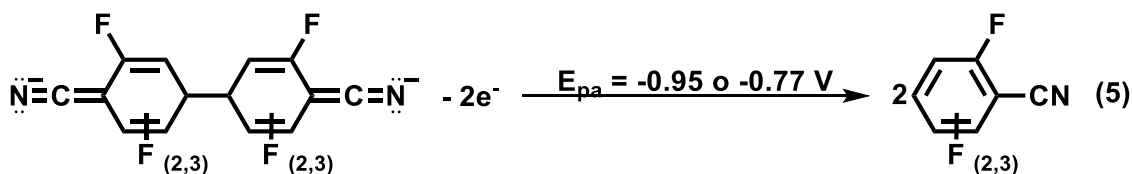
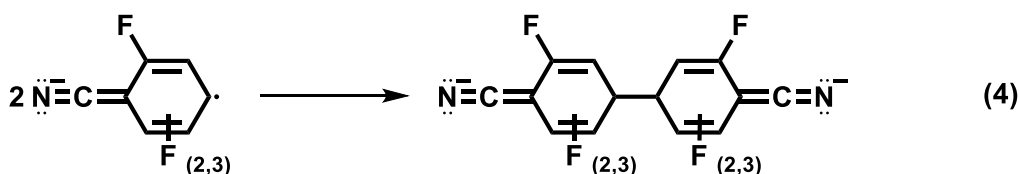
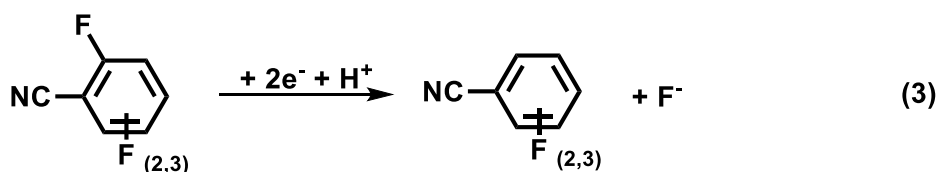
Mecanismo

A partir de los resultados voltamétricos y los obtenidos por electrólisis y pseudo-electrólisis y teniendo en cuenta el mecanismo descrito para los fluorobenzonitrilos se puede proponer un mecanismo en el cual el 2,5- y 2,6-DFBN forman un anión radical en la primera transferencia electrónica (Etapa 1) con  $E^\circ = -1.87$  y  $-1.98$  V, respectivamente, y posteriormente mediante la rotura del enlace C-F formar el radical correspondiente (Etapa 2), con unas constantes de velocidad del orden de 200 y 1000  $s^{-1}$ , respectivamente.





Así pues, en un proceso global a dos electrones el 2,5- y 2,6-DFBN forman 3FBN y 2FBN, respectivamente (Etapa 3). El número de electrones en ambos casos es menor que 2, como para 2- y 4FBN, se sugiere la formación de productos diméricos. Estos productos de acoplamiento no pueden ser derivados fluorados del 4,4'-DCNBPh puesto que en ningún caso se observan las ondas reversibles correspondientes. Las ondas a -0.95 V para 2,5-DFBN y -0.77 V para 2,6-DFBN se pueden asociar a productos diméricos dianiónicos (Etapa 4) que en la oxidación correspondiente revertirán al sustrato (Etapa 5).



Supuesto válido el mecanismo propuesto (formación de producto de rotura) y atendiendo al comportamiento de estos productos formados no se ha estudiado la reacción de acoplamiento cruzado en medio DMF/benceno.

### **2,4-Difluorobenzonitrilo (2,4-DFBN) y 3,4-difluorobenzonitrilo (3,4-DFBN)**

**DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>**

#### Voltametría cíclica

Una disolución de 2,4-DFBN 11.7 mM con una velocidad de barrido 1.0 V s<sup>-1</sup> (A) y de 3,4-DFBN 9.3 mM a una velocidad de barrido de 0.5 V s<sup>-1</sup> (B) utilizando como electrodo de trabajo un electrodo de carbono vítreo ( $\Phi$  ca. 1 mm) a temperatura ambiente muestran el comportamiento de la Figura 3.3.8. Ambas curvas presentan una primera onda catódica irreversible con un potencial de pico de -2.13 y -2.07 V, para 2,4- y 3,4-DFBN, respectivamente, estrechas (60 mV) y una función de corriente de 8.2 (z=1.8) y 10.0 (z=2.1). Además, presentan una segunda onda de reducción reversible a -2.31 V para el 2,4-DFBN y reversible centrada en -2.27 V para 3,4-DFBN y una tercera onda catódica reversible centrada -2.48 V. En barridos anódicos ambos compuestos presentan diferentes ondas de oxidación que únicamente se observan si se alcanza el potencial de la primera reducción del difluorobenzonitrilo correspondiente. El 2,4-DFBN presenta tres ondas anódicas a -1.78, -1.30 y -0.30 V. Además, las dos primeras ondas muestran su reversibilidad si se realiza un segundo ciclo con E° de -1.76 y -1.33 V, respectivamente. El 3,4-DFBN presenta dos ondas de oxidación a -1.83, -1.43 y -0.56 V. Además, las ondas de oxidación a -1.83 y -1.43 V presentan reversibilidad si se realizan dos barridos consecutivos con E°=-1.88 y -1.49 V, respectivamente.

*Figura 3.3.8*

Un estudio sistemático realizado a velocidades comprendidas entre 0.5 y 500 V s<sup>-1</sup> para 2,4-DFBN y entre 0.1 y 10 V s<sup>-1</sup> para 3,4-DFBN muestra la dependencia de la forma de las curvas con estas variables, Tabla 3.3.3, Figura 3.3.9 y Figura 3.3.10. Al realizar el barrido a velocidades crecientes, y a una concentración dada, la segunda onda de reducción y post-onda reversible centrada en -2.31 V se hacen menos importantes llegando incluso a desaparecer a velocidades mayores de 100 V s<sup>-1</sup> para el isómero 2,4-, para el isómero 3,4- no se observa un cambio significativo en la forma de las curvas I-E. Cabe destacar que no se alcanza la reversibilidad de la primera onda de reducción en las velocidades estudiadas (aunque se intuye para el 2,4-DFBN).

*Tabla 3.3.3*

*Figura 3.3.9*

*Figura 3.3.10*

#### Electrólisis y pseudo-electrólisis

Especialmente interesantes son los experimentos de pseudo-electrólisis aplicando diferentes potenciales durante 30 segundos y, posteriormente registrando la curva I-E de disoluciones de 2,4-DFBN 11.7 mM (Figura 3.3.11) con una velocidad de barrido de 0.5 V s<sup>-1</sup> y un barrido 0.00 / -2.80 / 0.00 V y de 3,4-DFBN 9.3 mM con una velocidad de barrido de 1.0 V s<sup>-1</sup> y un barrido 0.00 / -2.70 / 0.00 V (Figura 3.3.12).

*Figura 3.3.11*

Figura 3.3.12

Se observa:

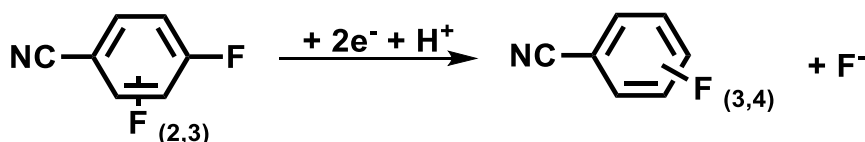
- 1) La disminución de la intensidad de la primera onda catódica a -2.13 y -2.07 V, correspondiente a 2,4- y 3,4-DFBN, respectivamente.
- 2) Para el 2,4-DFBN, el aumento de intensidad de la segunda onda catódica a -2.31 V y de la post-onda centrada en -2.48 V. Este efecto es más importante a un potencial aplicado de -2.20 V. Además, se muestra un aumento de la intensidad de las ondas reversibles centradas en:
  - a. -1.78 y -1.30 V a un potencial aplicado de -2.20 V.
  - b. -1.57 V a potenciales aplicados de -2.40 y -2.60 V.
  - c. El pico a -0.30 V no está bien definido.
- 3) Para el 3,4-DFBN, no se observan diferencias al hacer pseudo-electrólisis a -2.20, -2.50 y -2.70 V. En el barrido catódico se observan cinco ondas reversibles centradas en -1.49, -1.90, -2.06, -2.22 y -2.48 V. La onda anódica a -0.56 V ha crecido y está claramente definida.

En las curvas I-E, realizadas después de una electrólisis de una disolución de 2,4-DFBN 11.7 mM (1.3 F) y de una disolución de 3,4-DFBN 10.1 mM (1.6 F) aplicando un potencial de -2.20 V (Figura 3.3.13) se observa el descenso de la intensidad catódica del sustrato (con una conversión del 85 % para ambos y con selectividades de dímero inferiores al 10 %). En el caso del 2,4-DFBN aparece claramente una onda que podemos atribuir al 4FBN ( $E_{pc} = -2.31$  V) mientras que para el 3,4-DFBN aparecen dos ondas que claramente podemos atribuir al 3FBN ( $E^\circ = -2.06$  V) y al benzonitrilo ( $E^\circ = -2.30$  V). Las ondas a -1.78, -1.30 y -0.30 V para el 2,4-DFBN y -1.83, -1.43 y -0.56 V para el 3,4-DFBN no se definen mejor después de la electrólisis. Se ha realizado el tratamiento de extracción de las disoluciones electrolizadas, pero no ha sido posible realizar ningún análisis de identificación mediante GC/MS.

Figura 3.3.13

### Mecanismo

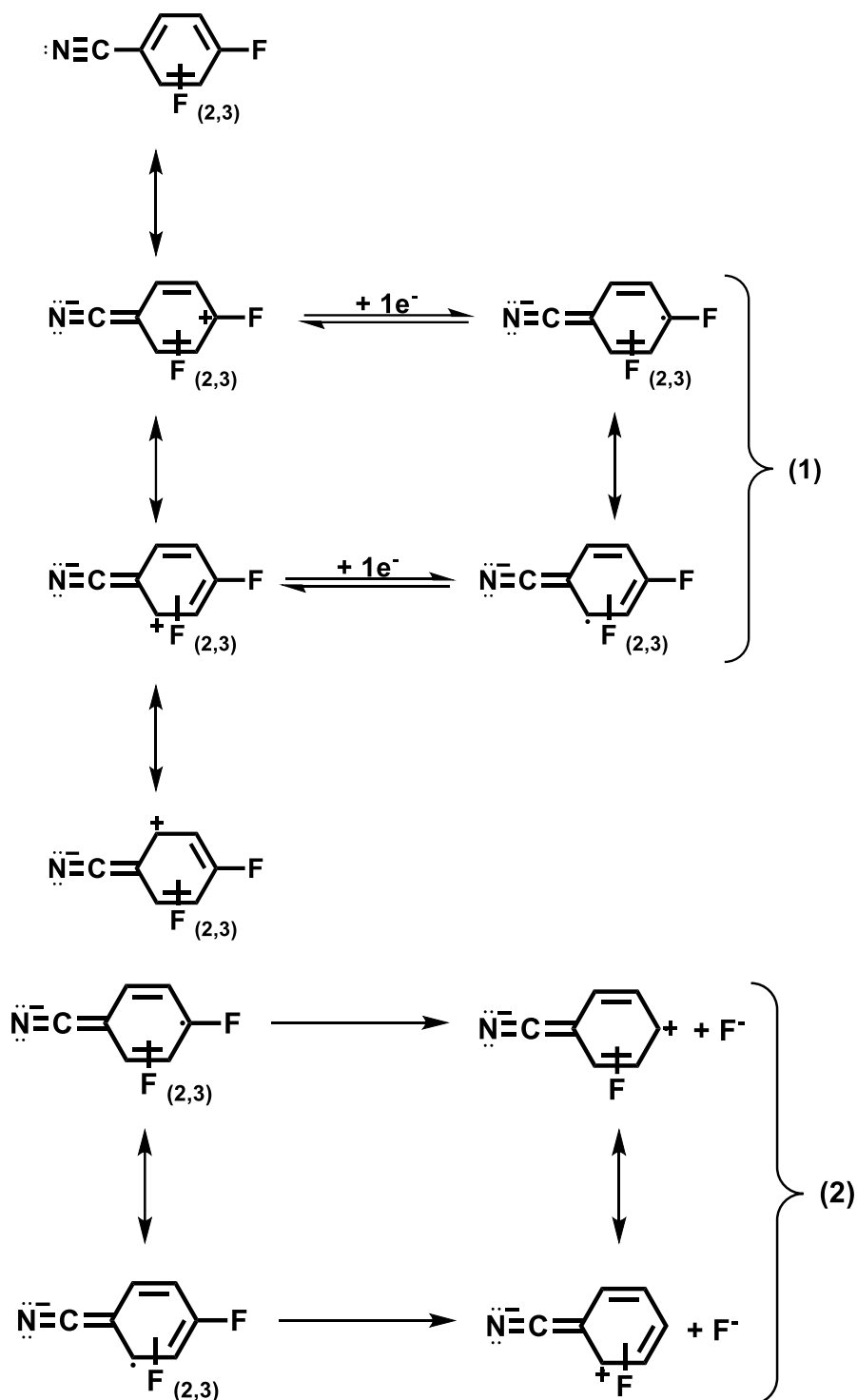
Los resultados voltamétricos y los obtenidos por electrólisis y pseudo-electrólisis y teniendo en cuenta el comportamiento descrito para los flurobenzonitrilos nos permite sugerir un mecanismo cuyo proceso global es a dos electrones para el 2,4- y 3,4-DFBN. No se identifican las ondas de oxidación características del 2FBN ( $E_{pa} = -1.10$  V) lo que nos lleva a pensar que el 4FBN es el producto más favorecido para la reducción del isómero 2,4-. Mientras que para el 3,4-DFBN se identifican tanto al 4FBN ( $E_{pc} = -2.31$  V) como al 3FBN ( $E^\circ = -2.06$  V).



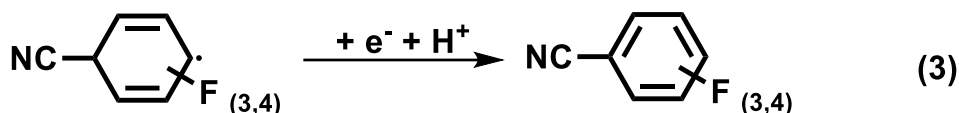
Para ambos isómeros se identifica, además, como producto de electrólisis al 4,4'-DCNBPh ( $E^\circ = -1.57$  y  $-2.01$  V). Además, se determina para el 2,4-DFBN un dímero ( $E^\circ = -1.33$  y  $-1.76$  V) y para el 3,4-DFBN: benzonitrilo ( $E^\circ = -2.31$  V) y un dímero ( $E^\circ = -1.49$  y  $-1.88$  V).



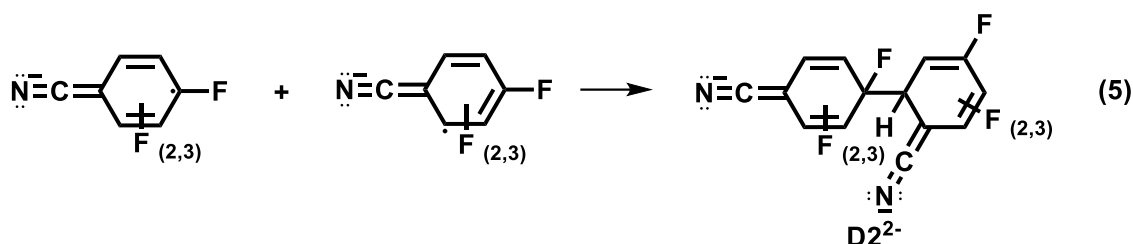
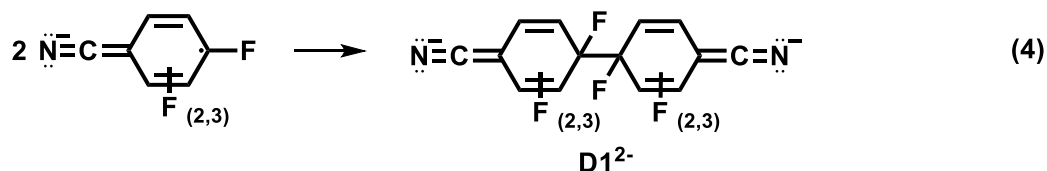
El 2,4- y 3,4-DFBN forman un anión radical en la primera transferencia electrónica (Etapa 1) y, posteriormente, mediante la rotura del enlace C-F da lugar al radical correspondiente (Etapa 2).



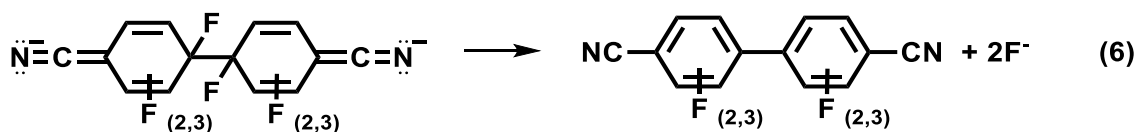
El radical formado puede reducirse en el potencial de trabajo y protonarse para dar lugar al 4FBN y 3FBN (Etapa 3).



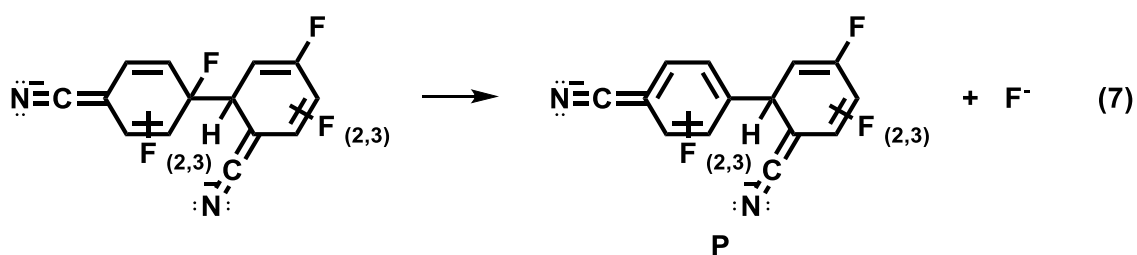
Como en descripciones anteriores, podemos suponer que los aniones radicales dimerizan en las posiciones 4,4'- (Etapa 4) y 4,2'- (Etapa 5).



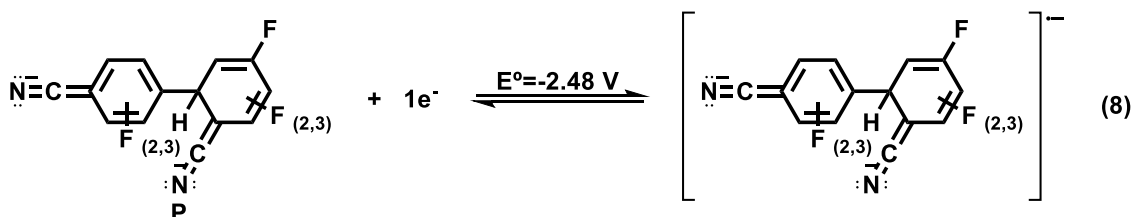
En el caso del dímero 4,4'- si pierde dos fluoruros da lugar a un dímero electroquímicamente similar al 4,4'-DCNBPh (Etapa 6).

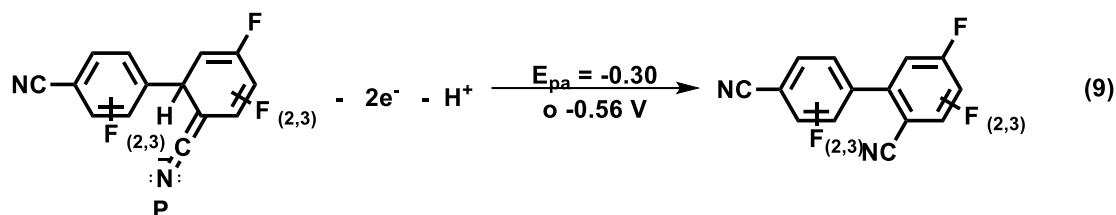


El dímero 4,2'- podría evolucionar mediante la pérdida de un fluoruro a un producto P<sup>[27]</sup> (Etapa 7).



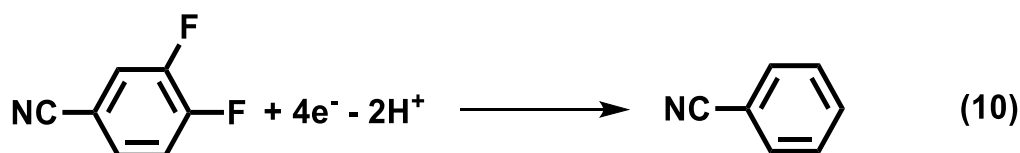
P puede ser reducido a -2.48 V (Etapa 8) y oxidado a -0.30 y -0.56 V (Etapa 9).





El 4FBN se reduce a un  $E_{pc}$  de  $-2.36$  V, si se realizan electroreducciones del 2,4- y 3,4-DFBN a potenciales menos negativos de  $-2.36$  V se observa únicamente el dímero procedente de la Etapa 6. En cambio, si se realizan electroreducciones a potenciales más negativos de  $-2.36$  V se aprecia además la formación de 4,4'-DCNBPh ( $E^\circ = -1.57$  y  $-2.01$  V), procedente de la electroreducción de 4FBN. Las ondas centradas en  $-1.33$  y  $-1.76$  V para 2,4-DFBN y  $-1.49$  y  $-1.88$  V para 3,4-DFBN pueden asignarse a los dímeros correspondientes procedentes a la Etapa 6.

Por otro lado, para el 3,4-DFBN, por voltametría cíclica, pseudo-electrólisis y electrólisis, aparece claramente la onda característica del benzonitrilo (que se reduce reversiblemente a  $-2.31$  V). La formación del benzonitrilo se puede explicar mediante la reacción (Etapa 10):



Esta reacción puede estar favorecida por la posición en orto de los dos fluoruros.

En el mecanismo de reducción del 3,4-difluorobenzonitrilo, supuesto que se siguen las Etapas 1-7,10, el número de electrones debiera ser de 2.7, en muy buen acuerdo con el valor de 2.5 que se muestra en la Tabla 3.3.3. En cambio, para la reducción del 2,4-DFBN (Etapas 1-7) el número de electrones calculado es 1.7.

#### DMF/benceno (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>

##### Voltametría cíclica

La Figura 3.3.14 muestra la curva I-E de una disolución de 2,4-DFBN 11.7 mM (A) y 3,4-DFBN 10.1 mM (B) a una velocidad de barrido de  $0.5$  V s<sup>-1</sup> utilizando como electrodo de trabajo un electrodo de carbono vítreo ( $\Phi$  ca. 1 mm) y a  $10^\circ\text{C}$ . En ambos isómeros no se observa un cambio significativo en el comportamiento electroquímico, respecto del medio anterior. Es decir, primera onda de reducción irreversible con un potencial de pico de  $-2.13$  V ancha (120 mV), posteriormente se observa un segundo pico de reducción a  $-2.31$  V para ambos isómeros. Además, en barridos anódicos se muestran ondas a  $-1.69$ ,  $-1.24$ ,  $-0.80$  y  $-0.21$  V y a  $-1.72$ ,  $-1.39$ ,  $-0.77$  y  $-0.44$  V, para 2,4- y 3,4-DFBN, respectivamente (únicamente se observan si se alcanzan potenciales más negativos que el potencial de la primera onda de reducción en el barrido catódico). Las ondas a  $-1.69$ ,  $-1.24$ ,  $-1.72$  y  $-1.39$  muestran su reversibilidad si se realizan dos barridos sucesivos ( $E^\circ = -1.71$  /  $-1.27$  V para 2,4-DFBN y  $E^\circ = -1.78$  /  $-1.44$  V para 3,4-DFBN).

Figura 3.3.14

Electrólisis

La Figura 3.3.15 muestra las voltametrías antes y después de una electrólisis de una disolución de 2,4-DFBN 11.2 mM (1.3 F) y 3,4-DFBN 10.1 mM (1.6 F) aplicando un potencial de -2.20 V. En las curvas I-E se observa una misma tendencia: la disminución de la intensidad de la onda catódica a -2.13 V (correspondiente al DFBN), el aumento de la intensidad de la segunda onda catódica a -2.31 V (correspondiente al 4FBN o benzonitrilo) y a la aparición de ondas reversibles centradas en -1.71 y -1.27 V para el 2,4-DFBN y la aparición de una onda catódica reversible en -2.06 (correspondiente al 3FBN) y -1.78 V para el 3,4-DFBN.

*Figura 3.3.15*

El comportamiento electroquímico de estos compuestos en DMF/benceno no difiere del comportamiento en DMF, excepto en que cualitativamente podemos decir que la reacción de homo-acoplamiento parece más favorecida, no aparecen ninguno de los picos característicos de los compuestos de acoplamiento cruzado (ca.  $E^{\circ}=-1.96$  V y  $E_{pa}=-1.00$  V). Puesto que no fue posible el análisis mediante GC/MS y al no poder asegurar la formación del producto de acoplamiento cruzado el estudio se finalizó en este punto. Destacar que, si se formara, la selectividad en producto de acoplamiento cruzado sería inferior al 10 %.

Conclusiones

El comportamiento electroquímico de los compuestos difluorados estudiados (3,5-DFBN, 2,5-DFBN, 2,6-DFBN, 2,4-DFBN y 3,4-DFBN) es más complejo, como cabía esperar, que el comportamiento de los correspondientes compuestos fluorados. El 3,5-DFBN se comporta análogamente al 3FBN mientras el 2,5- y 2,6-DFBN se comportan análogamente al 2FBN. En cualquiera de estos casos o se obtienen aniones radicales estables o se forman dímeros no productivos.

El 2,4- y 3,4-DFBN tienen un comportamiento análogo al 4FBN formando dímeros estables. Trabajar en medio benceno no aporta ningún cambio en el comportamiento electroquímico.

**3.4. HALONITROBENCENOS**

Los compuestos halonitrobencenos se reducen en el cátodo, en medio DMF+0.1 M  $Bu_4NBF_4$  de una forma muy diferenciada según la naturaleza del halógeno y para un mismo halógeno según su posición relativa al grupo nitro (Figura 3.4.1, Figura 3.4.2).

La Figura 3.4.1, muestra las curvas I-E para: 4-fluoronitrobenceno (4.8 mM), 4-cloronitrobenceno (9.6 mM), 4-bromonitrobenceno (5.3 mM) y 4-yodonitrobenceno (4.9 mM) a  $0.5$  V  $s^{-1}$ . Todas las curvas presentan una única onda de reducción monoelectrónica reversible, a excepción del 4-yodonitrobenceno que presenta una onda monoelectrónica ( $z=1.1$ ) irreversible y una posterior onda reversible centrada en -1.07 V y su intensidad indica que la especie que se reduce se presenta en una baja concentración. Destacar que todas las ondas de reducción tienen un valor de potencial de pico que se desplaza hacia valores más negativos en el sentido esperado ( $F < Cl \approx Br < I$ ).

*Figura 3.4.1*

Las curvas I-E de los isómeros 2-yodonitrobenceno (12.1 mM), 3-yodonitrobenceno (12.8 mM) y 4-yodonitrobenceno (4.9 mM) a  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  se muestran en la Figura 3.4.2. El 2-yodonitrobenceno presenta una única onda catódica irreversible con un potencial de pico de  $-1.10 \text{ V}$  y una anchura de pico de  $108 \text{ mV}$  correspondiente a 1.2 electrones, además presenta una pequeña onda anódica a  $-1.06 \text{ V}$ . El 3-yodonitrobenceno presenta una onda catódica reversible centrada en  $-0.97 \text{ V}$  correspondiente a 1.4 electrones y una posterior onda catódica reversible centrada en  $-1.07 \text{ V}$  y de baja intensidad.

*Figura 3.4.2.*

Esta observación preliminar nos induce a estudiar la familia de los yododerivados como ejemplo para el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado.

### **4-Yodo-nitrobenceno (4INB)**

#### **DMF+0.1 M $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$**

#### Voltametría cíclica

Una disolución de 4INB  $9.9 \text{ mM}$  con una velocidad de barrido  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  utilizando como electrodo de trabajo un electrodo de carbono vítreo ( $\Phi \text{ ca. } 1 \text{ mm}$ ) a temperatura ambiente muestra el comportamiento de la Figura 3.4.3. La primera onda catódica es cuasi-irreversible ( $E_{pc}=-1.04 / E_{pa}=-0.92 \text{ V}$ ) con una anchura de pico de  $59 \text{ mV}$  y una función de corriente de 5.4, que indica que se trata de una transferencia monoelectrónica,  $z=1.1$ , (comparándolo con el valor de función de corriente de la fluorenona como sustancia patrón). La segunda onda catódica es reversible con un potencial estándar de  $-1.07 \text{ V}$ . Además, presenta tres ondas anódicas a  $0.00^*$ ,  $0.70$  y  $0.92 \text{ V}$ , estas dos últimas correspondientes a la oxidación de yoduros, que únicamente aparecen si se alcanza un potencial más negativo que la primera onda de reducción<sup>[28]</sup>.

*Figura 3.4.3*

Un estudio sistemático realizado a velocidades comprendidas entre  $0.05$  y  $10 \text{ V s}^{-1}$  muestra la dependencia de la forma de las curvas con esta variable, Tabla 3.4.1 y Figura 3.4.4. Al realizar el barrido a velocidades crecientes, se observa que:

- 1) La primera onda catódica se hace reversible centrada en  $-0.99 \text{ V}$  ( $v \geq 10 \text{ V s}^{-1}$ ).
- 2) Desciende el número de electrones asociados a la primera onda de reducción ( $z=1.3$  a  $1.0$ ).
- 3) La segunda onda de reducción se hace menos importante, llegando incluso a desaparecer cuando la primera onda se hace totalmente reversible.

*Tabla 3.4.1*

---

\* La onda anódica a  $0.00 \text{ V}$  presenta una baja intensidad comparado con el resto de picos de oxidación.

Figura 3.4.4

Cabe destacar que en ningún experimento se observan ondas diferentes a las aquí presentadas, ni siquiera a concentraciones de sustrato de hasta 20 mM.

#### Electrólisis y pseudo-electrólisis

Especialmente interesantes son los experimentos de pseudo-electrólisis realizados a dos disoluciones de 4INB. A una disolución 9.9 mM se aplica un potencial de -1.05 V durante 30 segundos y se registran las curvas I-E a  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  con un barrido de -1.50/1.50/-1.50 V (Figura 3.4.5) y a disoluciones 9.9 mM y 20 mM, a  $0.05 \text{ V s}^{-1}$  con un barrido -0.50/-1.50/-0.50 V (Figura 3.4.5).

Figura 3.4.5

Figura 3.4.6

De la observación atenta de ambas figuras se deduce:

- 1) La disminución de la intensidad de la onda catódica a -1.04 V, correspondiente al 4INB.
- 2) El aumento de la intensidad de la onda catódica centrada en -1.07 V.
- 3) El aumento de la intensidad de las ondas anódicas a 0.70 y 0.92 V, correspondientes a la oxidación de yoduros.
- 4) No aparecen ondas diferentes a las ya descritas. Es decir, no se observan las ondas de productos de homo-acoplamiento como 4,4'-dinitrobifenilo (4,4'-DNBPh,  $E^\circ = -0.94 \text{ V}$ ,  $z = 2$ , Figura 3.4.7).

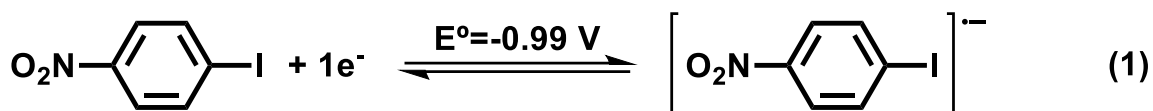
Figura 3.4.7

Las curvas I-E correspondientes al seguimiento de la electrólisis realizada a una disolución de 4INB 8.9 mM aplicando un potencial de -1.50 V y con una carga consumida de 1F se muestra en la Figura 3.4.8. Una vez realizado el work-up de la disolución electrolizada se analiza mediante GC/MS y el único producto identificado es nitrobeneno ( $E^\circ = -1.07 \text{ V}$ ), con una conversión del 75%. Se observan el mismo comportamiento que en pseudo-electrólisis (disminución de la onda catódica a -1.04 V, aumento de la intensidad de la onda catódica centrada en -1.07 V y aumento de la intensidad de las ondas anódicas a 0.70 y 0.92 V). Señalar que la onda anódica a 0.00 V no cambia, ni en posición y altura, después de la electrólisis.

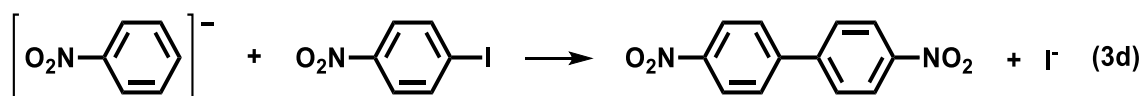
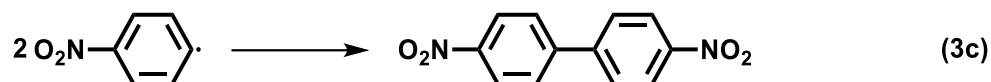
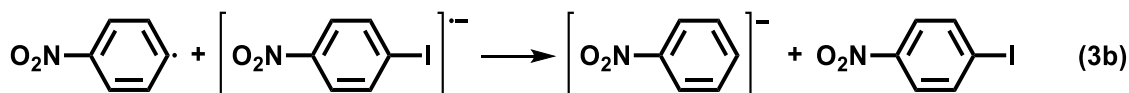
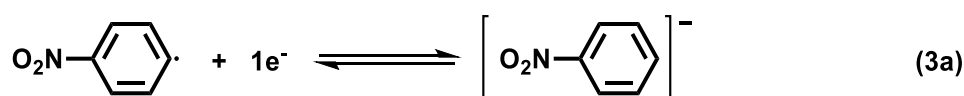
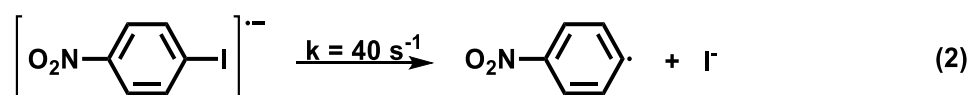
Figura 3.4.6

#### Mecanismo

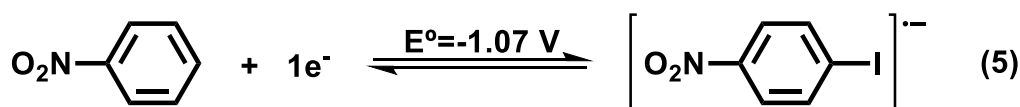
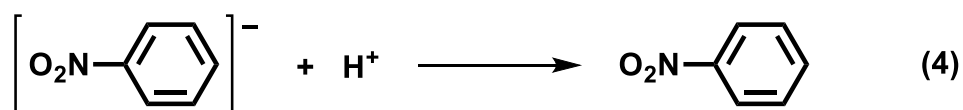
La valoración conjunta de los valores de  $z$  y  $\Delta E_{pc}$  obtenidos en los experimentos voltamétricos y los resultados obtenidos por electrólisis y pseudo-electrólisis permiten sugerir un mecanismo ECE por etapas, a causa del valor de anchura de onda (60 mV) <sup>[25,26]</sup>. La reducción del 4INB comienza con una transferencia electrónica de un electrón (que a concentraciones bajas alcanza la reversibilidad a  $v \geq 10 \text{ V s}^{-1}$  con  $E^\circ -0.99 \text{ V}$ ), formándose un anión radical (Etapa 1).



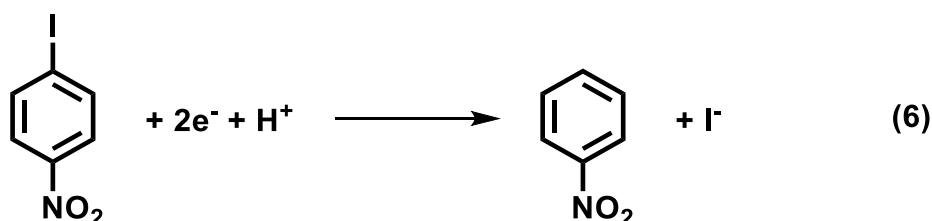
En un mecanismo por etapas, el segundo paso corresponde a la rotura del enlace C-I con la correspondiente formación del radical nitrofenilo y yoduro (Etapa 2), esta rotura del enlace es lenta ( $40 \text{ s}^{-1}$ ) y en el tiempo de experimento no se realiza en su totalidad. El radical formado evolucionará al carbanión correspondiente mediante una segunda transferencia electrónica, ya sea heterogénea u homogénea (Etapa 3a-3b). Podría formarse producto de homo-acoplamiento por ataque del anión nitrofenilo al reativo de partida (etapa 3d)



Finalmente, el anión se protona con los protones presentes en la disolución (procedentes de la sal de fondo) para forma nitrobenzeno (Etapa 4), que se reduce monoeléctricamente y reversiblemente con  $E^\circ = -1.07 \text{ V}$  (Etapa 5).



La suma de las etapas del mecanismo que ocurren a nivel de la primera onda de reducción se puede escribir como (6).



Si se formase producto de homo-acoplamiento el número de electrones debería ser de unos 1.5 electrones por molécula de sustrato. Experimentalmente, el número de electrones es mucho menor que lo esperado y puede deberse al pequeño valor de  $k$ ,  $40 \text{ s}^{-1}$ . Como contraejemplo, en el 4IBN la formación de benzonitrilo es prácticamente total, con una constante superior a  $4000 \text{ s}^{-1}$ .

#### **DMF/benceno (20/80)+0.60 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>**

##### Voltametría cíclica

El 4INB en este medio presenta un comportamiento totalmente análogo al descrito en medio DMF (Figura 3.4.4). Es decir, una onda monoelectrónica reversible con un potencial estándar de  $-0.90 \text{ V}$  (Figura 3.4.9), estrecha ( $70 \text{ mV}$ ) y con  $z=1.1$  a velocidades altas. Esta onda se vuelve irreversible y aparece una segunda onda reversible ( $E^\circ=-1.03\text{V}$ ) a velocidades bajas de barrido de potencial. La velocidad en la que sucede el cambio es la diferencia, en DMF  $10 \text{ V s}^{-1}$  y en DMF/benceno  $0.1 \text{ V s}^{-1}$ . Esto implica que la velocidad de la reacción química asociada a la primera rotura de enlace cambia de  $40 \text{ s}^{-1}$  a  $0.4 \text{ s}^{-1}$ .

*Figura 3.4.9*

Cabe destacar que no se observan nuevas ondas a las que ya presentaba el 4INB en DMF y que el número de electrones asociados a la transferencia electrónica no cambia de forma significativa con el cambio de medio (ligeramente superior a 1).

##### Electrólisis y pseudo-electrólisis

Una pseudo-electrólisis realizada a una disolución de 4INB  $10.8 \text{ mM}$  a un potencial de  $-1.40 \text{ V}$  durante 30 segundos muestra una curva I-E como la que aparece en la Figura 3.4.10. La velocidad de barrido es de  $0.005 \text{ V s}^{-1}$  y el barrido  $-1.40/-0.50/-1.40 \text{ V}$ . En este caso, la pseudo-electrólisis no da más información que la que se observa en voltametría a velocidad lenta.

Por otro lado, la Figura 3.4.11 muestra la voltametría antes y después de una electrólisis realizada a una disolución de 4INB  $10.3 \text{ mM}$  con un potencial aplicado de  $-1.10 \text{ V}$  y con una carga consumida de  $1\text{F}$ . Aparece una nueva onda centrada en  $-1.03 \text{ V}$ , esta onda podría pertenecer al nitrobenzeno o a cualquier compuesto capaz de ser reducido a dicho potencial.

*Figura 3.4.10*

*Figura 3.4.11*

Tras el work-up y análisis de los productos de reacción mediante GC y GC/MS se identifica al 4-fenilnitrobenzeno (4PhNB) y al nitrobenzeno, con selectividades de  $25\%$  y  $75\%$ , respectivamente, y una conversión de sustrato del  $80\%$ . El 4PhNB es el producto de acoplamiento cruzado entre 4INB y benceno. Su comportamiento electroquímico (Figura 3.4.12) mediante voltametría cíclica presenta una única onda catódica monoelectrónica reversible centrada en  $-1.03 \text{ V}$ , motivo por el cual no se lograba identificar selectivamente frente al nitrobenzeno ( $E^\circ=-1.07 \text{ V}$ ) mediante voltametría cíclica.



Figura 3.4.12

### Mecanismo

Los datos recogidos, formación del producto de acoplamiento cruzado y nitrobenzeno y la no formación de producto de homo-acoplamiento, junto con el valor de  $z$  inducen a pensar un mecanismo análogo al descrito para los benzonitrilos (4FBN y 4IBN). Es decir, ataque directo del anión arilo formado al benzeno. Se esperará acumular datos para los otros isómeros (3-yodonitrobenzeno y 2-yodonitrobenzeno) para realizar una discusión conjunta.

El 3-yodo-nitrobenzeno (3INB) y el 2-yodo-nitrobenzeno (2INB) muestran comportamientos similares entre sí y al 4INB (Figura 3.4.2) donde el factor que hace la diferencia es la velocidad en la que se alcanza la reversibilidad. En lo que, sigue trataremos al 3INB y al 2INB conjuntamente matizando las diferencias, en su caso.

### **3-yodo-nitrobenzeno (3INB) y 2-yodo-nitrobenzeno (2INB)**

#### **DMF+0.10 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>**

#### Voltametría cíclica

El comportamiento de disoluciones 3INB 12.8 mM y 2INB 12.1 mM con la velocidad de barrido, utilizando como electrodo de trabajo un electrodo de carbono vítreo ( $\Phi$  ca. 1 mm) y a temperatura ambiente, se muestra en las Figuras 3.4.13 y 3.4.14 y Tablas 3.4.2 y 3.4.3. respectivamente.

Figura 3.3.13

Figura 3.3.14

El 3INB presenta un comportamiento similar al del 4INB, una primera onda catódica cuasi-irreversible ( $E_{pc}=-1.00$  /  $E_{pa}=-0.91$  V) a  $0.05$  V s<sup>-1</sup>, con una anchura de pico de 59 mV y una función de corriente de 6.1 ( $z=1.5$ ). La segunda onda catódica es reversible con un potencial estándar de -1.07 V, correspondiente a nitrobenzeno. Además, en barridos largos, presenta tres anódicas 0.00\*, 0.70 y 0.92 V, estas dos últimas correspondientes a la oxidación de yoduros, apreciables siempre que se alcance un potencial más negativo que el potencial de pico de la primera onda de reducción. A velocidades de barrido suficiente altas ( $v \geq 0.5$  V s<sup>-1</sup>) la primera onda es cuasi reversible ( $E^\circ=-0.95$  V) y la segunda onda catódica ha perdido intensidad, además el número de electrones ha pasado a ser de 1.

El 2INB tiene un comportamiento análogo a los 3INB y 4INB. A una velocidad de barrido de  $1.0$  V s<sup>-1</sup> con un electrodo de carbono vítreo como electrodo de trabajo ( $\phi$  ca. 1 mm) y a temperatura ambiente, la curva presenta un único pico de reducción monoelectrónico irreversible ancho (108 mV) con potencial de pico de -1.11 V y  $z = 1.1$ . Además, en barridos anódicos se observan cuatro

---

\* La onda anódica a 0.00 V presenta una baja intensidad comparado con el resto de picos de oxidación.

ondas a -1.00, 0.00\*, 0.70 y 0.92 V, estas dos últimas correspondientes a la oxidación de yoduros que únicamente aparecen si se alcanza un potencial más negativo que la primera onda de reducción. A velocidades bajas ( $v \leq 0.1 \text{ V s}^{-1}$ ), se aprecia claramente una segunda onda reversible con  $E^\circ = -1.07 \text{ V}$  correspondiente al nitrobeneno. Al aumentar la velocidad, hasta  $1000 \text{ V s}^{-1}$  no se alcanza la reversibilidad de la primera onda y no se aprecia un cambio significativo en el número de electrones asociados en la transferencia electrónica (de 1.2 a 1.1)

Ni para el 3INB ni para el 2INB se observan ondas distintas a las presentadas, en particular no se observan ondas correspondientes a productos de homo-acoplamiento como 3,3'-dinitrobifenilo y 2,2'-dinitrobifenilo<sup>[30]†</sup>.

*Tabla 3.4.2.*

*Tabla 3.4.3.*

### Pseudo-electrólisis

Pseudo-electrólisis de una disolución de 3INB 12.8 mM aplicando un potencial de -1.05 V durante 30 segundos y registrando las curvas I-E a  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  con un barrido de -1.50 / 1.50 / -1.50 V (Figura 3.4.15A) y de una disolución de 2INB 12.1 mM aplicando un potencial de -1.05 V durante 30 segundos y registrando las curvas I-E a  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  con un barrido de -1.50 / -0.50 / -1.50 V (Figura 3.4.15B), muestran:

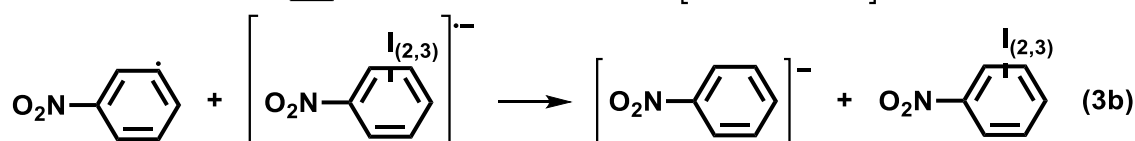
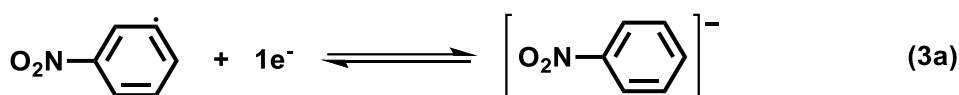
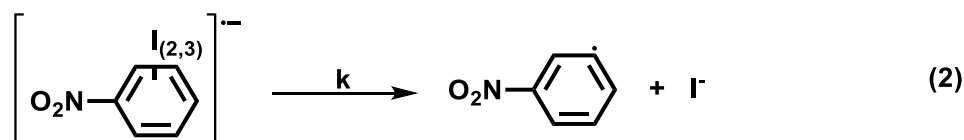
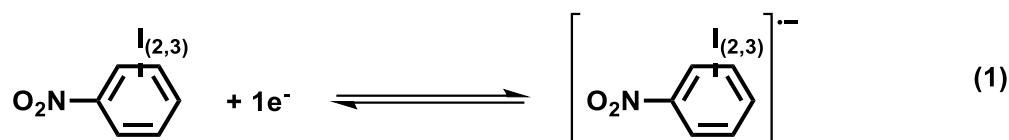
- 1) El descenso de la intensidad de la onda de reducción a -1.00 V, correspondiente a 3INB y 2INB.
- 2) El aumento de la intensidad de la segunda onda catódica centrada en -1.07 V, correspondiente al nitrobeneno.
- 3) El aumento de la intensidad de las ondas de oxidación a 0.70 y 0.92 V, correspondientes a la oxidación de los yoduros (en barridos más largos).
- 4) No se observa la aparición de nuevas ondas a las ya descritas, en particular no hay evidencia de la existencia del 3,3'-dinitrobifenilo y 2,2'-dinitrobifenilo.

*Figura 3.4.15*

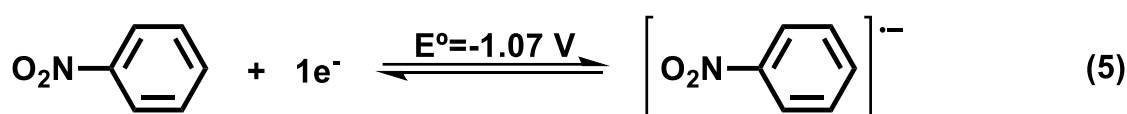
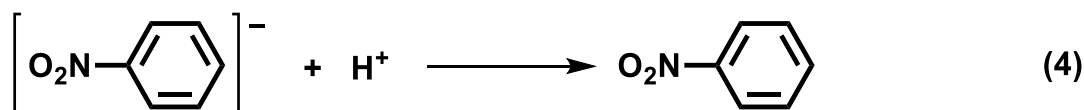
### Mecanismo

Estos resultados permiten, en comparación con el comportamiento del 4INB y lo mostrado por voltametría cíclica, sugerir un mecanismo análogo al del 4INB (ECE por etapas). Los yodonitrobenenos estudiados, forman un anión radical en la primera transferencia electrónica (Etapa 1) y, posteriormente, mediante la rotura del enlace C-I, dar lugar al radical nitrofenilo y yoduro, (Etapa 2). El radical se reducirá al anión correspondiente mediante una transferencia electrónica sucesiva, heterogénea o homogénea (Etapa 3a-3b).

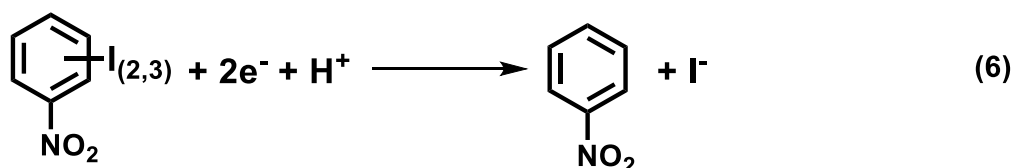
\* La onda anódica a 0.00 V presenta una baja intensidad comparado con el resto de picos de oxidación.  
 † 3,3'-Dinitrobifenilo ( $E^\circ_1 = -0.98 \text{ V} / E^\circ_2 = -1.07 \text{ V}$ ) / 2,2'-dinitrobifenilo ( $E^\circ_1 = -1.01 \text{ V} / E^\circ_2 = -1.35 \text{ V}$ )<sup>[30]</sup>.



Finalmente, se forma nitrobenzenu a través de la protonación del anión con protones procedentes del electrólito de fondo (Etapa 4). El nitrobenzenu se reduce monoeléctricamente y reversiblemente con  $E^\circ = -1.07 \text{ V}$  (Etapa 5).



La suma de las etapas del mecanismo que ocurren a nivel de la primera onda de reducción se puede escribir como (6).



No se han encontrado productos de homo-acoplamiento. En cambio, experimentalmente el número de electrones es menor que 2, de 1.5 para 3INB y de 1.2 para 2INB con  $k$  igual a  $2 \text{ s}^{-1}$  para 3INB y mayores que  $4000 \text{ s}^{-1}$  para el 2INB. Simulaciones electroquímicas mediante el software DigiSim corroboran la viabilidad del mecanismo propuesto.

#### DMF/benceno (20/80)+0.60 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>

##### Voltametría cíclica

Se ha estudiado el comportamiento electroquímico de una disolución de 3INB 11.2 mM y se ha realizado una voltametría en el rango  $-0.20 / -1.20 / -0.20 \text{ V}$  a  $0.05 \text{ V s}^{-1}$ , Figura 3.4.16A. La voltametría muestra una onda cuasi-reversible ( $E_{pc} = -0.90 \text{ V} / E_{pa} = -0.83 \text{ V}$ ) estrecha (60 mV) con 1.5 electrones asociados a la transferencia electrónica. Cabe destacar que no se observan

nuevas ondas a las que ya presentaba el sustrato en DMF y que el número de electrones asociados a la transferencia electrónica no cambia de forma significativa con el cambio de medio.

La curva I-E de una disolución de 2INB 10.7 mM en el rango de potenciales -0.50 / -1.50 / -0.50 V a una velocidad de barrido de  $0.05 \text{ V s}^{-1}$  se muestra en la Figura 3.4.16B. Se observa una primera onda catódica irreversible y estrecha (65 mV) con un potencial de pico de -0.96 V y un número de electrones asociados a la transferencia electrónica de 1.2. Además, se observa una segunda onda de reducción reversible centrada en -1.07 V. El comportamiento es análogo a lo observado en DMF.

*Figura 3.4.16*

### Electrólisis y pseudo-electrólisis

Los resultados de pseudo-electrólisis son fundamentalmente parecidos a los de voltametría cíclica y no aportan más información. En cambio, las curvas I-E antes y después de una electrólisis de una disolución de 3INB 11.2 mM aplicando un potencial de -0.95 V y con una carga consumida de 1F (Figura 3.4.17A) muestra el descenso de la intensidad del sustrato y el aumento del segundo pico catódico. Después del work-up y análisis de los productos electrofíticos mediante GC y GC/MS se identifica al nitrobenceno y 3-fenilnitrobenceno (3PhNB) con una selectividad del 61 % y 39 %, respetivamente, cuando la conversión del 3INB es del 74%. El 3PhNB es el producto de acoplamiento cruzado entre 3INB y benceno y en voltametría cíclica presenta una única onda de reducción monoelectrónica reversible centrada en -1.00 V (Figura 3.4.17B). Como el nitrobenceno muestra también una onda monoelectrónica reversible centrada en -1.07 V la identificación únicamente por voltametría cíclica no es posible.

*Figura 3.4.17*

Las curvas I-E registradas durante la electrólisis de una disolución de 2INB 10.3 mM aplicando un potencial de -1.05 V con una carga consumida de 1F, se muestran en la Figura 3.4.18A. Después del work-up y análisis de los productos formados durante la electrosíntesis mediante GC y GC/MS se identifica al 2-fenilnitrobenceno (2PhNB), como producto de acoplamiento entre 2INB y benceno, con una selectividad del 27 % y una conversión de 2INB del 45 %, el sustrato convertido restante evoluciona a nitrobenceno. En voltametría cíclica el 2PhNB presenta una única onda de reducción monoelectrónica reversible centrada en -1.11 V (Figura 3.4.18B). Nuevamente, imposibilita la identificación selectiva del producto de acoplamiento cruzado frente al nitrobenceno ( $E^\circ = -1.07 \text{ V}$ ) mediante voltametría cíclica.

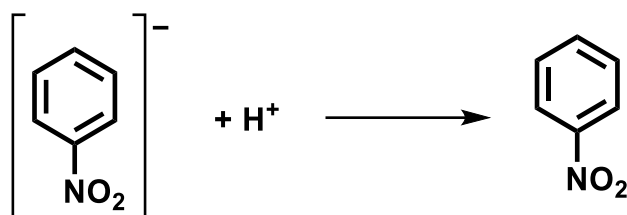
*Figura 3.4.18*

### Mecanismo

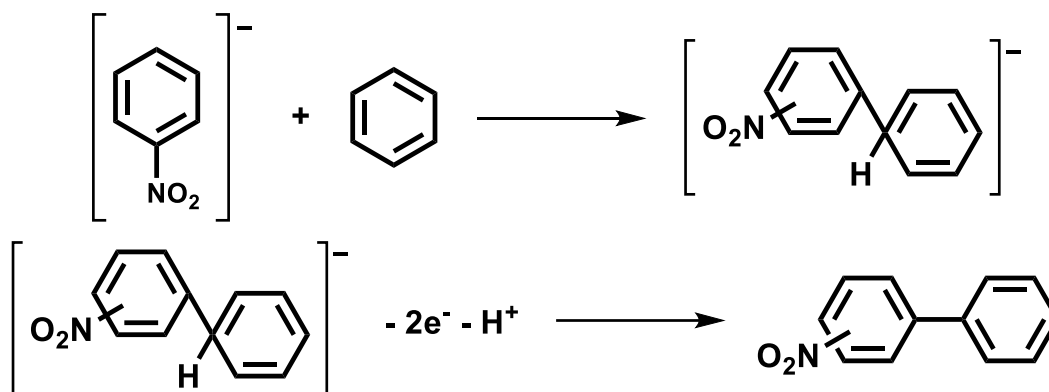
Los datos recogidos, formación del producto de acoplamiento cruzado (fenilnitrobenceno correspondiente) y nitrobenceno y la no formación de producto de homo-acoplamiento, junto con el valor de  $z$  inducen a pensar un mecanismo análogo al descrito para los benzonitrilos (4FBN y 4IBN).

El anión nitrofenilo puede seguir, al menos, dos vías:

- 1) La protonación del anión para la obtención de nitrobeneno.



- 2) Formación del  $\sigma^{\text{H}}$  y complejo su posterior oxidación a PhNB.



### Conclusiones

En DMF+0.1 M  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$  el 4INB y el 3INB presentan una transferencia monoelectrónica con  $E^\circ = -0.99$  y  $-0.95$  V, respectivamente. El 2INB presenta una transferencia monoelectrónica irreversible con un potencial de pico de  $-1.10$  V. Análisis de disoluciones electrolizadas a un potencial más negativo que el potencial de pico identifican al nitrobeneno y anión yoduro como productos para todos los yodonitrobenenos. En cambio, en DMF/benceno (20/80)+0.6 M  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$  se obtiene, además del nitrobeneno, el producto de acoplamiento cruzado correspondiente entre el yodonitrobeneno y benceno: 4PhNB, a partir del 4INB con una conversión del 80 % y una selectividad del 25 %; 3PhNB a partir del 3INB con una conversión del 74 % y una selectividad del 39 % y 2PhNB a partir del 2INB con una conversión del 45 % y una selectividad del 27 %. Los resultados voltamétricos y las electrólisis sugieren que el anión formado de la transferencia electrónica es el paso determinante de la reacción, dado que el número de electrones no varía significativamente con el cambio de medio.

### 3.5. YODUROS DE ARILO

Los yoduros de arilo ( $4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R}$ , siendo  $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$  o  $\text{OMe}$ ) se reducen en el cátodo, en medio DMF+0.1 M  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$  de forma muy similar entre ellos. Todas las curvas I-E para el yodobenceno (IB) (12.7 mM), 4-yodotolueno (4IT) (11.0 mM) y 4-yodoanisol (4IA) (10.0 mM) a  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  presentan una única onda de reducción irreversible bielectrónica (Figura 3.5.1). Complementariamente, la Figura 3.5.2 muestra las curvas I-E del fluorobenceno (7.9 mM),

clorobenceno (8.6 mM), bromobenceno (11.4 mM) y yodobenceno (12.7 mM) a  $0.5 \text{ V s}^{-1}$ . Como el resto de yoduros de arilo, presentan una única onda de reducción irreversible bielectrónica. Aun así, el uso de fluoro-, cloro- y bromobenceno se ha desestimado al reducirse a potenciales demasiado negativos. Durante la electrosíntesis se reducirían sin duda el electrolito o los productos formados.

*Figura 3.5.1*

*Figura 3.5.2*

### **Yodobenceno (IB)**

#### **DMF+0.1 M $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$**

#### **Voltametría cíclica**

Una disolución de IB 12.7 mM con una velocidad de barrido  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  utilizando como electrodo de trabajo un electrodo de carbono vítreo ( $\Phi$  ca. 1 mm) a temperatura ambiente muestra el comportamiento de la Figura 3.5.3A. En barridos catódicos se observa una única onda irreversible ( $E_{pc} = -2.37 \text{ V}$ ) con una anchura de pico de 180 mV y una función de corriente de 6.6 ( $z=1.9$ ). En barridos anódicos presenta tres ondas de oxidación a  $-0.25^*$ , 0.70 y 0.92 V, las dos últimas correspondientes a la oxidación de yoduros, dichas ondas únicamente se observan si se alcanzan potenciales más negativos al potencial de pico durante el barrido catódico. Además, al realizar dos barridos consecutivos no se observa la aparición de ninguna nueva onda.

*Figura 3.5.3*

Un estudio sistemático realizado a una disolución de IB 12.7 mM a velocidades comprendidas entre  $0.1$  y  $100 \text{ V s}^{-1}$  se recoge en la Tabla 3.5.1. A velocidades crecientes y a una concentración dada, la primera onda de reducción no cambia el número de electrones asociada a la transferencia electrónica (ca. 2), además, no se alcanza la reversibilidad de la onda.

*Tabla 3.5.1*

#### **Pseudo-electrólisis**

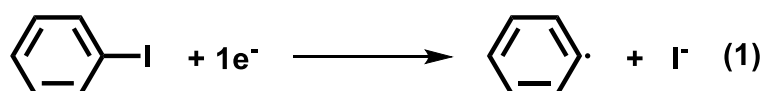
La Figura 3.5.3B muestra las curvas I-E de una disolución de IB 12.7 mM realizando una pseudo-electrólisis a un potencial de  $-2.70 \text{ V}$  durante 30 segundos. A tiempos largos de pseudo-electrólisis se observa únicamente el descenso de la concentración de sustrato y el aumento de la intensidad de las ondas correspondientes a la oxidación de yoduros. Admitiremos pues, la formación de yoduros como producto de la reacción química promovida por la transferencia electrónica, siendo la rotura del enlace C-I el paso determinante.

---

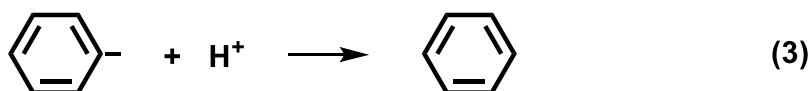
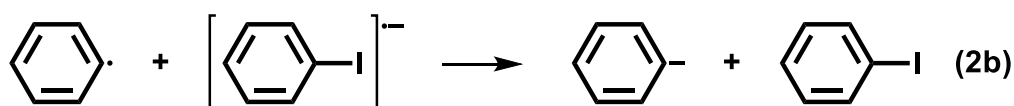
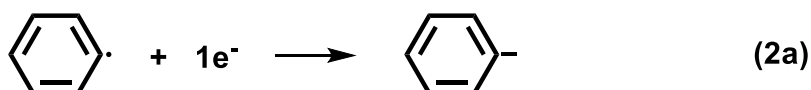
\* La onda situada a  $-0.25 \text{ V}$  presenta una baja intensidad comparada con el resto de picos de oxidación. Se sugiere que el pico corresponde a productos de la reacción entre  $\text{Ar}^-$  con el medio, aun así, no se dispone de evidencias que apoyen esta hipótesis.

Mecanismo

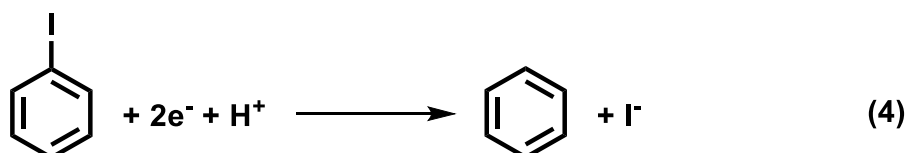
Con los resultados voltamétricos, de pseudo-electrólisis y bibliográficos, y en comparación con el comportamiento electroquímico del 4IBN, se sugiere un mecanismo ECE concertado ( $\Delta E_{pc}=180$  mV). Donde, tiene lugar en primero momento la reducción del IB para formar el radical fenilo y yoduro, la rotura del enlace C-I se da de forma concertada con la transferencia electrónica (Mecanismo concertado<sup>[23,24]</sup>), Etapa 1.



El radical formado se reduce en una segunda transferencia electrónica, heterogénea (Etapa 2a) o homogénea (Etapa 2b). El anión correspondiente, posteriormente se protona para obtener benceno (Etapa 3). El benceno no se detectado mediante voltametría cíclica o GC debido a su elevado potencial de reducción y su alta volatilidad.



La suma de las etapas del mecanismo que ocurren a nivel de la primera onda de reducción se puede escribir como (4).



Cabe destacar que en ningún momento se detectan productos de homo-acoplamiento, en este caso bifenilo.

**DMF/benceno (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>**

Voltametría cíclica

La Figura 3.5.4A muestra una voltametría cíclica de IB 11.8 mM a una velocidad de barrido de 0.5 V s<sup>-1</sup>. Se observa una única onda de reducción bielectrónica a -2.31 V con una anchura de pico de 180 mV y la posterior oxidación de yoduros, siempre que el barrido catódico alcance potenciales más negativos que el potencial de pico del IB. Además, aparece un nuevo pico de oxidación a un potencial de -2.49 V.

Figura 3.5.4

Electrólisis y pseudo-electrólisis

Se realiza una pseudo-electrólisis de una disolución de IB 11.8 mM a un potencial de -2.60 V durante 30 segundos y se registra la curva I-E con un barrido -2.80 / 1.50 / -2.80 V a una velocidad de barrido de  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  (Figura 3.5.4B). La Figura 3.5.4C muestra las curvas I-E antes y después de realizar una electrólisis a una disolución de IB 11.8 mM aplicando un potencial de -2.60 V y con una carga consumida de 2 F. Ambas figuras muestran el aumento de la intensidad del pico anódico centrado en -2.57 V, de hecho, corresponde a una onda reversible. Además, después de la electrólisis se observa un descenso de la intensidad de la onda correspondiente a IB, un aumento de la intensidad anódica correspondiente a la oxidación de yoduros y el descenso de la intensidad anódica a -0.25 V.

Tras el work-up y análisis de los productos de reacción mediante GC y GC/MS se identifica bifenilo (BPh), como producto de acoplamiento cruzado entre IB y benceno, con una selectividad de 13 % y una conversión de sustrato del 62 %, el material convertido restante evoluciona a benceno. Se estudia el comportamiento electroquímico del BPh (Figura 3.5.5) mediante voltametría cíclica, que presenta una única onda catódica monoelectrónica reversible centrada en -2.57 V.

Figura 3.5.5

Mecanismo

El mecanismo se discutirá después de la descripción del comportamiento del 4IT y 4IA.

**4-Yodo-tolueno (4IT) y 4-yodo-anisol (4IA)****DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>**Voltametría cíclica

Las curvas I-E (Figuras 3.5.6A y 3.5.7A) correspondientes a disoluciones de 4IT 11.0 mM y 4IA 10.0 mM, respectivamente, con una velocidad de barrido  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  utilizando como electrodo de trabajo un electrodo de carbono vítreo ( $\Phi$  ca. 1 mm) a temperatura ambiente, presentan, en barridos catódicos una única onda irreversible con un potencial de pico de -2.19 V para el 4IT y -2.31 V para el 4IA con una anchura de pico de 180 mV y unas funciones de corriente de 7.2 y 6.6, respectivamente, correspondiente para ambos compuestos a una transferencia bielectrónica. En barridos anódicos se observan ondas de oxidación a -0.25, 0.70 y 0.92 V, estas dos últimas correspondiente a la oxidación del yoduro, que únicamente están presentes si se alcanzan potenciales más negativos que el potencial de pico durante el barrido catódico. No existen nuevos picos al realizar dos ciclos consecutivos.

Figura 3.5.6

Figura 3.5.7



De forma análoga al IB y 4IBN, al realizar el barrido a velocidades crecientes y a una concentración dada, no se observa un cambio en el número de electrones asociados a la transferencia electrónica (*ca.* 2) en la primera transferencia electrónica y, además, no se alcanza la reversibilidad de la onda en las velocidades estudiadas ( $\leq 50 \text{ V s}^{-1}$ ) (Tabla 3.5.2).

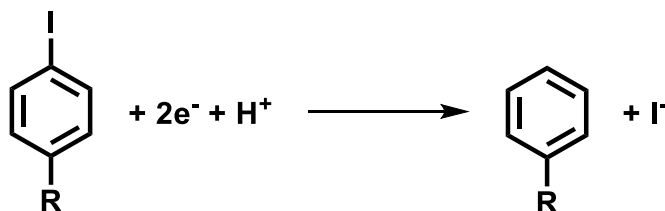
### Pseudo-electrólisis

Las curvas I-E registradas después de una pseudo-electrólisis de una disolución de 4IT 11.0 mM aplicando un potencial de -2.80 V durante 30 segundos y realizando un barrido de 0.00 / -2.80 / 1.70 / 0.00 V y de una de 4IA 10.0 mM con un potencial aplicado de -2.70 V durante 30 segundos y un barrido 1.50 / -2.70 / 1.50 V, ambas a  $1.0 \text{ V s}^{-1}$ , se muestran en las Figura 3.5.6B y 3.5.7B, respectivamente.

En las curvas I-E después de realizar la pseudo-electrólisis se observa únicamente el descenso de la intensidad asociada a la reducción del sustrato y el aumento de la intensidad de oxidación de yoduros. Este mismo resultado se obtiene en la electrolisis de disoluciones de 4IT y 4IA. Admitiremos pues, la formación de yoduros como producto de la reacción química promovida por la transferencia electrónica, siendo la rotura del enlace C-I el paso determinante.

### Mecanismo

Con los resultados voltamétricos y de pseudo-electrólisis, y en comparación con el comportamiento electroquímico de otros yoduros de arilo, se sugiere un mecanismo ECE concertado ( $\Delta E_{pc}=180 \text{ mV}$ ) análogo al descrito para IB y cuya reacción global puede escribirse como:



### **DMF/benceno (20/80)+0.6 M $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$**

#### Voltametría cíclica

La Figura 3.5.8A y 3.5.9A muestran las voltametrías cíclicas de una disolución de 4IT 10.8 mM y 4IA 10.0 mM a una velocidad de barrido de  $0.5 \text{ V s}^{-1}$ . El comportamiento electroquímico de ambos yoduros de arilo no cambia significativamente con el visto en medio DMF, una única onda de reducción irreversible bielectrónica con potenciales de pico catódico de -2.25 V y una anchura de pico de 180 mV y la posterior oxidación de los yoduros, siempre que se alcancen valores de potencial más negativos que el potencial de pico del sustrato en el barrido catódico. Importante destacar que aparte de los picos mencionados, presentes ya en DMF, no se observa ningún nuevo pico.

*Figura 3.5.8*

Figura 3.5.9

Electrólisis y pseudo-electrólisis

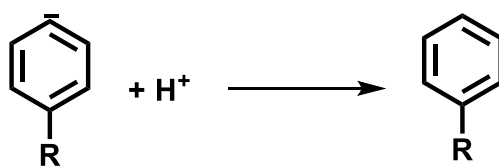
Se realizan pseudo-electrólisis a una disolución de 4IT 10.8 mM con un potencial aplicado de -2.60 V durante 30 segundos y, posteriormente, se registra la curva I-E correspondiente con una velocidad de barrido de 0.5 V s<sup>-1</sup> y un barrido de 0.00 / -2.60 / 1.70 / 0.00 V (Figura 3.5.8B) y a otra disolución de 4IA 10.0 mM con un potencial aplicado de -2.80 V durante 30 segundos y, posteriormente, se registra la curva I-E correspondiente con una velocidad de barrido de 0.5 V s<sup>-1</sup> y un barrido de -2.80 / 1.50 / -2.80 V (Figura 3.5.9B). Paralelamente se realizan electrólisis a una disolución de 4IT 10.0 mM y 4IA 10.5 mM con un potencial aplicado de -2.40 V y una carga consumida de 2F, Figura 3.5.8C y 3.5.9C

Se observa el descenso de la intensidad catódica del 4IT y 4IA y el aumento de la intensidad anódica correspondiente a la oxidación de yoduros, formándose productos de rotura del enlace C-I. Tras el work-up y análisis de los productos de reacción mediante GC y GC/MS se identifica únicamente al sustrato y tolueno (R=Me) o anisol (R=OMe), en ningún momento se identifican productos de acoplamiento cruzado.

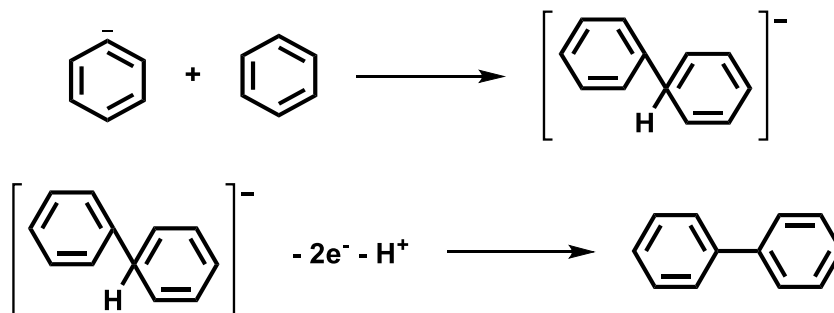
Mecanismo

Los resultados voltamétricos y las electrólisis sugieren que el anión formado a través de la transferencia electrónica mediante un mecanismo ECE concertado es el paso determinante de la reacción, al no cambiar el número de electrones de forma significativa en ambos medios. De esta forma los aniones arilo pueden seguir dos vías:

- 1) La protonación del anión para la obtención de benceno (R=H), tolueno (R=Me) o anisol (R=OMe).



- 2) Formación del  $\sigma^{\text{H}}$  complejo y su posterior oxidación a BPh, R=H.

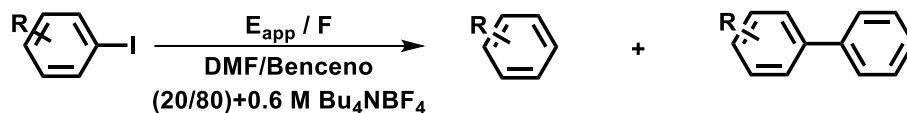


### Conclusiones

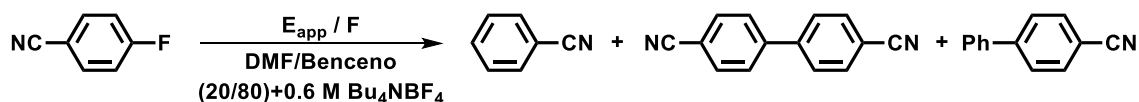
Se ha estudiado la electroreducción de diferentes yoduros de arilo 4I-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R (R = H, CH<sub>3</sub> o OCH<sub>3</sub>) en DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> y en DMF/benceno (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> y su posible aplicación en reacciones de acoplamiento cruzado con benceno no activado. Todos ellos presentan una única onda de reducción irreversible bielectrónica con un potencial de pico de -2.37, -2.19 y -2.31 V, respectivamente. Análisis de disoluciones electrolizadas a potencial controlado únicamente identifican al producto de rotura del enlace C-I: benceno, tolueno y anisol, respectivamente<sup>[31-33]</sup>. Por otra parte, en presencia de benceno únicamente el IB forma el producto de acoplamiento cruzado correspondiente, BPh, con una conversión de 62 % y una selectividad del 13 %.

### 3.6. CONCLUSIONES GENERALES

Se ha establecido la existencia de producto de acoplamiento cruzado para el 4-fluorobenzonitrilo, 4-yodobenzonitrilo, 4-yodonitrobenceno, 3-yodonitrobenceno, 2-yodonitrobenceno y yodobenceno con distintas selectividades. La tabla 3.6.1 resume los resultados presentados hasta ahora, éstos corresponden a los mejores experimentos.



	$E_{app} / F$	Sel. / %	$E^\circ / V$	Sel. / %	$E^\circ / V$
4-Yodobenzonitrilo (67%)	-1.90 V / 2F	50	-2.31	50	-1.96
Yodobenceno (62%)	-2.60 V / 2F	87	-	13	-2.57
4-Yodonitrobenceno (80%)	-1.10 V / 1F	75	-1.07	25	-1.03
3-Yodonitrobenceno (74%)	-0.95 V / 1F	61	-1.07	39	-1.00
2-Yodonitrobenceno (45%)	-1.05 V / 1F	73	-1.07	27	-1.11



	$E_{app} / F$	Sel. / %	$E^\circ / V$	Sel. / %	$E^\circ / V$	Sel. / %	$E^\circ / V$
(15%)	-2.40 V / 1F	6	-2.31	47	-1.57 / -2.01	47	-1.96
(77%)	-2.40 V / 2F	74	-2.31	9	-1.57 / -2.01	17	-1.96

Tabla 3.6.1: Selectividades de los productos de reducción catódica en DMF/Benceno para distintos reactivos y en distintas condiciones. Se indica la conversión de los reactivos entre paréntesis.

Para el 4-yodobenzonitrilo y para el yodobenceno con electrólisis a -1.90 y -2.60 V, respectivamente, y circulando una corriente de 2F para ambos se obtiene una conversión de alrededor del 65%. En cambio, la selectividad en producto de acoplamiento cruzado es del 50% para 4-fenilbenzonitrilo y del 13% para bifenilo, siendo benzonitrilo y benceno los otros únicos productos formados, respectivamente.

Para los yodonitrobencenos se aplica un potencial de alrededor de -1.00 V circulando una corriente de 1F y se alcanzan conversiones del 80% para el 4-yodonitrobenceno, 74% para el 3-yodonitrobenceno y 45% para el 2-yodonitrobenceno, obteniéndose el producto de acoplamiento cruzado con selectividades de 25, 39, y 27% para el 4-fenilnitrobenceno, el 3-fenilnitrobenceno y el 2-fenilnitrobenceno, respectivamente. El otro único producto obtenido es nitrobenceno.

Finalmente, para el 4-fluorobenzonitrilo se trabaja a -2.40 V e independientemente de la carga circulada se obtiene benzonitrilo, 4,4'-dicianobifenilo (producto de homoacoplamiento) y 4-fenilbenzonitrilo (producto de acoplamiento cruzado). La mejor selectividad en productos de

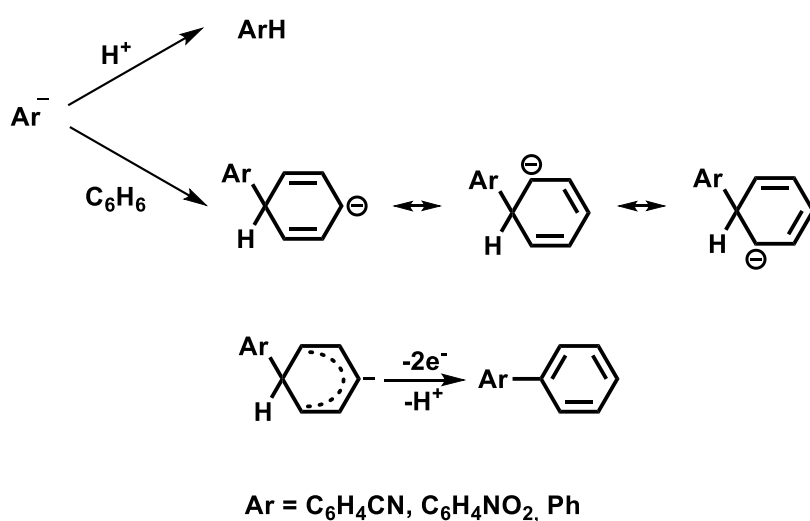
acoplamiento (47% para ambos) se obtiene con un 15% de conversión y con una carga consumida de 1F.

Hay que destacar que todos los productos de acoplamiento formados se reducen a un potencial muy próximo al potencial de trabajo y, por lo tanto, en electrólisis largas, necesarias para obtener buenas conversiones, el producto deseado también se electrolyza. En este sentido, se han realizado electrólisis de 4,4'-dicianobifenilo a -2.40 V con una carga consumida de 1F alcanzando una conversión del 34%. Experimentos similares para bifenilo alcanzan conversiones del 85%.

Una primera conclusión es la necesidad de cambiar de paradigma experimental. Como nuestros productos se reducen a un potencial demasiado próximo o más positivo al potencial de trabajo, utilizar electrólisis en batch no parece lo más adecuado para obtener dichos productos eficientemente. En este sentido, en el capítulo 5 de esta tesis se dedica al estudio y aplicación de la electrólisis en continuo.

Como segunda conclusión, destacar que la reacción de acoplamiento cruzado funciona mejor en el caso de que el anión radical de los reactivos utilizados no dimerice, es decir que el anión radical únicamente rompa dando lugar en etapas posteriores al anión arilo correspondiente. El 4-fluorobenzonitrilo, cuyo anión radical dimeriza en DMF, no es un buen reactivo de partida. Dicho de otro modo, los yododerivados, yoduro es un buen grupo saliente, funciona mejor para este tipo de reacción.

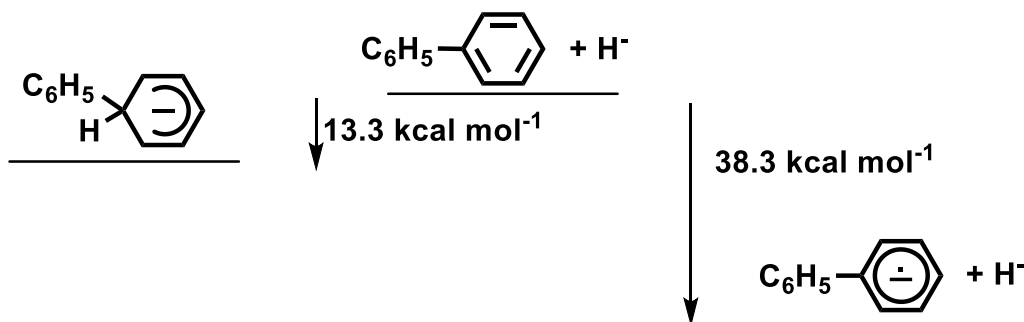
En tercer lugar, puesto que el número de electrones intercambiados es prácticamente el mismo en DMF y DMF/benceno y en medio DMF se acepta la formación de producto de rotura (benzonitrilo, benceno y nitrobenceno) a partir del anión arilo correspondiente. En DMF/benceno se ha propuesto un mecanismo similar que explica por un lado la formación de los productos de rotura y, por otro lado, la formación de producto de acoplamiento cruzado (Esquema 3.6.1).



El anión arilo puede ser protonado durante la electrólisis con el catión  $\text{Bu}_4\text{N}^+$  o durante el work-up. Existe, sin embargo, una reacción competitiva donde  $\text{Ar}^{\bullet-}$  reacciona con benceno para

formar el  $\sigma^H$  complejo. Puesto que las especies de acoplamiento cruzado son detectadas en la disolución electrolizada por voltametría cíclica en una atmósfera de Ar el complejo sigma formado  $Ar-C_6H_6^-$  debe ser oxidado a producto de acoplamiento cruzado  $Ar-C_6H_5 + H^+$  en el electrodo al potencial de trabajo utilizado durante la electrólisis<sup>[28,34]</sup>. Alternativamente, el oxidante puede ser el propio reactivo en un proceso de transferencia electrónica homogénea<sup>[35]</sup>. El oxidante no puede ser oxígeno ya que los productos de acoplamiento cruzado se detectan en disoluciones bajo atmósfera de Ar antes del work-up. Es cierto que estamos a potenciales muy negativos, pero especies muy reductoras pueden ser oxidadas en el electrodo siempre que  $E_{app} > E^\circ(Ar-C_6H_6^-/Ar-C_6H_6)$  o  $E^\circ(ArX/ArX^-) > E^\circ(Ar-C_6H_6^-/Ar-C_6H_6)$ , este último caso significaría que el reactivo es el oxidante. Así pues, el punto clave es aceptar que  $E^\circ(Ar-C_6H_6^-/Ar-C_6H_6)$  es más negativo que -1.00 V en el caso de los yodonitrobenzenos, -2.37 V para yodobenceno, -1.86 V para 4-yodobenzonitrilo y -2.31 V para 4-fluorobenzonitrilo.

Para estimar el valor de  $E^\circ(Ar-C_6H_6^-/Ar-C_6H_6)$  un cálculo simplificado muestra que el  $\sigma^H$  complejo ( $C_6H_5-C_6H_6^-$ ) es 13.3 kcal mol<sup>-1</sup> más estable que el bifenilo  $C_6H_5-C_6H_5$  más un anión hidruro, mientras que el anión radical del bifenilo  $C_6H_5-C_6H_5^-$  es 38.3 kcal mol<sup>-1</sup> más estable que el bifenilo más un electrón<sup>[36]</sup>. Conocido el valor de  $E^\circ(C_6H_5-C_6H_5/C_6H_5-C_6H_5^-)$  es -2.57 V, entonces  $E^\circ(Ar-C_6H_6^-/Ar-C_6H_6)$  debe ser más negativo que -2.57 V.



Al no observarse productos de acoplamiento cruzado para el 4-yodoanisol y 4-yodotolueno, puede pensarse que la presencia de grupos electrodoadores favorecen la protonación respecto la formación del  $\sigma^H$  complejo, esta misma razón sería aceptada para explicar el bajo rendimiento en producto de acoplamiento cruzado para el yodobenceno respecto el 4-yodobenzonitrilo y yodonitrobenzenos.

Para corroborar la hipótesis del ataque nucleofílico de los aniones arilo al benceno se ha estudiado la reacción de PhLi 10.0 mM en THF/Benceno (20/80). La disolución resultante se analiza mediante GC y voltametría cíclica y en ambos casos se detecta de forma inequívoca la presencia del producto de acoplamiento cruzado, bifenilo.

### 3.7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] C. K. Mann, K. K. Barnes, in *Electrochem. React. Nonaqueous Syst.*, Marcel Dekker, INC, New York, USA, **1970**, pp. 347–380.
- [2] L. Ebersson, H. Schäfer, *Organic Electrochemistry*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **1971**.
- [3] A. J. Fry, *Synthetic Organic Electrochemistry (Harper's Chemistry Series)*, Harper & Row Publishers, New York, USA, **1972**.
- [4] A. Tallec, *Electrochimie Organique : Synthèses et Mécanismes*, Paris, **1985**.
- [5] H. Lund, O. Hammerich, *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker, INC, New York, USA, **2001**.
- [6] F. M'Halla, J. Pinson, J. M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.* **1978**, *89*, 347–361.
- [7] J. Pinson, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1506–1510.
- [8] S. O. Farwell, F. A. Beland, R. D. Geer, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1975**, *61*, 303–313.
- [9] S. O. Farwell, F. A. Beland, R. D. Geer, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1975**, *61*, 315–324.
- [10] R. N. Renaud, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 376–380.
- [11] D. E. Bartak, K. J. Houser, B. C. Rudy, M. D. Hawley, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7526–7530.
- [12] C. P. Andrieux, C. Blocman, J. M. Dumas-Bouchiat, J. M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3431–3441.
- [13] R. Ettayeb, J. M. Saveant, A. Thiebault, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10990–10991.
- [14] K. J. Houser, D. E. Bartak, M. D. Hawley, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6033–6040.
- [15] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *J. Electroanal. Chem.* **2000**, *488*, 64–72.
- [16] L. Ebersson, *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1987**.
- [17] I. M. Sosonkin, G. N. Strogov, *Sov. Electrochem.* **1984**, *20*, 453–457.
- [18] J. Bertran, I. Gallardo, M. Moreno, J. M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9576–9583.
- [19] C. P. Andrieux, J. M. Savéant, in *Investig. Rates Mech. React.* (Ed.: C.F. Bernasconi), John Wiley & Sons, Inc, New York, **1986**, pp. 305–390.
- [20] D. R. Lide, in *CRC Handb. Chem. Phys.*, CRC Press, **1979**, pp. 9–73.
- [21] M. R. Asirvatham, M. D. Hawley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5024–5026.
- [22] P. Neta, D. Behar, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 103–106.

- [23] C. P. Andrieux, I. Gallardo, J. M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1620–1626.
- [24] C. P. Andrieux, M. Robert, F. D. Saeva, J.-M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7864–7871.
- [25] C. P. Andrieux, A. Batlle, M. Espín, I. Gallardo, Z. Jiang, J. Marquet, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6913–6920.
- [26] N. V Efremova, L. V Podryvanova, N. V Vasil'eva, V. F. Starichenko, V. D. Shteingarts, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 212–218.
- [27] M. D. Koppang, N. F. Woolsey, D. E. Bartak, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4692–4700.
- [28] I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1759–1765.
- [29] I. Gallardo, S. Soler, *J. Electroanal. Chem.* **2017**, *799*, 9–16.
- [30] H. Bock, U. Lechner-Knoblauch, *Zeitschrift für Naturforsch. B* **1985**, *40*, 2–5.
- [31] E. L. Colichman, S. K. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 913–915.
- [32] J. R. Cockrell, R. W. Murray, *J. Electrochem. Soc.* **1972**, *119*, 849.
- [33] M. S. Mubarak, L. L. Karras, N. S. Murcia, J. C. Bart, J. Z. Stemple, D. G. Peters, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1065–1070.
- [34] E. V. Panteleeva, L. N. Shchegoleva, V. P. Vysotsky, L. M. Pokrovsky, V. D. Shteingarts, *European J. Org. Chem.* **2005**, 2558–2565.
- [35] J. Grimshaw, Elsevier Science B.V., Amsterdam, **2000**, pp. 89–157.
- [36] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.



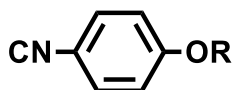


**ACOPLAMIENTO CRUZADO EN 4-CIANOFENIL**  
**SULFONATOS**



#### 4. ACOPLAMIENTO CRUZADO EN 4-CIANO FENIL SULFONATOS

En este capítulo, se describe el comportamiento electroquímico, en disolventes apróticos, de los siguientes compuestos orgánicos (Gráfico 4.1).



**R = Tf, Ms, Ts**

**Tf = CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>**  
**Ms = CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>**  
**Ts = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>**

*Gráfico 4.1*

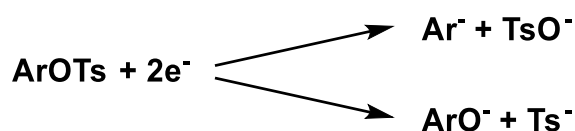
Estos compuestos se han escogido puesto que constituyen un buen complemento al estudio realizado en haluros de 4-cianofenilo tratados en el capítulo anterior (Apartado 3.2). Los aniones triflato, mesilato y tosilato son buenos grupos salientes y el grupo 4-cianofenilo es el que, con su valor de potencial de reducción más negativo, conseguía que la rotura de enlace C-X estuviese más favorecida que en los 4-nitrofenil derivados similares.

Este capítulo consta de cuatro apartados, el primero de antecedentes, donde se muestran los resultados bibliográficos más relevantes de los estudios electroquímicos de estos compuestos en medios apróticos. Posteriormente, se dedica un apartado a los 4-cianofenil sulfonatos, donde se exponen los resultados obtenidos en ausencia de benceno y en presencia del mismo en las mismas condiciones experimentales y a efecto comparativo para finalizar con la discusión global de los resultados sintéticos obtenidos y del mecanismo de reacción si es posible. Se finaliza con un apartado de conclusiones y de bibliografía.

##### 4.1. ANTECEDENTES

Los ésteres derivados del ácido sulfónico son compuestos orgánicos de fórmula general RSO<sub>2</sub>-OR'. Cuando R se hace igual a CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, los grupos RSO<sub>2</sub>-O<sup>-</sup> se llaman anión triflato, mesilato y tosilato y se representan como: TfO<sup>-</sup>, MsO<sup>-</sup> y TsO<sup>-</sup>, respectivamente. Son muy buenos grupo salientes en la reacción de sustitución nucleofila<sup>[1]</sup>.

La reducción catódica de ArOTf, ArOMs y ArOTs ocurre a valores negativos de potencial de pico (ca. < -1.70 V vs. SCE) en ondas bielectrónicas irreversibles<sup>[2,3]</sup>. Las especies formadas después de la reducción, seguramente el anión radical, evolucionan por dos posibles reacciones de rotura de enlace. El producto obtenido es el ArO<sup>-</sup> si se rompe el enlace S-O, mientras que si el enlace que rompe es C-O, el producto obtenido es el Ar<sup>-</sup>, como se observa en la reacción global mostrada en el Esquema 4.2.1.

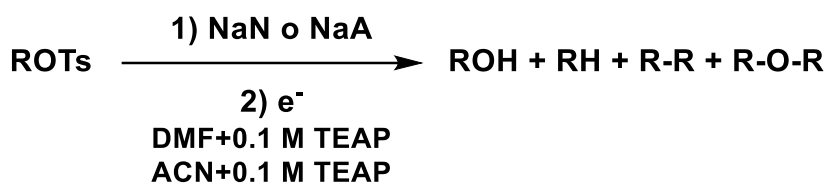


*Esquema 4.2.1*

Ar<sup>-</sup> y ArO<sup>-</sup> se encuentran en disolución en forma ArH y ArOH. La selectividad de la reacción depende tanto de la naturaleza del grupo saliente, triflato, mesilato y tosilato, como de la naturaleza de Ar.

Dos tipos de estudios electroquímicos de estos compuestos se encuentran en la bibliografía. Los electrosintéticos para la obtención de alcoholes a partir de tosilatos, ROTs<sup>[4,5]</sup> y mixtos (electrosintéticos y analíticos para obtener productos de homo-acoplamiento y acoplamiento cruzado a partir de ArOTf<sup>[6-8]</sup>).

Los compuestos ROTs muestran una selectividad en la rotura de los diversos enlaces de los tosilatos según se inicie la reacción utilizando un reactivo químico como el sodio-naftaleno (NaN) y el sodio-antraceno (NaA) en medio THF a temperatura ambiente o se inicie por reducción en cátodo de mercurio en medios DMF+0.1 M TEAP y ACN+0.1 M TEAP (Esquema 4.2.2). Existe una mezcla de productos: ROH, RH, R-R y ROR según el tipo de enlace químico roto después de la reducción catódica del reactivo. La Tabla 4.2.1 recoge los resultados experimentales obtenidos, en el caso particular de R = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>.



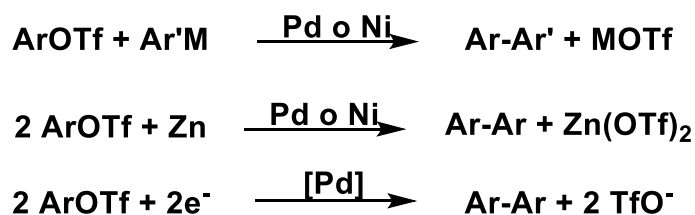
Esquema 4.2.2

<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	% ROH	% RH	% R-R	% R-O-R
NaN (THF/Tamb)	31	22	19	trazas
NaA (THF/Tamb)	74	11	-	-
DMF+0.1 M TEAP -2.21 V vs. SCE, z = 2	70	-	30	-
ACN+0.1 M TEAP -2.36 V vs. SCE, z = 2	46	21	24	-

Tabla 4.2.1

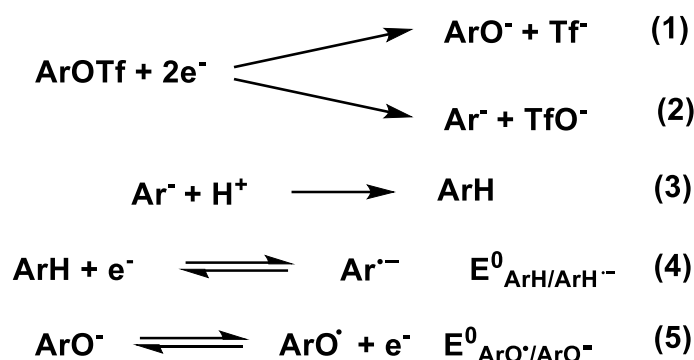
Las selectividades en los diferentes productos, parecen que no sólo son debidas al origen de la reacción de transferencia electrónica (homogénea o heterogénea) sino que difieren entre reactivos químicos (NaN y NaA) y medios de reacción (DMF+0.1 M TEAP y ACN+0.1 M TEAP).

Los compuestos de tipo ArOTf han sido ampliamente utilizados en reacciones de homo-acoplamiento y acoplamiento cruzado tanto en presencia de, compuestos metálicos, metales y electrones con metales (Esquema 4.2.3).



Esquema 4.2.3

En la última reacción del Esquema 4.2.3 se propone la obtención del producto de homo-acoplamiento durante la reducción catódica del ArOTf en presencia de Pd. Paralelamente, se realizó un estudio en ausencia de Pd. Los resultados más importantes son el listado de valores de potenciales de pico de reducción para diferentes ArOTf (Tabla 4.2.2) y comprobación de que las ondas de reducción corresponden a procesos bielectrónicos irreversibles con dos tipos de rotura de enlace posterior a la reducción: enlace O-S (Etapa 1) y enlace C-O (Etapa 2) en ausencia de Pd. Además, en ausencia de Pd no se obtienen dímeros (Esquema 4.2.4).



Esquema 4.2.4

Ar <sup>-</sup>	E <sub>pc</sub> (ArOTf)
<i>p</i> -MeCOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-1.68
<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-1.80
TfOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-2.24
<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-2.21
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-2.50
<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-2.45
<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-2.54
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	-2.63
<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-2.70
<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-2.71
<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-2.67
<i>p</i> - <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-2.74
1-naftilo-	-1.95
2-naftilo-	-2.01
2-piridilo-	-2.12

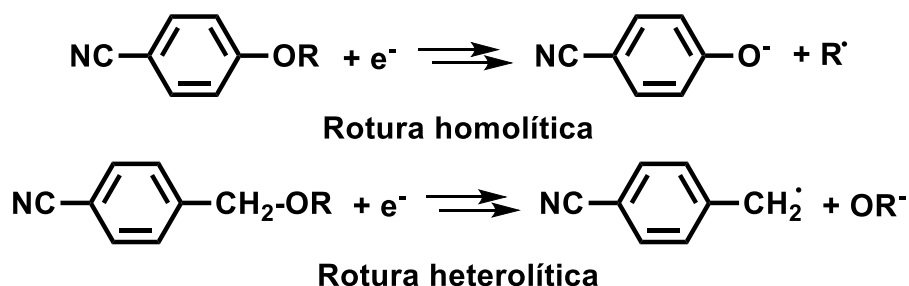
Tabla 4.2.2: Potenciales de pico catódico (V vs. SCE) determinados en electrodo de disco de oro a una velocidad de barrido de 0.2 Vs<sup>-1</sup> en DMF+0.3 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>.

Ar<sup>-</sup> se protona en el medio (Etapa 3) y ArH puede ser reducido posteriormente (Etapa 4) mientras que ArO<sup>-</sup> puede ser oxidado (Etapa 5). En general, E<sup>0</sup>(ArH/ArH<sup>•-</sup>) < E<sub>pc</sub> y E<sup>0</sup>(ArO<sup>•</sup>/ArO<sup>-</sup>) > E<sub>pc</sub>.

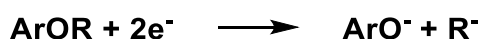
Los valores de E<sub>pc</sub> mostrados en la Tabla 4.2.2 son negativos y comprendidos entre -1.68 y -2.71 V vs. SCE y corresponden a ondas bielectrónicas irreversibles. Cuando Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> los valores del potencial de picos son de -2.63 V y -1.80 V vs. SCE, respectivamente, dato coherente con la existencia de un grupo electrón atrayente como el ciano en el anillo aromático. Con los

datos facilitados no se demuestra ni la existencia del anión radical ni se dan valores de anchura de onda que deberían indicar si el mecanismo de transferencia electrónica es concertado o por pasos<sup>[9,10]</sup>.

En el estudio de la reducción electroquímica de alquil-aril-éteres<sup>[11]</sup>, se observó, como en los ariltriflatos, la posibilidad de dos roturas de enlace distintas: C<sub>arílico</sub>-O o C<sub>alquílico</sub>-O después de la reducción catódica (Esquema 4.2.5). En el caso de los alquil-4-cianofenil éteres se produce la rotura homolítica del enlace C<sub>alquílico</sub>-O en el anión radical formado. En los alquil-4-cianobencil éteres, la rotura en el anión radical es heterolítica y corresponde al enlace C<sub>bencilico</sub>-O. En ambos casos se asume, de acuerdo con los datos experimentales, que la primera etapa de transferencia electrónica, que es rápida y mono-electrónica, y la rotura del enlace transcurren por un mecanismo por pasos cuyo proceso global se representa en el esquema 4.2.6.

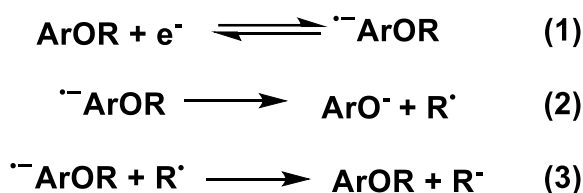


Esquema 4.2.5



Esquema 4.2.6

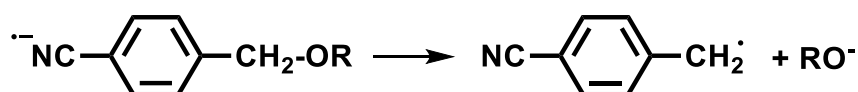
Tal como se demuestra para la familia de cianofenil- y cianobencil-alquil éteres<sup>[12]</sup> y de acuerdo con los postulados de Maslak<sup>[13-15]</sup> (Esquema 4.2.7) y en el caso de una rotura homolítica:



Esquema 4.2.7

El anión radical formado, cuya carga ha entrado por el grupo ciano (Etapa 1), rompe (Etapa 2) de forma que la carga queda en el mismo lado de la molécula por la que entró, rotura homolítica: ArO<sup>•</sup> y R<sup>•</sup> (Etapa 2). En una reacción de transferencia electrónica homogénea posterior (Etapa 3) se obtiene R<sup>•</sup>. El proceso global es bieletrónico y se ajusta al indicado en el esquema 4.2.6.

En un proceso heterolítico, ArOR<sup>•</sup> hubiese reaccionado dando: Ar<sup>•</sup> y RO<sup>-</sup>. La carga se desplaza en el anión radical, caso del alquil-4-cianobencil éter (Esquema 4.2.8).



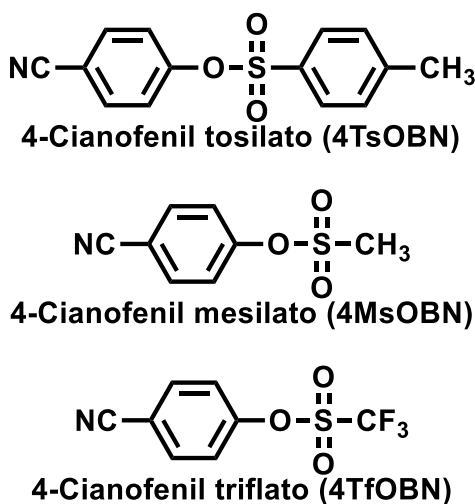
Esquema 4.2.8

Tal como indican los autores<sup>[11,12]</sup> la identificación de productos, la naturaleza reversible de la primera transferencia electrónica a velocidades altas de variación de potencial por CV, el número de electrones igual a uno y la anchura de la onda son puntos cruciales para proponer la descripción del mecanismo.

No se ha encontrado ningún dato del comportamiento de los 4-cianofenil sulfonatos estudiados en medio benceno.

#### 4.2. 4-CIANO FENIL SULFONATOS

Los 4-cianofenil sulfonatos estudiados (4-cianofenil tosilato, 4-cianofenil mesilato y 4-cianofenil triflato) se reducen en el cátodo, en medio ACN+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> de una forma muy diferenciada según la naturaleza del sulfonato.



La Figura 4.2.1 muestra las curvas I-E para: 4-cianofenil tosilato (9.7 mM), 4-cianofenil mesilato (9.8 mM) y 4-cianofenil triflato (11.0 mM) a 0.5 V s<sup>-1</sup>. El 4-cianofenil tosilato presenta una única onda irreversible, en cambio, 4-cianofenil mesilato y triflato presentan una primera onda irreversible y una segunda onda reversible, más importante para el 4-cianofenil triflato. Para 4-cianofenil tosilato y triflato se observa una onda anódica a 0.56 V y para 4-cianofenil mesilato se observan dos ondas anódicas a 0.46 y 0.56 V, el número de electrones asociado a la primera transferencia electrónica es de 2.0.

Figura 4.2.1

A continuación, se estudia el comportamiento electroquímico de los 4-cianofenil sulfonatos en medio ACN y ACN/benceno para la comprensión de su mecanismo y posible estudio de la reacción de acoplamiento cruzado en benceno. El estudio electroquímico se realiza a concentraciones de estudio altas (≥ 10 mM), a fin de favorecer la formación de productos de acoplamiento, tanto homo-acoplamiento como acoplamiento cruzado.



### 4-Cianofenil tosilato (4TsOBN)

ACN+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>

#### Voltametría cíclica

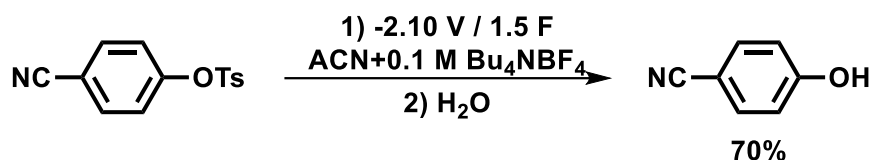
La curva I-E que corresponde a la disolución de 4TsOBN 9.7 mM a una velocidad de barrido de 0.5 V s<sup>-1</sup> con un electrodo de carbono vítreo como electrodo de trabajo ( $\phi$  ca. 1 mm) y a 10 °C se muestra en la Figura 4.2.2A. La curva presenta una única onda de reducción irreversible a -1.92 V con una anchura de pico de 80 mV y una función de corriente de 12.7 (z=2.0). Además, en barridos catódicos presenta una onda de oxidación a 0.56 V siempre que el barrido catódico alcance potenciales más negativos que el potencial de pico del sustrato, indicando que corresponde a un producto de la transferencia electrónica. Hasta velocidades de variación de potencial iguales a 1000 V s<sup>-1</sup> no se alcanza la reversibilidad de la primera onda.

Figura 4.2.2

#### Electrólisis

La Figura 4.2.2B muestra la electrólisis de una disolución de 4TsOBN 9.7 mM aplicando un potencial de -2.10 V y con una carga consumida de 1.5 F. En una voltametría de control después de la electrólisis se observa un descenso de la intensidad de la onda correspondiente al 4TsOBN con una conversión del 70 %, aun así, no aparece ninguna nueva onda en el rango de potenciales estudiado.

Después del work-up la disolución electrolizada (ver apartado experimental) se analiza mediante GC/MS y el único producto identificado es el 4-cianofenol (selectividad=100 %), compuesto no electroactivo en el rango de potenciales estudiado.

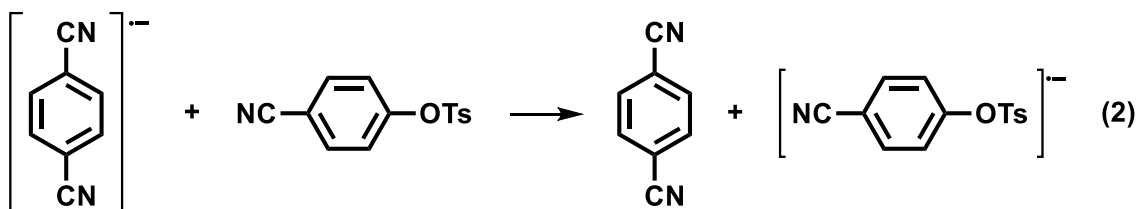
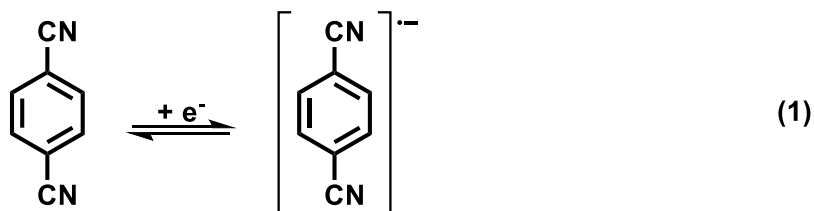


Por otra parte, se realiza una electrólisis indirecta de una disolución de 4TsOBN 9.8 mM utilizando como mediador tereftalonitrilo 7.3 mM aplicando un potencial -1.70 V con una carga circulada de 1 F, Figura 4.2.3B.

Figura 4.2.3

El tereftalonitrilo, mediador o catalizador electroquímico, presenta en barridos catódicos una onda reversible centrada en -1.61 V estrecha (60 mV) correspondiente a una transferencia monoelectrónica rápida, Figura 4.2.3A.

Antes de circular la carga se observa una primera onda de reducción correspondiente al tereftalonitrilo, ha pasado de ser reversible a irreversible. Posteriormente, se observa una pequeña post-onda irreversible a -1.92 V, en muy baja intensidad. Teniendo en cuenta, el conjunto de estos datos, se puede proponer el siguiente mecanismo: durante la electrólisis se reduce el mediador (Etapa 1) que posteriormente y mediante una transferencia electrónica homogénea reducirá al sustrato (Etapa 2), motivo por el cual no se observa la onda de reducción del 4TsOBN ni una onda reversible para el tereftalonitrilo.



Después de circular la carga únicamente se observa un leve descenso en la intensidad catódica del mediador. Después del work-up la disolución electrolizada, con una conversión del 77 %, (ver apartado experimental) se analiza mediante GC/MS y el único producto identificado es el 4-cianofenol (selectividad del 100 %), compuesto no electroactivo en el rango de potenciales estudiado. En conclusión, con mediador se consiguen resultados similares a los obtenidos sin mediador, pero con unas condiciones suaves, es decir a potenciales menos negativos.

En ningún caso, se observan ondas características de productos de homo-acoplamiento.

#### ACN/benceno (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>

##### Voltametría cíclica

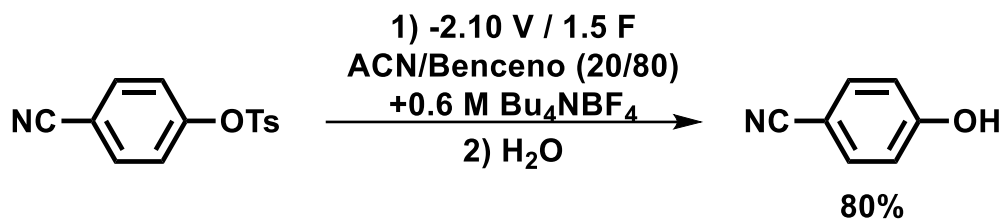
La Figura 4.2.4A muestra la curva I-E de una disolución de 4TsOBN 12.3 mM a una velocidad de barrido de 0.5 V s<sup>-1</sup> con un electrodo de carbono vítreo como electrodo de trabajo ( $\phi$  ca. 1 mm) y a 10 °C. La curva muestra una forma análoga que en medio ACN excepto por un leve desplazamiento del potencial de pico a -1.83 V y un aumento de la anchura de pico (90 mV) ( $z=1.9$ ). Hasta velocidades de variación de potencial iguales a 1000 V s<sup>-1</sup> no se alcanza la reversibilidad de la primera onda.

Figura 4.2.4

##### Electrólisis

La electrólisis en medio ACN/benceno de una disolución de 4TsOBN 12.3 mM aplicando un potencial de -2.10 V y con una carga consumida de 1.5 F se muestra en la Figura 4.2.4B. Se observa un desplazamiento del pico de reducción y un descenso de la intensidad de la onda correspondiente al 4TsOBN con una conversión del 80 %, aun así, no se observa la aparición de ninguna nueva onda en el rango de potenciales estudiado.

Después del work-up de la disolución electrolizada (ver apartado experimental) se analiza mediante GC/MS y el único producto identificado, como en medio ACN, es 4-cianofenol (selectividad=100 %) y no se observan productos ni de homo-acoplamiento ni de acoplamiento cruzado entre el sustrato y el benceno no activado. La presencia de benceno en el medio de reacción no modifica el comportamiento presentado por el 4-cianofenil tosilato en ausencia de benceno.



#### 4-Cianofenil mesilato (4MsOBN)

ACN+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>

##### Voltametría cíclica

La curva I-E, de una disolución de 4MsOBN 9.8 mM a una velocidad de barrido de 0.5 V s<sup>-1</sup> con un electrodo de carbono vítreo como electrodo de trabajo ( $\phi$  ca. 1 mm) a 10 °C (Figura 4.2.5A), presenta una primera onda de reducción irreversible a -2.06 V con una anchura de pico de 80 mV y una función de corriente de 12.8 ( $z=2.0$ ). Además, se observa una segunda onda de reducción reversible centrada en -2.32 V de pequeña intensidad. En barridos anódicos presenta dos ondas de oxidación a 0.46 y 0.56 V siempre que el barrido catódico alcance potenciales más negativos que el potencial de pico del sustrato, indicando que corresponde a producto o productos asociados a la primera transferencia electrónica.

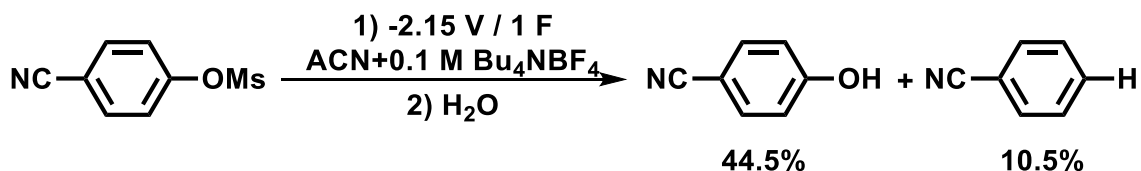
Figura 4.2.5

Hasta velocidades de variación de potencial iguales a 1000 V s<sup>-1</sup> no se alcanza la reversibilidad de la primera onda.

##### Electrólisis

La electrólisis de una disolución de 4MsOBN 9.8 mM aplicando un potencial de -2.15 V y con una carga consumida de 1 F se muestra en la Figura 4.2.5B. Las curvas I-E muestran un descenso de la intensidad de reducción correspondiente al 4MsOBN, con una conversión del 53 %, y un ligero aumento de la intensidad de la segunda onda catódica centrada en -2.32 V.

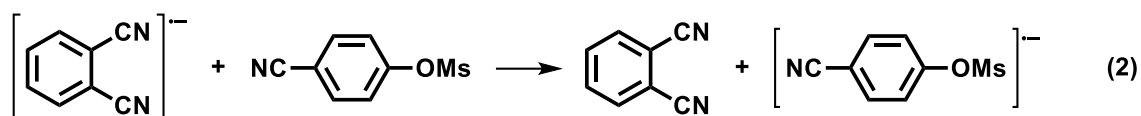
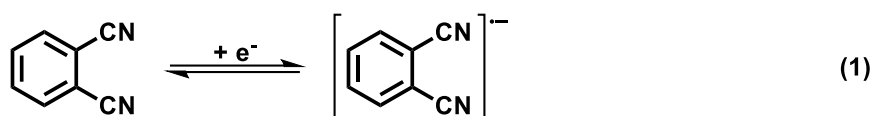
Después del work-up la disolución electrolizada (ver apartado experimental) se analiza mediante GC/MS y se identifica al 4-cianofenol (compuesto no electroactivo en el rango de potenciales estudiado) con una selectividad del 80 %, y benzonitrilo ( $E^\circ=-2.32$  V), con una selectividad del 20 %.



Por otra parte, de forma análoga al 4TsOBN, se realiza una electrólisis indirecta de una disolución de 4MsOBN 11.3 mM utilizando como mediador ftalonitrilo 8.3 mM. El ftalonitrilo presenta en barridos catódicos una onda reversible centrada en -1.73 V estrecha (60 mV) correspondiente a una transferencia monoelectrónica rápida (Figura 4.2.6A). Si en la electrólisis de la mezcla se aplica un potencial de -1.85 V con una carga circulada de 1 F, las curvas I-E registradas antes y después de la electrólisis tienen la forma indicada en la Figura 4.2.6B.

Figura 4.2.6

Antes de circular la carga se observa una primera onda de reducción correspondiente al ftalonitrilo, ha pasado de ser reversible a irreversible. Posteriormente, se observa una pequeña post-onda irreversible a -2.00 V, en muy baja intensidad. De esta forma, durante la electrólisis se reduce el mediador (Etapa 1) que posteriormente y mediante una transferencia electrónica homogénea reducirá al sustrato (Etapa 2), motivo por el cual no se observa la onda de reducción del 4MsOBN ni una onda reversible para el ftalonitrilo.



Después de circular la carga únicamente se observa un leve descenso en la intensidad catódica del mediador y la onda del 4MsOBN está más definida. Después del work-up la disolución electrolizada (ver apartado experimental) se analiza mediante GC/MS y se identifica al 4-cianofenol (compuesto no electroactivo en el rango de potenciales estudiado) con una selectividad del 92 %, y benzonitrilo ( $E^\circ = -2.32$  V), con una selectividad del 8 %, con una conversión de sustrato del 58 %.

En resumen, con mediador se consiguen resultados similares a los obtenidos sin mediador, pero con unas condiciones suaves, es decir a potenciales menos negativos. En ningún caso, se observan ondas características de productos de homo-acoplamiento.

#### ACN/benceno (20/80)+0.6 M $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$

##### Voltametría cíclica

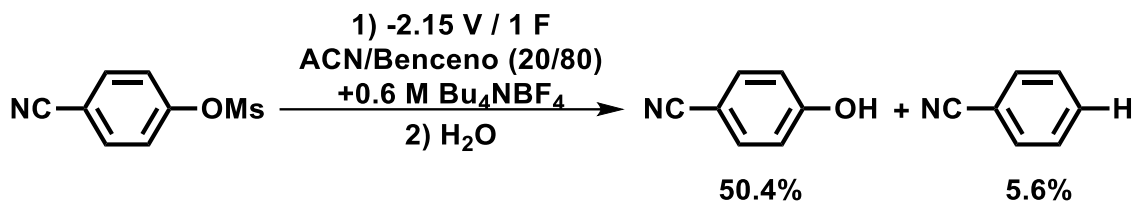
Una curva I-E de una disolución de 4MsOBN 10.4 mM a una velocidad de barrido de  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  con un electrodo de carbono vítreo como electrodo de trabajo ( $\phi$  ca. 1 mm) y a  $10^\circ\text{C}$  se muestra en la Figura 4.2.7A. La curva muestra una forma análoga al medio ACN excepto por un leve desplazamiento del potencial de pico a -1.90 V con una anchura de pico de 70 mV ( $z=2.1$ ). Hasta velocidades de variación de potencial a  $1000 \text{ V s}^{-1}$  no se alcanza la reversibilidad de la primera onda.

Figura 4.2.7

##### Electrólisis

Se realiza una electrólisis de una disolución de 4MsOBN 10.4 mM aplicando un potencial de -2.15 V y con una carga consumida de 1 F (Figura 4.2.7B). Se observa un comportamiento análogo al mostrado en electrólisis en medio ACN, un descenso de la intensidad de pico catódico del sustrato (conversión=56 %) y un desplazamiento a potenciales más negativos. Aun así, no se observa un aumento significativo del pico correspondiente al benzonitrilo ni la aparición de nuevos picos. Después del work-up la disolución electrolizada (ver apartado experimental) se analiza mediante GC/MS y se identifica 4-cianofenol, con una selectividad del 90 %, y benzonitrilo ( $E^\circ = -2.32$  V).

La presencia de benceno en el medio de reacción no modifica el comportamiento presentado por el 4-cianofenil mesilato en ausencia benceno. Los productos de reacción son, el 4-cianofenol y benzonitrilo y no se observan productos ni de homo-acoplamiento ni de acoplamiento cruzado entre el sustrato y el benceno no activado.



### 4-Cianofenil triflato (4TfOBN)

ACN+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>

#### Voltametría cíclica

La curva I-E de una disolución de 4TfOBN 11.0 mM a una velocidad de barrido de 0.5 V s<sup>-1</sup> con un electrodo de carbono vítreo como electrodo de trabajo ( $\phi$  ca. 1 mm) y a 10 °C se muestra en la Figura 4.2.8A. El 4TfOBN presenta una primera onda de reducción irreversible a -1.83 V con una anchura de pico de 120 mV y una función de corriente de 10.6 ( $z = 1.9$ ). Posteriormente, presenta una segunda onda intensa de reducción reversible centrada en -2.32 V. Además, en barridos anódicos presenta una onda de oxidación a 0.54 V siempre que el barrido catódico alcance potenciales más negativos que el potencial de pico del 4TfOBN, indicando que corresponde a un producto obtenido después de la primera transferencia electrónica. Hasta velocidades de variación de potencial iguales a 1000 V s<sup>-1</sup> no se alcanza la reversibilidad de la primera onda.

Figura 4.2.8

#### Electrólisis

La electrólisis de una disolución de 4TfOBN 14.6 mM aplicando un potencial de -1.95 V y con una carga consumida de 1.5 F se muestra en la Figura 4.2.8B. De las curvas I-E antes y después de la electrólisis se observa un descenso de la intensidad del pico de reducción correspondiente al 4TfOBN, con una conversión del 91 %, y un aumento de la intensidad de la segunda onda catódica centrada en -2.32 V, correspondiente al benzonitrilo.

Después del work-up la disolución electrolizada (ver apartado experimental) se analiza mediante GC/MS y se identifica al 4-cianofenol (compuesto no electroactivo en el rango de potenciales estudiado) con una selectividad del 24 %, y benzonitrilo ( $E^\circ = -2.32$  V), con una selectividad del 76 %.

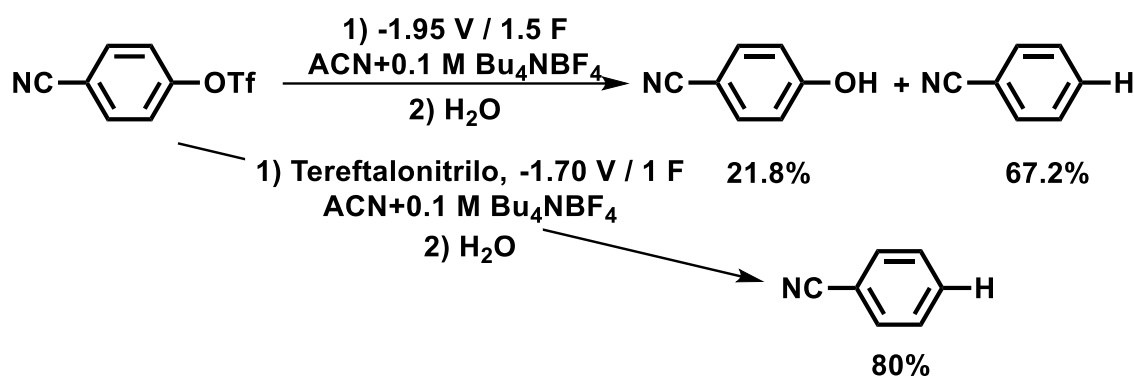
Por otra parte, de forma análoga a los sulfonatos explicados anteriormente, se realiza una electrólisis indirecta (Figura 4.2.9) de una disolución de 4TfOBN 11.4 mM utilizando como mediador tereftalonitrilo (Figura 4.2.3B) 9.0 mM aplicando un potencial -1.70 V con una carga circulada de 1 F.

Figura 4.2.9

Como en las electrólisis indirectas anteriores, antes de circular la carga se observa el comportamiento electroquímico típico de la mezcla sustrato y tereftalonitrilo: una primera onda

de reducción irreversible, antes reversible, a -1.66 V, segunda onda de reducción irreversible a -2.29 V y una tercera onda reversible centrada en -2.32 V. La intensidad catódica del mediador disminuye (conversión del 33 %) y hay un leve aumento de la intensidad de del pico correspondiente al benzonitrilo.

Después del work-up la disolución electrolizada (ver apartado experimental) se analiza mediante GC/MS y se identifica únicamente al benzonitrilo ( $E^{\circ}=-2.32$  V) con una conversión de sustrato del 80 % (selectividad=100 %). A diferencia de los casos anteriores se observa un cambio en la selectividad, formándose en este caso un único producto, en vez de dos. En ningún caso se obtiene producto de homo-acoplamiento.



#### ACN/benceno (20/80)+0.6 M $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$

##### Voltametría cíclica

La curva I-E (Figura 4.2.10A), de una disolución de 4TfOBN 11.8 mM a una velocidad de barrido de  $0.5 \text{ V s}^{-1}$  con un electrodo de carbono vítreo como electrodo de trabajo ( $\phi$  ca. 1 mm) y a  $10^\circ\text{C}$ , muestra una forma análoga al medio ACN excepto por un leve desplazamiento del potencial de pico a -1.78 V con una anchura de pico de 100 mV ( $z=2.0$ ). Hasta velocidades de variación de potencial iguales a  $1000 \text{ V s}^{-1}$  no se alcanza la reversibilidad de la primera onda.

Figura 4.2.10

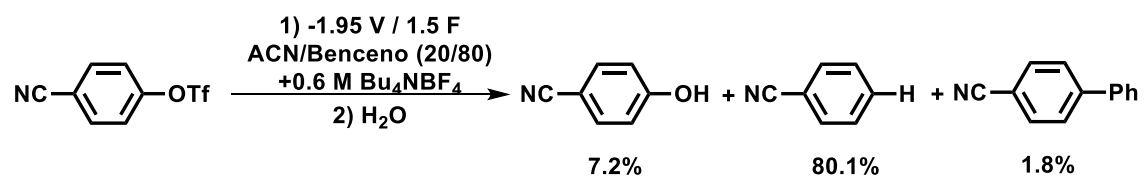
##### Electrólisis

Se realiza una electrólisis de una disolución de 4TfOBN 11.7 mM aplicando un potencial de -1.95 V y con una carga consumida de 1.5 F y se registran las curvas I-E antes y después de la electrólisis (Figura 4.2.10B). Se observa un comportamiento análogo al observado en electrólisis en medio ACN: un descenso de la intensidad de pico catódico del sustrato y un ligero aumento de la intensidad del pico correspondiente al benzonitrilo. No se observa la aparición de nuevos picos diferentes a los explicados anteriormente. Después del work-up la disolución electrolizada (ver apartado experimental) se analiza mediante GC/MS y se identifica benzonitrilo (selectividad del 90 %), 4-cianofenol (selectividad del 8 %) y 4PhBN (selectividad del 2 %) con una conversión del 89 %.

La presencia de benceno en el medio de reacción modifica el comportamiento presentado por el 4-cianofenil triflato en ausencia benceno. Los productos de reacción son, el 4-cianofenol y el benzonitrilo y se observa producto de acoplamiento cruzado entre el sustrato y el benceno no activado: 4-fenilbenzonitrilo en un rendimiento muy bajo (< 2%). Siguen sin observarse productos de homo-acoplamiento

## Acoplamiento cruzado en 4-cianofenil sulfonatos

---



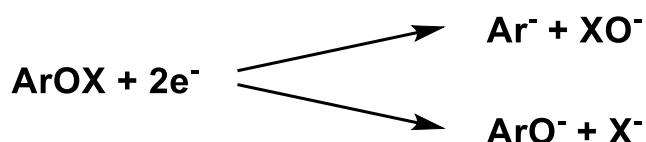
### 4.3. CONCLUSIONES GENERALES

Se ha estudiado la electroreducción del 4-cianofenil tosilato, mesilato y triflato en ACN+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> y en ACN/benceno (20/80)+0.6 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> y su posible aplicación en reacciones de acoplamiento cruzado con benceno no activado. El 4TsOBN presenta una transferencia bielectrónica con un potencial de pico de -1.92 V, análisis de disoluciones electrolizadas a potencial controlado identifican únicamente a 4-cianofenol con una conversión del 70 %. El 4MsOBN presenta una transferencia bielectrónica con un potencial de pico de -2.06 V, análisis de disoluciones electrolizadas a potencial controlado identifican únicamente a benzonitrilo y 4-cianofenol, con selectividades de 20 y 80 % respectivamente, y una conversión del 53 %. Finalmente, el 4TfOBN presenta una transferencia bielectrónica con un potencial de pico de -1.83 V, análisis de disoluciones electrolizadas a potencial controlado identifican únicamente a benzonitrilo y 4-cianofenol, con selectividades de 76 y 24 % respectivamente, y una conversión del 91 %.

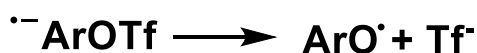
Por otra parte, análisis de disoluciones electrolizadas mediante un mediador identifica únicamente al 4-cianofenol, para 4TsOBN (conversión del 77 %); al 4-cianofenol y benzonitrilo (selectividades del 92 y 8 %, respectivamente), para 4MsOBN (conversión del 58 %); y únicamente benzonitrilo para 4TfOBN (conversión del 80 %).

Análisis de disoluciones electrolizadas en ACN/benceno identifican únicamente la formación de producto de acoplamiento cruzado con benceno no activado para el 4TfOBN con una selectividad del 2 % y una conversión del 89 %. En ningún caso, se ha detectado la formación de productos de homo-acoplamiento para los diferentes sulfonatos.

El conjunto de resultados obtenidos permite afirmar que los diferentes 4-cianofenil sulfonatos al reducirse catódicamente a dos electrones presentan dos tipos de rotura (enlace C-O y enlace O-S) que dan lugar, respectivamente, al benzonitrilo y al 4-cianofenol con distintos rendimientos.



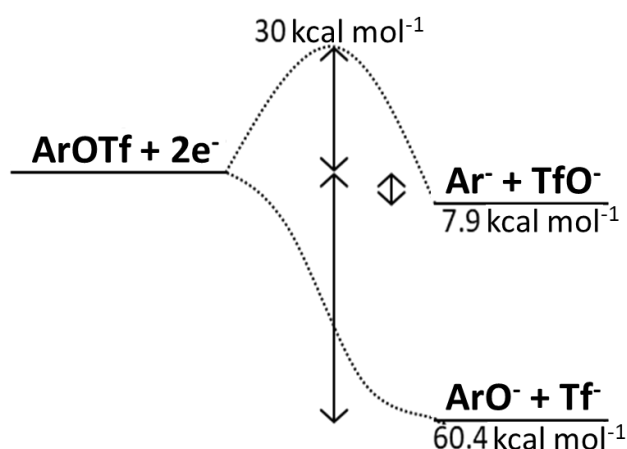
En ningún caso se ha alcanzado la reversibilidad de la primera onda con lo que no se puede afirmar que el anión radical  $^{\bullet-}\text{ArOX}$  se forme. Además, la primera onda es ancha ( $\Delta E=80-120$  mV) teniendo en cuenta que hay reacciones químicas acopladas. Este hecho nos imposibilita discernir entre mecanismo concertado o por etapas. Consecuentemente, la discusión de una rotura homolítica o heterolítica en el anión radical es puramente teórica. Se ha recurrido a un estudio de la reacción de reducción del ArOTf, como ejemplo, por métodos computacionales<sup>[16]</sup>. Si  $^{\bullet-}\text{ArOTf}$  se forma, la carga extra está situada en el grupo ciano y la rotura O-S sería heterolítica y la más favorecida.



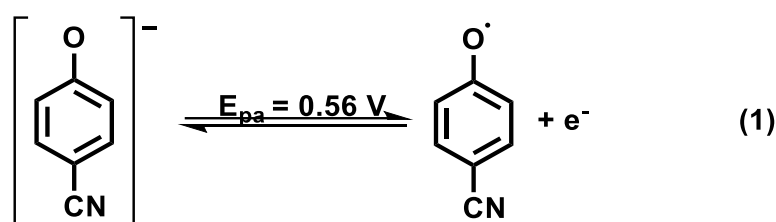
Desde un punto de vista energético los cálculos teóricos demuestran que los productos ArO<sup>-</sup> y Tf<sup>-</sup> son 60.4 kcal mol<sup>-1</sup> más estables que el ArOTf + 2e<sup>-</sup> y es un proceso de rotura sin barrera de



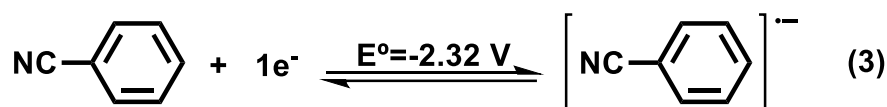
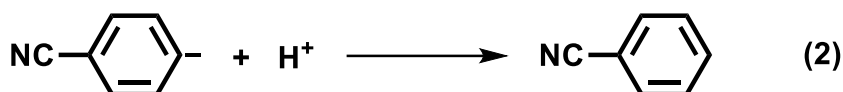
activación. Mientras que los productos  $\text{Ar}^-$  y  $\text{TfO}^-$  sólo son  $7.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  más estables que  $\text{ArOTf} + 2\text{e}^-$  y con una barrera de activación de  $30 \text{ kcal mol}^{-1}$ .



El  $\text{ArO}^-$  se oxida monoeléctricamente a un  $E_{\text{pa}}$  de  $0.56 \text{ V}$  obteniendo el radical 4-cianofenoxilo (Etapa 1)<sup>[17]\*</sup>.

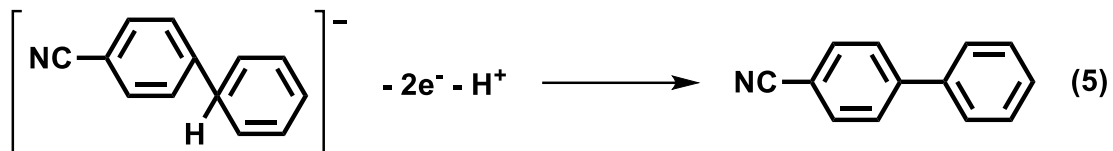
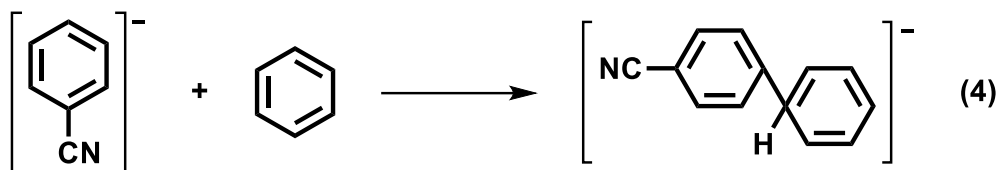


Por otra parte,  $\text{Ar}^-$  se protona formándose benzonitrilo, que se reduce monoeléctricamente y reversiblemente con  $E^\circ = -2.32 \text{ V}$  (Etapa 2-3).



En medio ACN/benceno se detecta la presencia del producto de acoplamiento cruzado en el caso del 4TfOBN. Según se ha sugerido para los compuestos tratados en el Capítulo 3 la formación del producto de acoplamiento cruzado se realiza a través del ataque del anión cianofenilo al benceno, formando el  $\sigma^{\text{H}}$  complejo y su posterior oxidación a 4PhBN (Etapa 4-5).

\* Se han añadido 1.2 equivalentes de dimetil sulfato a disoluciones electrolizadas de los 4-cianofenil sulfonato y, una vez neutralizadas con 1.2 equivalentes de MeOH y extraídas, se ha identificado en todos los casos 4-metoxibenzonitrilo, producto de metilación entre el 4-cianofenolato y el dimetilsulfato<sup>[18]</sup>. Este producto demuestra, junto a la onda anódica a  $0.56 \text{ V}$ , la existencia del producto de rotura del enlace S-O y la viabilidad del mecanismo.



La selectividad del producto de acoplamiento es muy baja, esto nos permite sugerir que para el caso del 4MsOBN, donde también se forma benzonitrilo en menor selectividad, no es descartable la formación de producto de acoplamiento cruzado, aunque no haya sido posible su detección.

**4.4. BIBLIOGRAFÍA:**

- [1] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2006**.
- [2] H. Lund, O. Hammerich, in *Org. Electrochem.*, Marcel Dekker, INC, New York, USA, **2001**, pp. 379–410.
- [3] S. Torii, *Electroorganic Reduction Synthesis*, Wiley-VCH, **2006**.
- [4] M. Cavazza, F. Del Cima, L. Nucci, L. Fabiani, F. Pietra, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4999–5000.
- [5] E. R. Civitello, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 834–840.
- [6] A. Jutand, S. Négri, A. Mosleh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1729–1730.
- [7] A. Jutand, A. Mosleh, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 261–274.
- [8] A. Jutand, S. Négri, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 1811–1821.
- [9] C. P. Andrieux, I. Gallardo, J. M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1620–1626.
- [10] C. P. Andrieux, M. Robert, F. D. Saeva, J.-M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7864–7871.
- [11] C. P. Andrieux, M. Farriol, I. Gallardo, J. Marquet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 985–990.
- [12] F. Casado, L. Pisano, M. Farriol, I. Gallardo, J. Marquet, G. Melloni, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 322–331.
- [13] P. Maslak, R. D. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2628–2636.
- [14] P. Maslak, R. D. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2637–2640.
- [15] P. Maslak, J. Kula, J. N. Narvaez, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2277–2279.
- [16] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
- [17] P. Hapiot, J. Pinson, N. Yousfi, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 877–881.
- [18] H. F. Lewis, S. Shaffer, W. Trieschmann, H. Cogan, *Ind. Eng. Chem.* **1930**, *22*, 34–36.

## **FLOW ELECTROCHEMICAL SYNTHESIS**



## 5. FLOW ELECTROCHEMICAL SYNTHESIS

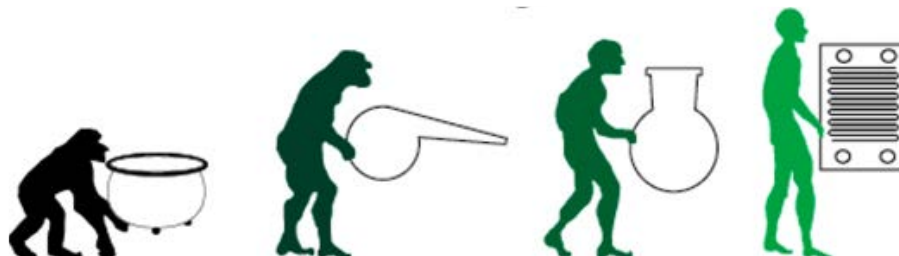
This chapter focuses a first exploration on the electrochemical flow technology applied to electrosynthesize 4,4'-dinitrostilbene from 4,4'-dinitrobibenzyl. Previously, a brief state of the art of flow electrochemical reactors is introduced.

Following with classical electrochemical characterization of 4,4'-dinitrobibenzyl and *t*-4,4'-dinitrostilbene and electrosynthesis of *t*-4,4'-dinitrostilbene in a batch and flow reactor with comparative effects. Finally, the chapter ends with conclusions extracted in the chapter and the corresponding bibliography.

### 5.1 BACKGROUND

Electrochemistry is a powerful tool to study both the mechanism of the electron transfer reaction and to electrosynthesize products via cheaper, more efficient and more environmental friendly processes<sup>[1,2]</sup>. However, when the electrolytic products are not stable at the applied potential since its reduction potential is more accessible than substrate reduction potential, replace batch electrolysis by flow electrolysis could allow to more efficient electrosynthesis<sup>[3-7]</sup>.

While pharmaceutical industry is still dominated by flexible batch processes, petrochemical, food, chemical environment and biotechnological processes are mostly carried out in continuous flow systems. The introduction of continuous flow synthesis to laboratory synthesis and production lead to several advantages such as facile automation, secured reproducibility, improved safety and process reliability, keeping productivity high and costs low.



As opposed to discontinuous batch reactor processes, continuous flow systems are a rapidly growing research which are able to change chemical synthesis that is performed both at research and industry. Over the past years, flow reactor has been miniaturised leading to microreactors, reactors with channels in the scale of the micrometre, capable to achieve much greater total production capacity over time despite its low capacity at a single time. Actually, there are microreactors that fit in the palm of the hand that can produce several tons of product per year. These devices include certain advantages difficult to recreate in batch processes:

1. **Efficient and fast mixing of reagent:** According to molecular diffusion theory time needed to molecular diffusion is proportional to the square of the length of the diffusion path. So, microstructures result in a mixing speed unobtainable in a macroreactor.
2. **Efficient heat management:** Heat management is a prior factor in chemical synthesis, increasing temperature can usually lead to an increase of the reaction rate but can also lead to formation of side products. Moreover, cooling a reaction can be difficult when scaling up, especially exothermic ones. High surface-to-volume ratio in microreactors play an important role in heat transfer allowing a rapid energy transfer through the interface in micro spaces since heat transfer is directly proportional to heat-transferring

surface. Formation of undesired side products during the reaction can be explained by Figure 5.1.1A<sup>[8]</sup>. A normal distribution of particles is coupled with the reaction profile of competing reactions. The better 'temperature quality' the narrower normal distribution and higher selectivity is, since side reactions are removed or minimized.

A similar explanation could be done regarding to two stage processes, where an efficient control of temperature could suppress the formation of unwanted follow-up reactions, Figure 5.1.1B<sup>[8]</sup>. This effective heat control in microflow devices allow performing highly exothermic reactions such as nitration of aromatics.

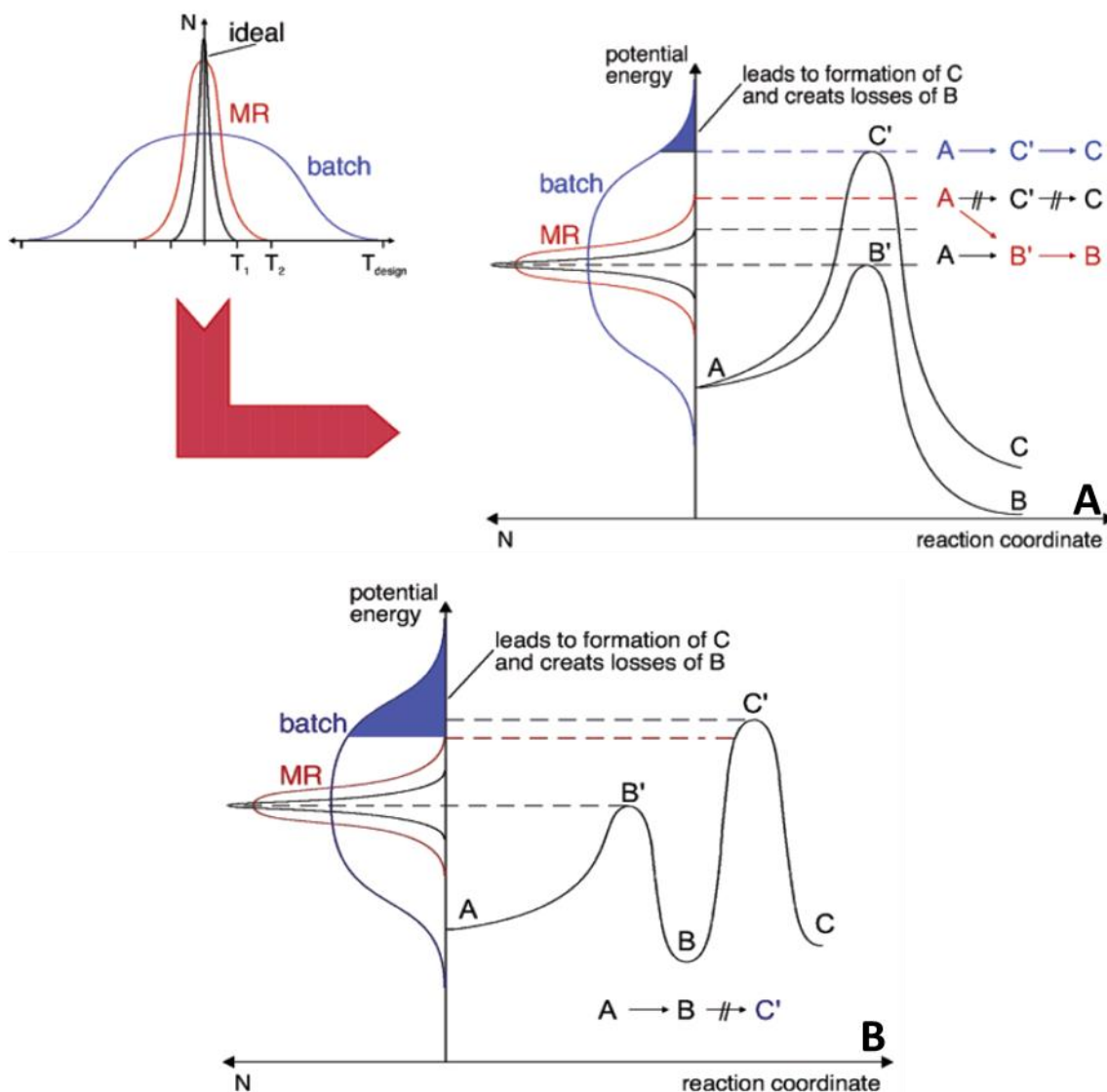


Figure 5.1.1: Temperature effect on product distribution in batch and microreactor systems. MR: microreactor (A)<sup>[8]</sup>. Suppression of follow-up reactions by exact adjustment of the inner temperature in a two-stage process. MR: microreactor (B)<sup>[8]</sup>.

### 3. High surface-to-volume ratios.

4. **Residence time control:** Residence time can be defined as the average time spent that an entity (solvent, substrate or particle) will remain in a reservoir with a certain volume and flow rate. Residence time can be greatly reduced by adjusting length of the microchannels and flow speed. This is of great interest in short-lived reactive species

which be transferred to another location to be used in another reaction before they decompose. Therefore, chemical conversions that are impossible in macroreactors should be possible in microreactors, Figure 5.1.2<sup>[8,9]</sup>.

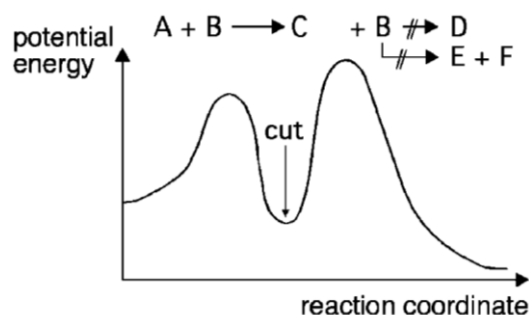


Figure 5.1.2: Suppression of follow-up reactions by exact adjustment of residence time<sup>[8]</sup>.

5. **Integration:** Integrated microflow systems can be arranged enabling multistep or combinatorial synthesis such as cationic polymerization by electrogenerated initiator and parallel synthesis of several compounds by a continuous sequential method based on a serial microflow electrolysis by flow switching, Figure 5.1.3A<sup>[10]</sup> and Figure 5.1.3B<sup>[11,12]</sup>.

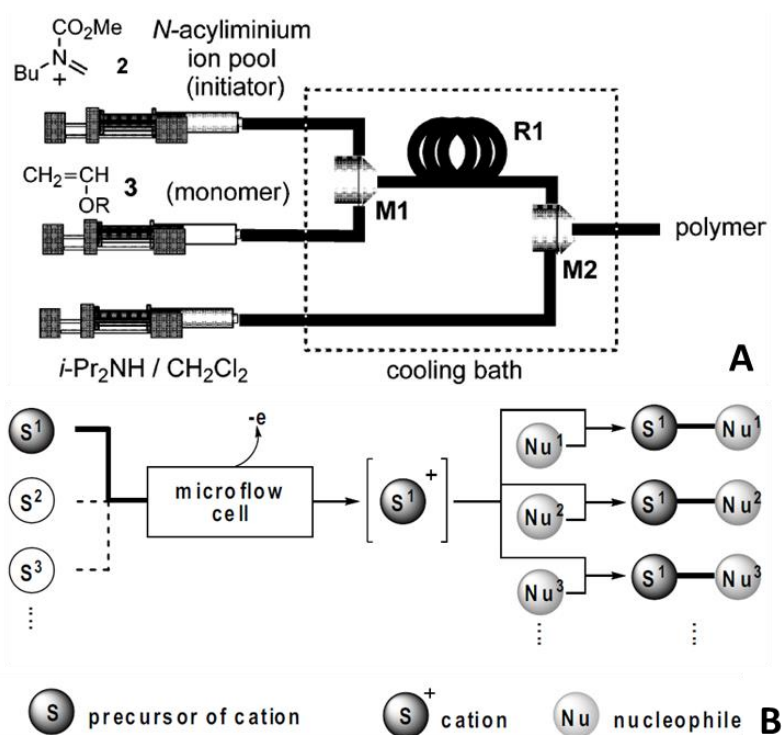


Figure 5.1.3: Microsystem for polymerization. M1 and M2: micromixers. R1: microtube reactor (A)<sup>[10]</sup>. Sequential combinatorial synthesis based on 'cation flow' method (B)<sup>[11,12]</sup>.

6. **Online analysis and automatization of the process:** Detection equipment and software built in to the flow system allow monitor reaction and optimise without further assistance from a chemist. A paradigmatic example is the self-optimizing microreactor reported by McMullen *et al.* for a Heck reaction, Figure 5.1.4<sup>[13]</sup>.



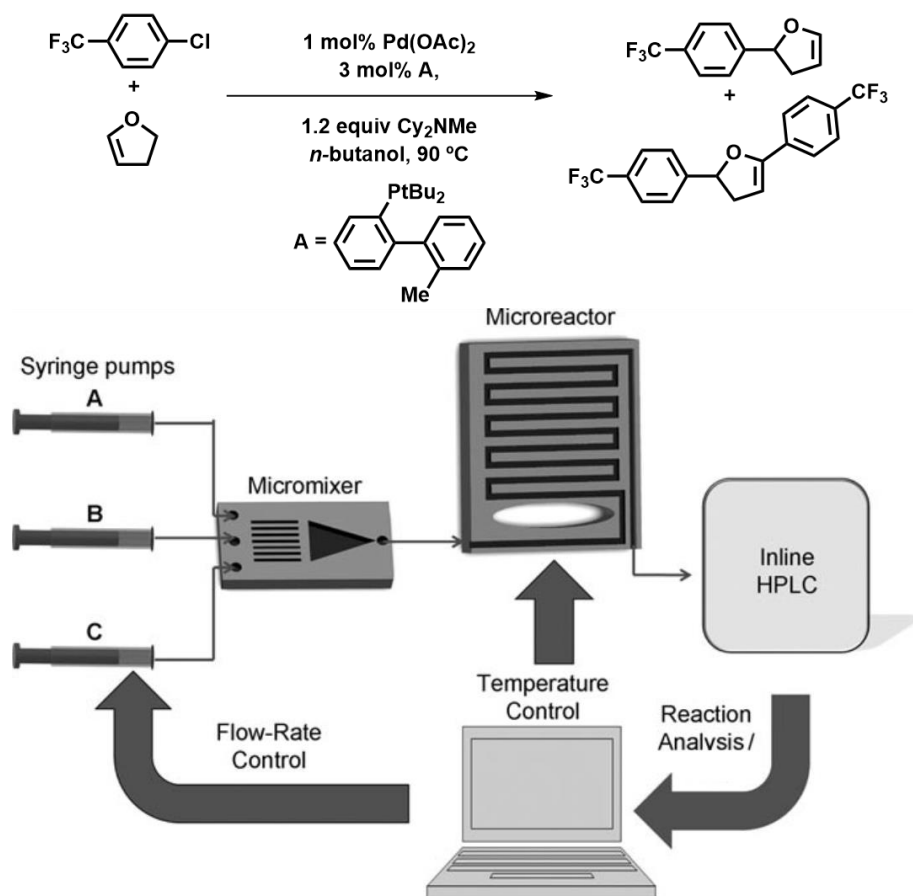


Figure 5.1.4: Self-optimization of a chemical reaction through automated microreactor feedback. Heck reaction: syringe A contains aryl chloride, amine base and palladium source; syringe B contains the alkene and syringe C contains n-butanol<sup>[13]</sup>.

7. **Scaling up:** The production volume can be easily improved by increasing the operation time and the number or reactors, without changing the size of the reactors. Reducing the time between research and development, on the one hand, and industrial production on the other hand. For example, recently artemisin (an antimalarial agent) was obtained with a production of 165 g of product per day, 1500 microreactors could meet the world demand<sup>[14,15]</sup>.
8. **Safe handling hazardous reagents or intermediates:** Better mass and heat transfer and a precise control of the reaction allow hazardous reagents be safely handled. Moreover, risk of explosion is minimized by the small space in microreactors<sup>[5,16]</sup>.
9. **Reduced overall costs** (lower consumption of reagents and solvents)<sup>[7]</sup>.

Organic electrochemistry provides a more efficient and greener method due to the use of electrons (cheaper and cleaner reagents) and reactive species (radicals, radical-ions, carboanions or carbocations) in organic synthesis. Even so, traditional electrochemistry suffers from several disadvantages such as only certain combination of solvent and supporting electrolyte can be used or presence of inhomogeneities caused by edge effects, poor mass transfer and heat transfer leading to 'hot-spots' and 'dead zones' that give rise to unwanted side-reactions. Microreactors have been designed to overcome these hurdles in electrochemistry:

- A plate-to-plate electrode configuration in a microflow electrochemical reactor, where working electrode and counterelectrode are separated by a nonconducting spacer that determines the inter-electrode distance (Figure 5.1.5A). This configuration leads to a uniform current distribution, minimizing inhomogeneities caused by edge-effects. In addition, better heat and mass transfer of microreactor minimizes 'hot-spots' and 'dead zones' since the solution flows between both electrodes with and homogeneous current density, Figure 5.1.5B<sup>[17,18]</sup>.

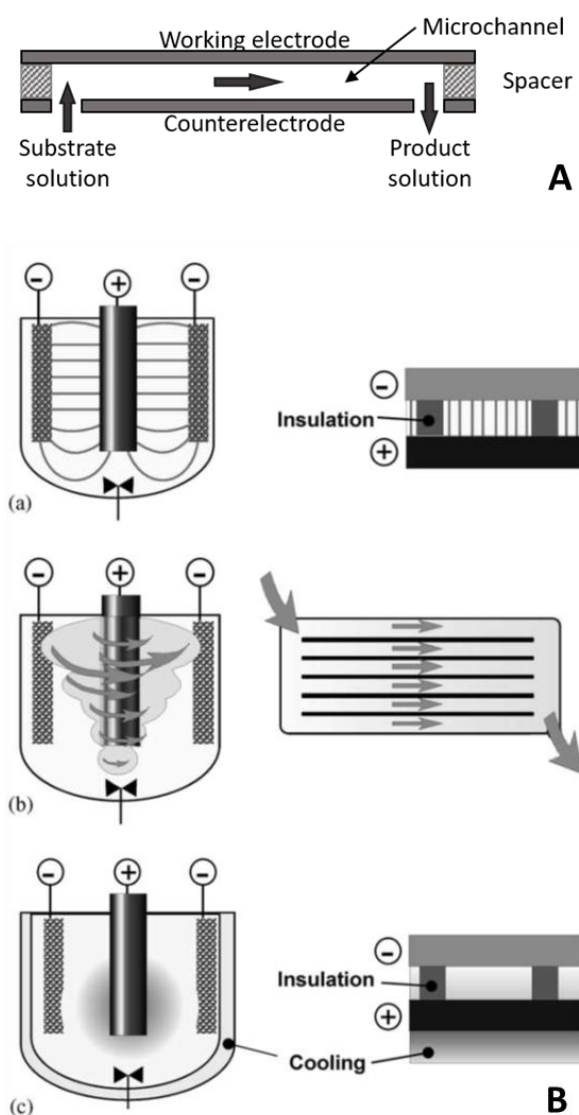


Figure 5.1.5: Electrochemical microreactor with a plate-to-plate electrode arrangement (A). Schematic comparison of current distribution (a), mass distribution (b) and heat-transfer (c) in conventional (STR) and micro electrochemical reactors<sup>[18]</sup>.

- Resistance drop can be reduced by bringing closer the electrodes as electrolyte resistance can be reduced or even eliminated, Figure 5.1.6. Actually, it is possible to performed electrochemical experiment without the use of supporting salts if the two diffusion layers of the electrodes overlap, the electrogenerated ions diffuse through the electrolyte and play the role of the supporting electrolyte<sup>[17-19]</sup>.

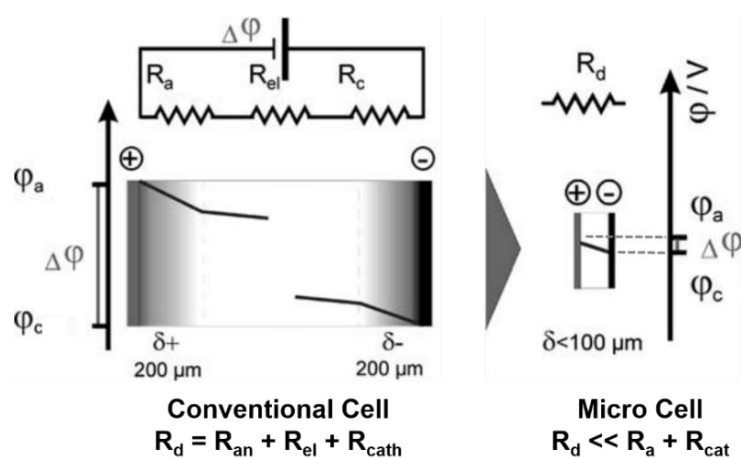


Figure 5.1.6: Schematic comparison of the potential drop in conventional (left) and micrometric (right) cells<sup>[18]</sup>.

The use of electrochemical flow systems leads to a cheaper, more efficient and greener processes since less, or even none, conducting salt is needed which must be removed later and opens the possibility to explore different electrolyte systems and allow an optimum control of the reaction conditions, permitting new synthesis strategies and products.

The present work, performed during a three month stay at the 'Advanced Reactor Technology' research group at the 'University of Antwerp', focuses on continuous electrosynthesis. Therefore, in order to explore this electrosynthetic technology in three months, electrolysis in flow reactor were used in a well-known electrosynthesis in our laboratory: obtention of *t*-4,4'-dinitrostilbene from 4,4'-dinitrobenzyl<sup>[20]</sup>. The tasks performed during the stay include: characterization of both substrate and product, modular plate-to-plate mesofluidic reactor\* set-up, evaluation of electrochemical and fluidic parameters such as applied potential, current, charge, inter-electrode distance, residence time and flow rate, and optimization of the cell.

## 5.2 CLASSICAL ELECTROCHEMICAL CHARACTERIZATION OF 4,4'-DINITROBENZYL AND 4,4'-DINITROSTILBENE

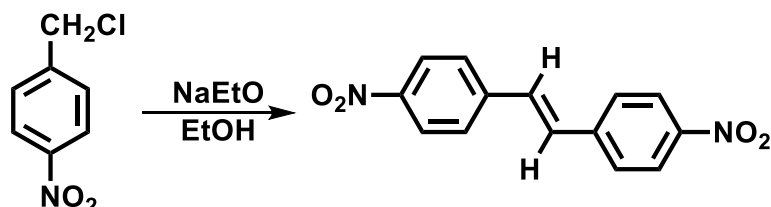
### 5.2.1 BACKGROUND

Stilbene base compounds are products of relevant interest in a wide range of areas of science and technology<sup>[21]</sup>, like material science<sup>[22]</sup>, life science<sup>[23]</sup> and chemistry<sup>[24]</sup> or electrochemistry<sup>[25,26]</sup>. More over nitrostilbene compounds are of special interest due to its long

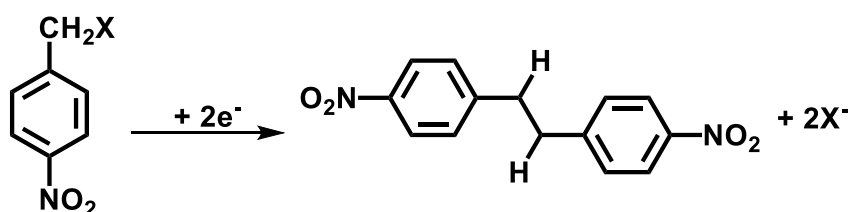
\* A mesofluidic, or minifluidic, reactor (channel or inter-electrode distance of several mm) is chosen to perform an early evaluation of the viability of electroreduction of 4,4'-dinitrobenzyl in continuous electrolysis because of several advantages in front of microfluidic reactors such as improved capacities, lower pressure drop, higher productions, possibility to work with packed bed reactor or difficulty in blocking of the channels, even so exhibit a poorer heat transfer capabilities since its surface-to-volume is much lower<sup>[6]</sup>.

use as textile dyes<sup>[27–29]</sup>, and more recently as a molecular switch<sup>[27,30]</sup>. In addition, nitrostilbenes are reduced at more accessible potential than other related stilbene compounds<sup>[31]</sup> easing in this way their electrochemical application.

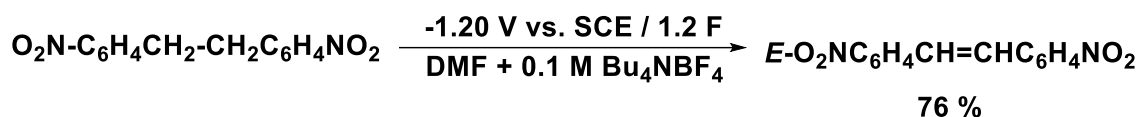
Dinitrostilbene, and the corresponding dinitrobibenzyls, are chemically synthesized via nitrobenzyl chloride and alkoxides. For instance, 4,4'-dinitrostilbene are obtained by letting react 4-nitrobenzyl chloride with a sodium ethoxide excess<sup>[32]</sup>.



On the other hand, 4,4'-dinitrobibenzyl can be electrochemically obtained through dimerization of 4-nitrobenzyl halide via the C-X heterolytic cleavage of the anion radical<sup>[33–35]</sup>.



4,4'-Dinitrobibenzyl, in turn, lead to the formation of *t*-4,4'-dinitrostilbene, through a first two mono-electronic reduction to yield the corresponding dianion and then, with the concomitant loss of molecular hydrogen (EC mechanism)<sup>[20]</sup>.

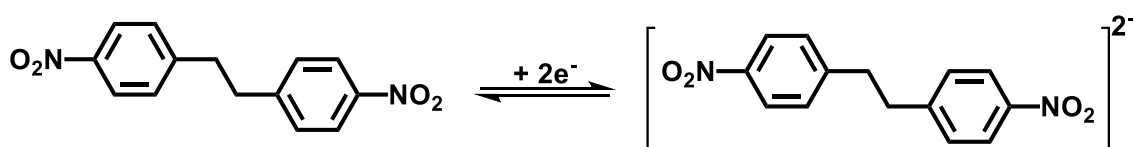


## 5.2.2 RESULTS

Figure 5.2.1A shows the cyclic voltammetry of the reduction of 4,4'-dinitrobibenzyl (DNBB), a bielectronic reversible cathodic wave, furthermore does not present neither scan rate effect nor concentration effect. Standard potential ( $E^0$ ), peak width ( $\Delta E_{pc}$ ) and number of electrons are -1.14 V, 88 mV and 1.6, respectively. The values agree with the bibliography.

Figure 5.2.1

The reaction consists on a fast two-electron transfer, corresponding to two successive one-electron transfer reductions: first the reduction of neutral 4,4'-dinitrobibenzyl to the corresponding radical anion and the successive reduction to rise the dianion specie ( $E^{\circ}_2 - E^{\circ}_1 = -63$  mV). This dianion is stable in the cyclic voltammetry time range.



*t*-4,4'-Dinitrostilbene (tDNS) presents a similar electrochemical behaviour to DNBB: a bielectronic reversible cathodic wave scan rate and concentration independent at a standard potential of -0.92 V and a peak width of 48 mV, Figure 5.2.1B. The tDNS electroreduction mechanism is similar to DNBB, a fast two-electron transfer corresponding to two successive one-electron transfer reductions ( $E_2^\circ - E_1^\circ = -15$  mV) to yield the corresponding dianion, stable in the cyclic voltammetry time range.

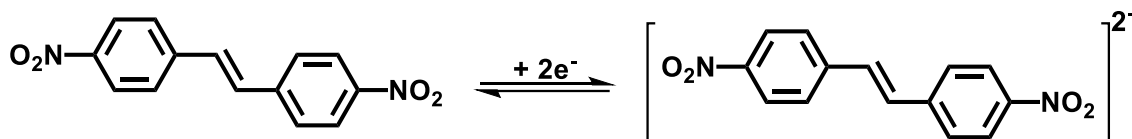
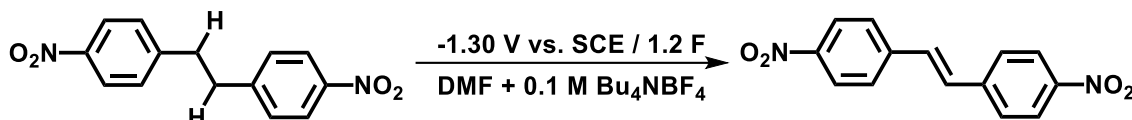
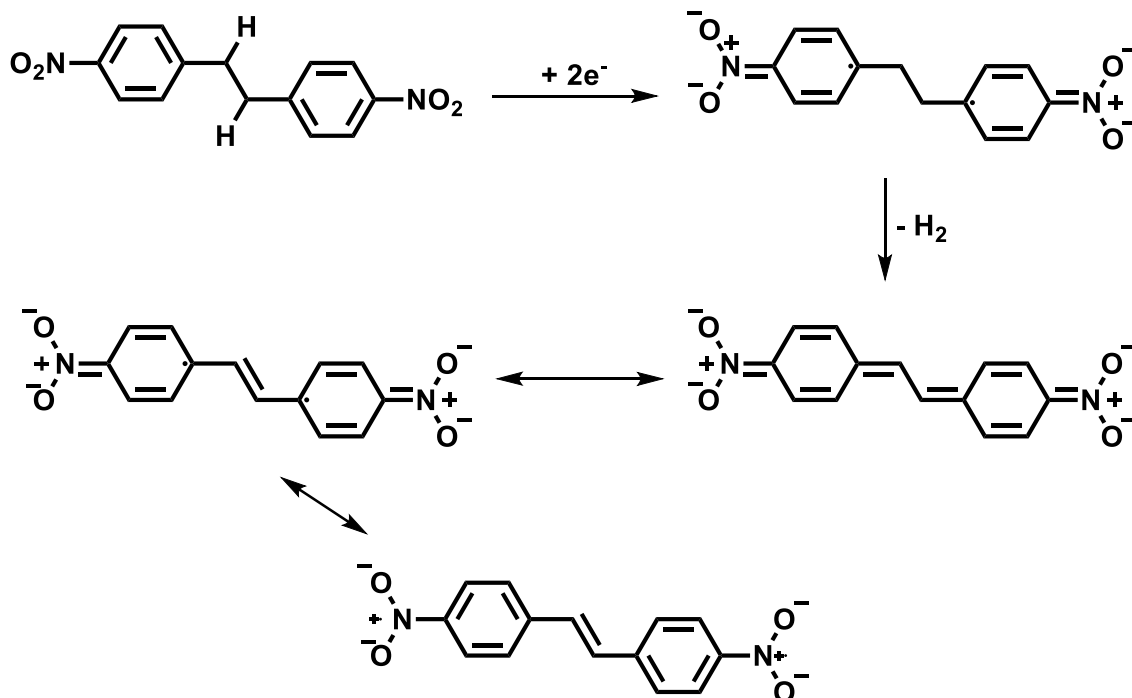


Figure 5.2.1C illustrates the cathodic reduction of 4,4'-dinitrobibenzyl 10 mM in DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> at -1.30 V and 1.2 F under Ar atmosphere. The cyclic voltammetry suggests that DNBB dianion is not stable at electrolysis time scale. After controlled potential batch electrolysis 4,4'-dinitrobibenzyl wave decrease significantly while a new peak appears at -0.90 V approximately, identified as tDNS by GC, GC/MS and <sup>1</sup>H NMR.



The loss of hydrogen molecule from acidic benzylic hydrogen present in the DNBB dianion molecule can explain the electrochemical formation of tDNS<sup>2-</sup> from DNBB<sup>2-</sup> solutions<sup>[20]</sup>.



Conversion and selectivity of DNBB bulk electrolysis at several faradays are analysed for the purpose to optimize this parameter on discontinuous electrolysis and its later use on flow cell electrolysis. Therefore, bulk electrolysis of DNBB 10 mM DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> applying a controlled potential of -1.30 V and transferring charges between 0 and 2 Faradays are carried

out. Conversion of 4,4'-dinitrobibenzyl and selectivity of *t*-4,4'-dinitrostilbene are shown in Figure 5.2.2.

Figure 5.2.2

Therefore, the optimal transferred charge to obtain *t*-4,4'-dinitrostilbene with good yield is between 1 and 1.5 F with a yield around 65%<sup>[20]</sup>.

### 5.3 ELECTROSYNTHESIS OF *t*-4,4'-DINITROSTILBENE IN A FLOW REACTOR

Several controlled potential electrolysis of DNBB 10 mM in DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> were performed using a divided flow cell equipped with an open-channel spacer (from 1.00 to 3.13 mm) for the working electrode compartment and a 2.20 mm serpentine spacer for the counter electrode compartment at an applied potential from -1.40 to -1.00 V with flow rates from 30 to 70 μl min<sup>-1</sup> (see Experimental Part).

#### Effect of the flow rate

The conversion of the electroreduction of DNBB decreases with the flow rate, while selectivity increases until a certain point (Figure 5.3.1A). This can be explained in terms of residence time, the lower flow rate implies the higher residence time, therefore, more charge is transferred to the substrate and higher conversions are reached. On the other hand, selectivity increases with conversion, but at a certain point (> 60 μl min<sup>-1</sup>) selectivity drops due to over-reduction of the product. To conclude 60 μl min<sup>-1</sup> is set as the optimal flow rate to obtain the desired product with the best yield (46 %). It must be highlighted that the transferred charge is consistent with both discontinuous and continuous electrolysis experiments. The number of Faradays at a flow rate of 60 μl min<sup>-1</sup> is *ca.* 1.2 F, the same value obtained in previous discontinuous optimization experiments.

Figure 5.3.1

#### Effect of the applied potential

Different controlled potential electrolysis in a divided flow cell were carried out at different applied potential in order to analyse the effect of the applied potential on the conversion and selectivity of the electrochemical conversion of DNBB to *t*DNS. Continuous electrolysis of DNBB 10 mM in DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> were performed using a divided flow cell with a 1.00 mm open-channel spacer for the working electrode compartment and a 2.20 mm serpentine spacer for the counter electrode compartment applying potentials between -1.00 and -1.40 V with a flow rate of 60 μl min<sup>-1</sup>, Figure 5.3.1B.

The optimal potential is -1.30 V, applying more positive potentials than -1.30 V the conversion is much lower (DNBB is not being reduced), while at potentials more negative than -1.30 V conversion is higher but selectivity is much lower because the desired electrolysis product is being overreduced on the electrode.

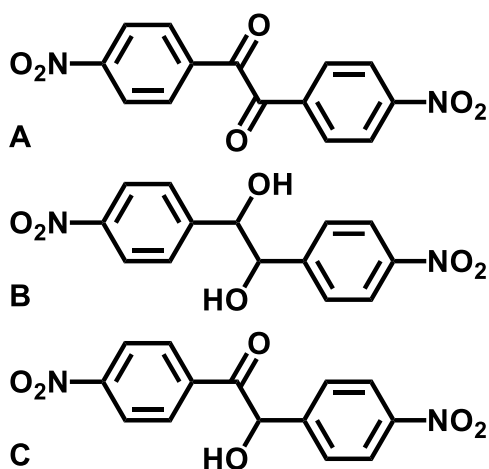
#### Effect of the spacer

The effect of the distance between working electrode and counter electrode over the DNBB conversion was analysed. Several electrolysis conversions of 4,4'-dinitrobibenzyl 10 mM in DMF+0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> using a divided flow cell equipped with three different open-channel

spacers with diverse thickness (1.00, 2.05 and 3.13 mm) in the working electrode compartment and a 2.20 mm serpentine spacer in the counter electrode compartment, applying a potential of -1.30 V at flow rates from 30 to 70  $\mu\text{l min}^{-1}$  are plotted in Figure 5.3.1C.

It can be observed from the figure that the higher inter-electrode distance the lower conversion is, this effect is due to a significant decrease of the current through the increase of the resistance of the cell. In all cases, using a 1.00 mm open-channel spacer for the working electrode compartment the best conversions are obtained.

We can suggest that the selectivity drops (in front batch experiments) due to the attack of oxygen to the tDNS<sup>2-</sup> and the consequent formation of undesired oxygenated side products: 1,2-bis(4-nitrophenyl)ethan-1,2-dione (A), 1,2-bis(4-nitrophenyl)ethan-1,2-diol (B) and 2-hydroxy-1,2-bis(4-nitrophenyl)ethan-1-one (C)<sup>[20]</sup>.



#### 5.4 GENERAL CONCLUSIONS

In this early study, a plate-to-plate modular flow reactor to its electrochemical obtention of 4,4'-dinitrostilbene from 4,4'-dinitrobibenzyl is tested. Several electrochemical parameters (as potential or charge) and cell parameters (as flow rate, inter-electrode distance, presence of diaphragm or geometry of the channels) are evaluated and optimized. Controlled-potential electrolysis at -1.30 V vs. SCE (1F) in a divided batch cell lead to the formation of the stilbene compound with a yield of 66%. In contrast, controlled-potential electrolysis at -1.30 V vs. SCE in an optimized divided flow cell with a flow rate of 60  $\mu\text{l min}^{-1}$  lead to the formation of the stilbene compound with a yield of 46%. Low stilbene production can be attributed to unwanted oxygenated side products like 1,2-bis(4-nitrophenyl)ethan-1,2-dione, 1,2-bis(4-nitrophenyl)ethan-1,2-diol or 2-hydroxy-1,2-bis(4-nitrophenyl)ethan-1-one less common in inert gas atmosphere systems, like batch cell electrolysis.



**5.5 BIBLIOGRAPHY:**

- [1] H. J. Schäfer, *Comptes Rendus Chim.* **2011**, *14*, 745–765.
- [2] B. A. Frontana-Uribe, R. D. Little, J. G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano, *Green Chem.* **2010**, *12*, 2099.
- [3] C. Wiles, P. Watts, *Green Chem.* **2012**, *14*, 38–54.
- [4] J. Yoshida, *Electrochem. Soc. Interface* **2009**, *18*, 40.
- [5] J. Yoshida, A. Nagaki, D. Yamada, *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, *10*, e53–e59.
- [6] J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583–92.
- [7] S. G. Newman, K. F. Jensen, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456.
- [8] T. Schwalbe, V. Autze, M. Hohmann, W. Stirner, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 440–454.
- [9] J. Yoshida, Y. Takahashi, A. Nagaki, *Chem. Commun. (Camb)*. **2013**, *49*, 9896–904.
- [10] A. Nagaki, K. Kawamura, S. Suga, T. Ando, M. Sawamoto, J. I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14702–14703.
- [11] J.-I. Yoshida, *ChemInform* **2010**, *41*, 40.
- [12] S. Suga, M. Okajima, K. Fujiwara, J. I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7941–7942.
- [13] J. P. McMullen, M. T. Stone, S. L. Buchwald, K. F. Jensen, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 7076–7080.
- [14] D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384–6389.
- [15] D. Kopetzki, F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 5450–5456.
- [16] M. Movsisyan, E. I. P. Delbeke, J. K. E. T. Berton, C. Battilocchio, S. V. Ley, C. V. Stevens, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4892–4928.
- [17] K. Watts, A. Baker, T. Wirth, *J. Flow Chem.* **2014**, *4*, 2–11.
- [18] M. Küpper, V. Hessel, H. Löwe, W. Stark, J. Kinkel, M. Michel, H. Schmidt-Traub, *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 2889–2896.
- [19] R. Horcajada, M. Okajima, S. Suga, J. Yoshida, *Chem. Commun.* **2005**, *36*, 1303–1305.
- [20] I. Gallardo, A. B. Gómez, G. Guirado, A. Lariño, M. Moreno, Manuel Ortigosa, S. Soler, **2017**.
- [21] G. Likhtenshtein, *Stilbenes: Applications in Chemistry, Life Sciences and Materials Scienc*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2009**.
- [22] D. Yan, A. Delori, G. O. Lloyd, T. Frišćić, G. M. Day, W. Jones, J. Lu, M. Wei, D. G. Evans, X. Duan, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50*, 12483–12486.
- [23] J. F. Guastavino, M. E. Budén, R. a. Rossi, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9104–9111.
- [24] O. H. Wheeler, **1965**, *186*, 1473–1477.
- [25] O. Abdul-Rahim, A. N. Simonov, J. F. Boas, T. Rüter, D. J. Collins, P. Perlmutter, A. M. Bond, *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 3183–3191.

- [26] S. M. Halas, K. Okyne, A. J. Fry, *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 1837–1844.
- [27] J. Daub, M. Beck, A. Knorr, H. Spreitzer, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1399–1404.
- [28] J. J. Doody, *Production of Stilbene Azo Dyes*, **1971**, US 3557079A 1970119.
- [29] D. H. Song, H. Y. Yoo, J. P. Kim, *Dye. Pigment.* **2007**, *75*, 727–731.
- [30] S. Bollo, E. Soto-Bustamante, L. J. Núñez-Vergara, J. A. Squella, *J. Electroanal. Chem.* **2000**, *492*, 54–62.
- [31] A. J. Fry, Harper & Row Publishers, New York, **1972**, pp. 134–135.
- [32] S. B. Hanna, P. H. Ruehle, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3882–3885.
- [33] J. G. Lawless, D. E. Bartak, M. D. Hawley, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7121–7127.
- [34] D. L. Kirkpatrick, K. E. Johnson, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2048–2052.
- [35] C. P. Andrieux, A. Le Gorande, J. M. Saveant, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6892–6904.



## **CONCLUSIONES FINALES**



## 6. CONCLUSIONES FINALES

Se han obtenido productos de acoplamiento cruzado en reacciones iniciadas por la reducción catódica de 4-fluorobenzonitrilo, 4-yodobenzonitrilo, yodonitrobenzenos, yodobenceno y 4-cianofenil triflato con benceno: 4-fenilbenzonitrilo (para 4-fluorobenzonitrilo, 4-yodobenzonitrilo y 4-cianofenil triflato), bifenilo (para yodobenceno) y fenilnitrobenzeno (para yodonitrobenzenos).

Los productos de acoplamiento cruzado (4-fenilbenzonitrilo, bifenilo y fenilnitrobenzeno) obtenidos se reducen a potenciales muy próximos o más positivos que los reactivos de partida. Este hecho, nos ha obligado a trabajar en condiciones experimentales de electrólisis en batch tales que la conversión siempre ha sido menor al 100%, comprendidas entre 15 y 89%.

Las selectividades de los productos de acoplamiento cruzado obtenidas son: 47% para el 4-fluorobenzonitrilo, 50 % para el 4-yodobenzonitrilo, 13% para el yodobenceno, 25% para 4-yodonitrobenzeno, 39% para 3-yodonitrobenzeno, 27% para 2-yodonitrobenzeno y 2% para 4-cianofenil triflato. En todos los casos se ha determinado los otros productos de reacción obtenidos que son: benzonitrilo y 4,4'-dicianobifenilo para el 4-fluorobenzonitrilo, benzonitrilo para 4-yodobenzonitrilo, benceno para 4-yodobenceno, nitrobenzeno para los yodonitrobenzenos y 4-cianofenol y benzonitrilo para 4-cianofenil triflato.

Los rendimientos en producto de acoplamiento cruzado, para los mejores experimentos han sido de moderados a bajos: 7.1% para el 4-fluorobenzonitrilo, 33.5 % para el 4-yodobenzonitrilo, 8.1% para el yodobenceno, 20.0% para 4-yodonitrobenzeno, 28.9% para 3-yodonitrobenzeno, 12.1% para 2-yodonitrobenzeno y 1.8% para 4-cianofenil triflato.

En esta tesis, y con finalidad comparativa, se ha determinado el mecanismo de reducción catódica en medio DMF o ACN de 4-fluorobenzonitrilo, 4-yodobenzonitrilo, yodonitrobenzenos, yodobenceno y 4-cianofenil triflato, procesos bioelectrónicos ECE (y EC<sub>2</sub>E para 4-fluorobenzonitrilo) en buen acuerdo con la bibliografía. Los productos obtenidos provienen mayoritariamente de la rotura del enlace C-X (X: flúor, yodo o triflato) y S-O en el caso del 4-cianofenil triflato. Para el 4-fluorobenzonitrilo se describe también la existencia de dímeros (4,4'-dicianobifenilo). Es decir, se acepta la presencia del anión arilo, R-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup>, (y el anión R-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sup>-</sup> para el 4-cianofenil triflato) como intermedios de reacción.

En medio benceno, se obtienen los mismos productos que en medio DMF o ACN más el producto de acoplamiento cruzado. Además, el número de electrones no varía sustancialmente, por lo que se propone una nueva etapa: la reacción entre el anión arilo (R-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup>) y el benceno. Esta etapa compite con la protonación.

Como los productos de electrólisis no son estables en el potencial utilizado se ha intentado reemplazar la electrólisis en batch por electrólisis en continuo. Para ello, se ha construido una celda de flujo y se han optimizado sus condiciones de trabajo para la electrólisis del 4,4'-dinitrobenzilo, obteniéndose resultados comparables a los resultados en batch.

## **FINAL CONCLUSIONS**

Cross-coupling products in cathodic reduction promoted reactions of 4-fluorobenzonitrile, 4-iodobenzonitrile, iodonitrobenzenes, iodobenzene and 4-cyanophenyl triflate in benzene are obtained: 4-phenylbenzonitrile (for 4-fluorobenzonitrile, 4-iodobenzonitrile and 4-cyanophenyl triflate), biphenyl (for iodobenzene) and phenylnitrobenzene (for iodonitrobenzenes).

The synthesized cross-coupling products (4-phenylbenzonitrilebiphenyl, biphenyl and phenylnitrobenzenes) are reduced at very close or more positive potentials than the starting reagents. This experimental fact forces to work in batch electrolysis procedures, therefore the yield of the reactions is always lower than 100%, between 15 and 89%.

The selectivities of the cross-coupling products are: 47% for 4-fluorobenzonitrile, 50% for 4-iodobenzonitrile, 13% for iodobenzene, 25% for 4-iodonitrobenzene, 39% for 3-iodonitrobenzene, 27 for 2-iodonitrobenzene and 2% for 4-cyanophenyl triflate. In each case, the other obtained products are identified: benzonitrile and 4,4'-dicyanobiphenyl for 4-fluorobenzonitrile, benzonitrile for 4-iodobenzonitrile, benzene for iodobenzene, nitrobenzene for iodonitrobenzenes and 4-cyanophenol and benzonitrile for 4-cyanophenyl triflate.

The cross-coupling yields, for the best experiments, are low to moderate: 7.1% for 4-fluorobenzonitrile, 33.5% for 4-iodobenzonitrile, 8.1% for iodobenzene, 20.0% for 4-iodonitrobenzene, 28.9% for 3-iodonitrobenzene, 12.1% for 2-iodonitrobenzene and 1.8% for 4-cyanophenyl triflate.

In the present thesis, for comparative purposes, the mechanism for the cathodic reduction in DMF or ACN of 4-fluorobenzonitrile, 4-iodobenzonitrile, iodonitrobenzenes, iodobenzene and 4-cyanophenyl triflate is determined: bielectronic processes ECE (and EC<sub>2</sub>E for 4-fluorobenzonitrile) in good agreement with the bibliography. The obtained products mainly evolve from cleavage of the C-X bond (X: fluorine, iodine and triflate) and S-O for 4-cyanophenyl triflate. The dimer existence (4,4'-dicyanobiphenyl) for 4-fluorobenzonitrile is also described. Ergo, the presence of aryl anion, R-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup>, (and anion R-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sup>-</sup> for 4-cyanophenyl triflate) as reaction intermediate is accepted.

In benzene medium, the same products as in DMF or ACN in addition to the cross-coupling product are obtained. Moreover, the number of transferred electrons do not change significantly, therefore a new step is suggested: the reaction between the aryl anion ((R-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>-</sup>) and benzene. This step competes with the protonation.

Since the electrolysis products are not stable at the applied potential batch electrolysis has been tried to substitute for flow electrolysis. With this goal, a flow cell has been built and optimized in order to electrolyze 4,4'-dinitrobenzyl, obtaining comparative results to batch processes.

## **PARTE EXPERIMENTAL**





## 7. PARTE EXPERIMENTAL

Este capítulo se centra en el procedimiento experimental empleado durante el desarrollo de la presente tesis doctoral. Consta de cuatro apartados: inicialmente se enumeran los reactivos utilizados (comerciales y no comerciales), especificando pureza, proveedor, caracterización adicional, tratamientos adicionales u otra información relevante para su utilización. Posteriormente se especifica y comenta la instrumentación utilizada y su metodología de trabajo. Finalmente, se presentan la información espectral de los compuestos sintetizados durante la tesis.

### 7.1. REACTIVOS

**Comerciales:** se han utilizado sin previo tratamiento si no se especifica lo contrario.

#### Disolventes:

- Acetato de etilo (EtAc): Sigma-Aldrich, CHROMASOLV<sup>®</sup>, para HPLC, ≥ 99.7%.
- Acetonitrilo (ACN): SDS, anhidro para síntesis. Tratado y almacenado con tamices moleculares para disponer del disolvente anhidro<sup>[1,2]</sup>.
- Benceno: Sigma-Aldrich, CHROMASOLV<sup>®</sup> Plus, para HPLC, ≥ 99.9%.
- Cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>): Sigma-Aldrich, 99.8 % D y 0.003 % (v/v) TMS.
- Diclorometano (DCM): Carlos Erba Reagents S.A., puro para análisis por HPLC. Estabilizado con etanol. Tratado y almacenado con tamices moleculares<sup>[1,2]</sup>.
- N,N-Dimetilformamida (DMF): SDS, anhidro para síntesis. Tratado y almacenado con tamices moleculares<sup>[1,2]\*</sup>.
- Etanol: Scharlau, absoluto extra puro, Pharmapur<sup>®</sup>.
- Éter de petróleo: Sigma-Aldrich, puriss. p.a., ACS reagent, punto de ebullición ≥ 40-60 °C (≥ 90%).
- Éter dietílico: Sigma-Aldrich, puriss. p.a., ACS reagent, ≥ 99.8%. Contiene BHT como inhibidor.
- Hexano: Sigma-Aldrich, CHROMASOLV<sup>®</sup>, para HPLC, ≥ 97.0%.
- Piridina: Sigma-Aldrich, ≥ 99.0%. Tratado y almacenado con tamices moleculares<sup>[1]</sup> y posteriormente se ha destilado cuando se ha necesitado<sup>[2]</sup>.
- Tetrahidrofurano (THF): Scharlau, anhidro. Tratado y almacenado con tamices moleculares<sup>[1,2]</sup>.
- Tolueno: Carlos Erba Reagents S.A., puro para análisis.

#### Electrolitos soporte:

- Tetrafluoroborato de tetrabutilamonio (Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>): Sigma-Aldrich, para análisis electroquímica, > 99.0%.

---

\* Durante la estancia en el grupo 'Advanced Reactor Technology' realizada en la 'University of Antwerp' se ha utilizado BioSolve, calidad HPLC.

Sustancias electroactivas:

- Anisol:
  - 4-Yodoanisol: Sigma-Aldrich, 98%.
- Benceno:
  - Bromobenceno: Panreac, 98%.
  - Clorobenceno: Sigma-Aldrich, puriss. p.a., ACS reagent,  $\geq 99.5\%$ .
  - 1,2-Dicianobenceno: Sigma-Aldrich, 98%.
  - 1,4-Dicianobenceno: Fluka, puro.
  - Fluorobenceno: Sigma-Aldrich, 99%.
  - Yodobenceno: Panreac, 99%.
- Benzonitrilo: Sigma-Aldrich, Clase ReagentPlus<sup>®</sup>, 99%.
  - 2,4-Difluorobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 97%.
  - 2,5-Difluorobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 99%.
  - 2,6-Difluorobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 97%.
  - 3,4-Difluorobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 98%.
  - 3,5-Difluorobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 99%.
  - 2-Fluorobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 98%.
  - 3-Fluorobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 98%.
  - 4-Fluorobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 99%.
  - 4-Bromobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 99%.
  - 4-Clorobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 99%.
  - 4-Fenilbenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 95%.
  - 4-Yodobenzonitrilo: Sigma-Aldrich, 97%.
- 4,4'-Dinitrobencilo: Acros Organics, 95%.
- *trans*-4,4'-Dinitroestilbeno: TCI Chemicals, > 98%.
- 9-Fluorenona: Sigma-Aldrich, 98%.
- Nitrobenceno: Carlo Erba, 99.5%.
  - 4-Bromonitrobenceno: Sigma-Aldrich, 99%.
  - 4-Cloronitrobenceno: Fluka, 99%.
  - 2-Fenilnitrobenceno: TCI Chemicals, > 98%.
  - 3-Fenilnitrobenceno: Alfa Aesar, > 98%.
  - 4-Fenilnitrobenceno: Sigma-Aldrich, CPR.
  - 4-Fluoronitrobenceno: Alfa Aesar, 99%.
  - 2-Yodonitrobenceno: Janssen Chimica, 97%.
  - 3-Yodonitrobenceno: Sigma-Aldrich, 99%.
  - 4-Yodonitrobenceno: Sigma-Aldrich, 98%.
- Bifenilo: Sigma-Aldrich,  $\geq 99\%$ ,
  - 4,4'-Dicianobifenilo: Sigma-Aldrich, 97%.
  - 4,4'-Dinitrobifenilo: Sigma-Aldrich, CPR.
- Tolueno:
  - 4-Yodotolueno: Sigma-Aldrich, 99%.
- Sales de tetraalquilamonio:
  - Yoduro de tetrabutilamonio: Sigma-Aldrich, para análisis electroquímica, > 99.0%.
  - Cianuro de tetraetilamonio: Sigma-Aldrich, 94%.

- Cloruro de tetraetilamonio: Sigma-Aldrich, para análisis electroquímica, > 99.0%.
- Bromuro de tetraetilamonio: Sigma-Aldrich, Clase ReagentPlus®, 99%.
- Fluoruro de tetrametilamonio: Sigma-Aldrich, 97%.

Otros reactivos:

- Ácido clorhídrico: Sigma-Aldrich, ACS reagent, ≥ 37%.
- Anhídrido trifluorometansulfónico: Sigma-Aldrich, purum, > 98.0%.
- Bicarbonato de sodio: Probus, químicamente puro.
- 4-Cianofenol: Sigma-Aldrich, 95%.
- Cloruro de metansulfonilo: Sigma-Aldrich, ≥ 99.7%.
- Cloruro de sodio: Fluka, ≥ 99.5%.
- Cloruro de 4-toluensulfonilo: Sigma-Aldrich, ≥ 98%.
- Fenil litio (PhLi): Sigma-Aldrich, 1.9 M en dibutil éter.
- Sulfato de cobre: Probus, químicamente puro.
- Sulfato de sodio anhídrido: Sigma-Aldrich, ≥ 99.0%, anhídrido, polvo.
- Trietilamina (Et<sub>3</sub>N): Tratada y almacenada con tamices moleculares<sup>[1]</sup> y posteriormente se ha destilado cuando se ha necesitado<sup>[2]</sup>.

**Sustancias electroactivas no comerciales\***

4-Cianofenil mesilato

El 4-cianofenil mesilato se sintetiza siguiendo el procedimiento de Yamada et al.<sup>[3,4]</sup> Se disuelve 1.5 g de 4-cianofenol en 20.0 ml de diclorometano seco bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C. Se añade 3.0 ml de trietilamina y, posteriormente, 1.8 ml de cloruro de metansulfonilo gota a gota con un embudo de adición durante 15 minutos. Se deja la reacción agitando a temperatura ambiente durante 3 horas, hasta que la cromatografía de capa fina no muestre la presencia del fenol. Se añade agua y se lava la fase orgánica con 50 ml de HCl 1M, 50 ml de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y 50 ml de agua. Se extrae la fase orgánica, se seca y se filtra. Para obtener el mesilato se evapora el disolvente bajo presión reducida, que se recristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 1.6 g de producto puro (68%) como cristales cúbicos transparentes.

**Punto de fusión:** 92-94 °C.

**IR (cm<sup>-1</sup>, ver Figura 7.4.1 en Información Espectral):** 3104.87, 3031.61, 3016.48, 2938.30, 2324.12, 2232.89, 2057.28, 1922.18, 1802.16, 1687.30, 1616.99, 1599.53, 1528.63, 1498.66, 1417.43, 1356.60, 1337.00, 1309.94, 1200.00, 1171.96, 1150.59, 1107.22, 1088.97, 1025.51, 983.28, 955.21, 867.34, 851.89, 797.17, 757.25, 690.27, 667.02, 646.41.

**RMN H<sup>1</sup> (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ver Figura 7.4.2 en Información Espectral):** δ 3.23 (3H, s, Me), 7.42 (2H, d, J 8.9 Hz, Ar), 7.75 (2H, d, J 8.9 Hz, Ar). Los pico a 1.53 y 7.25 ppm corresponden a agua y cloroformo, respectivamente.<sup>[5]</sup>

---

\* Todo el material de vidrio utilizado para las síntesis ha sido secado a 140 °C en una estufa durante la noche y montado caliente bajo atmósfera de nitrógeno.

#### 4-Cianofenil tosilato:

El 4-cianofenil tosilato se sintetiza siguiendo el procedimiento de Kubota et al.<sup>[6,7]</sup>. Se añade 3.4 g de cloruro de 4-toluensulfonilo a una disolución de 4-cianofenol (1.8 g) en piridina (15.0 ml), se agita durante 15 horas a 45 °C. Se enfría la disolución a temperatura ambiente y se añade 20 ml de agua, se agita durante 3 horas. Se diluye la mezcla con 200 ml de benceno y se lava con agua, dos veces con una disolución de HCl 10%, una vez con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, una disolución saturada de NaCl, se extra la fase orgánica y se seca. Una vez filtrado, el filtrado se evapora al vacío para obtener un sólido blanco, que se recristaliza en acetato de etilo/hexano para obtener 3.3 g de producto puro (74%), como un sólido cristalino blanco con forma de agujas.

**Punto de fusión:** 90-91 °C.

**IR (cm<sup>-1</sup>, ver Figura 7.4.3 en Información Espectral):** 3103.21, 2235.05, 1920.94, 1597.05, 1495.88, 1458.69, 1400.21, 1366.75, 1295.99, 1175.85, 1155.31, 1087.22, 1035.69, 1015.86, 973.97, 853.68, 826.27, 810.6, 769.68, 704.64, 685.80, 653.31, 640.68.

**RMN H<sup>1</sup> (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ver Figura 7.4.4 en Información Espectral):** δ 2.47 (3H, s, Me), 7.12 (2H, m, Ar), 7.35 (2H, m, Ar), 7.61 (2H, m, Ar), 7.72 (2H, m, Ar). Los pico a 1.53 y 7.25 ppm corresponden a agua y cloroformo, respectivamente.<sup>[5]</sup>

#### 4-Cianofenil triflato

El 4-cianofenil triflato se sintetiza siguiendo el procedimiento de Seganish et al.<sup>[8]</sup>. A una disolución de 1.3 g de 4-cianofenol en 10.0 ml piridina a 0 °C en agitación y bajo atmósfera de nitrógeno se añade 1.9 ml de anhídrido trifluorometansulfónico mediante una jeringa a través de un septum de goma, se agita durante 10 minutos a 0 °C. Posteriormente, se agita la disolución a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluye la disolución con 25 ml de éter y se extrae 3 veces con 25 ml de una disolución de CuSO<sub>4</sub> 1M. Se lava la fase orgánica con 25 ml de agua, se seca y se concentra en vacío. Se purifica el triflato por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/EtAc: 4/1, R<sub>f</sub>= 0.43), para obtener 2.0 g de producto puro (78%) como un aceite amarillo pálido.

**IR (cm<sup>-1</sup>, ver Figura 7.4.5 en Información Espectral):** 3108.87, 2235.75, 1599.19, 1494.80, 1425.97, 1249.78, 1206.65, 1133.21, 1018.73, 878.61, 845.40, 795.87, 767.17, 723.73, 676.35, 645.14, 605.60.

**RMN H<sup>1</sup> (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ver Figura 7.4.6 en Información Espectral):** δ 7.43 (2H, m, Ar), 7.80 (2H, m, Ar). Los pico a 1.53 y 7.25 ppm corresponden a agua y cloroformo, respectivamente.<sup>[5]</sup>

## **7.2. INSTRUMENTACIÓN**

### **Voltametría cíclica (CV)**

Estudios de cinética electroquímica por voltametría cíclica se realizaron en un potenciostato no comercial fabricado en el *Laboratoire d'Electrochimie Moleculaire, Université Denis Diderot, Paris VII, Jussie, Paris*<sup>[9]</sup>. El equipo consta (además del potencistato) de un generador de tensión Tacussel modelo GSTP4, la señal electroquímica es recogida por un osciloscopio Tecktronic modelo 2212 conectado a un plotter HP modelo 7475A. El equipo permite la compensación manual de la intensidad no faradaica entre electrodo de trabajo y referencia. Durante la estancia

en el grupo 'Advanced Reactor Technology' de la University of Antwerp se ha utilizado un potenciostato multicanal BioLogic VSP-300 controlado por PC mediante el software EC-Lab, versión 10.44.

### Electrólisis a potencial controlado

Para electrólisis a potencial controlado se ha utilizado un potenciostato EG&G Princeton Applied Research 273A. Para los controles correspondientes antes, después y, si fuera necesario, durante la electrólisis también se ha utilizado este mismo potenciostato controlado por PC mediante el software Electrochemistry Powersuite, versión 2.58. Durante la estancia en el grupo 'Advanced Reactor Technology' de la University of Antwerp se ha utilizado un potenciostato AUTOLAB PGSTAT302F controlado por PC mediante el software ANOVA, versión 1.10.

### Celda electroquímica

Voltametrías cíclicas y electrólisis se han llevado a cabo en una celda electroquímica de vidrio transparente o ámbar cónica de 5 bocas y con una capacidad para trabajar con volúmenes comprendidos entre 5 y 10 ml de disolución como la que se muestra en la Figura 7.2.1.

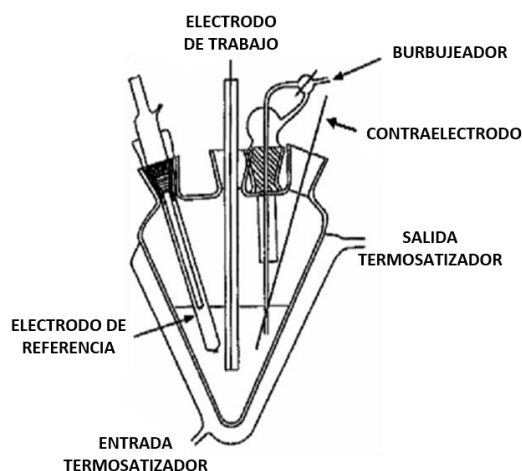


Figura 7.2.1: Esquema de la celda electroquímica utilizada.

En una de las bocas se coloca un burbujeador de gas inerte (Ar o N<sub>2</sub>) con tres posiciones, en la primera burbujea gas inerte en el interior de la disolución, mientras que la segunda mantiene la celda bajo atmosfera inerte introduciendo gas por encima de la disolución. En las otras tres bocas se coloca el electrodo de referencia (RE), el electrodo de trabajo (WE) y el contraelectodo (CE). En la última boca se coloca un septum perforado con una aguja de jeringa a fin de evitar sobrepresiones en la celda. Además, la celda puede ser termostatizada mediante la circulación de 2-propanol con un termostato HAAKE modelo F3 fijando la temperatura deseada para el experimento. Durante la estancia en el grupo 'Advanced Reactor Technology' de la University of Antwerp se ha utilizado la misma celda con el mismo montaje.

Tanto en voltametría cíclica como en electrólisis se utiliza un sistema de tres electrodos, donde se mide el potencial entre electrodo de trabajo y referencia y la intensidad entre electrodo de trabajo y contraelectodo.

Electrodo de referencia: Aporta un potencial conocido y constante que permite determinar el potencial del proceso electródico. En todos los experimentos, voltametrías cíclicas y electrólisis, se ha utilizado un electrodo saturado de calomelanos (SCE) Radiometer REF421, separado de la celda electroquímica mediante un puente salino con la misma fase electrolito utilizada en el experimento. Durante la estancia en el grupo ‘Advanced Reactor Technology’ de la University of Antwerp se ha utilizado el mismo electrodo de referencia. Por este motivo en el texto se ha obviado utilizar vs. SCE.

Electrodo de trabajo: Electrodo donde tiene lugar la reacción electroquímica estudiada. En todas las voltametrías cíclicas realizadas se ha utilizado un electrodo de disco plano de carbono vítreo de 1 mm de diámetro. En el caso de electrólisis se ha utilizado una barra de carbono grafito (ca. 8.0 cm<sup>2</sup>) o una barra de carbono vítreo (ca. 5.0 cm<sup>2</sup>) para electrólisis a potenciales más negativos de -2.50 V. Durante la estancia en el grupo ‘Advanced Reactor Technology’ de la University of Antwerp se ha utilizado un electrodo de disco plano de carbono vítreo de 3 mm de diámetro.

Contraelectrodo: En todas las voltametrías cíclicas realizadas se ha utilizado un electrodo de disco plano de platino de 1 mm de diámetro. En el caso de electrólisis se ha utilizado una barra de platino separada de la celda electrolítica mediante un puente salino con la misma fase electrolito utilizada en el experimento. Durante la estancia en el grupo ‘Advanced Reactor Technology’ de la University of Antwerp se ha utilizado un electrodo de platino de 1 cm x 1 cm. En el caso de electrólisis se ha utilizado un electrodo de platino de 1.5 cm x 0.5 cm separado de la celda electrolítica mediante un puente salino con la misma fase electrolito utilizada en el experimento.

### Celda electroquímica de flujo

En todas las electrólisis en continuo realizadas durante la estancia en el grupo ‘Advanced Reactor Technology’ de la University of Antwerp se ha utilizado una celda de flujo modular del tipo ‘plate-to-plate’ como la que se muestra en la Figura 7.2.2.

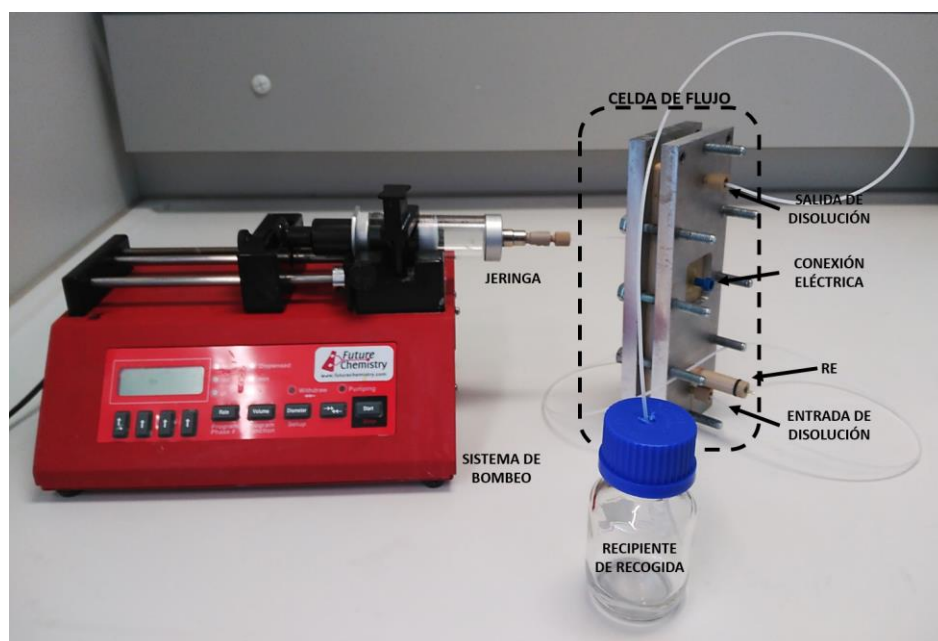


Figura 7.2.2: Montaje utilizado para experimentos de electrólisis en continuo en celda de flujo.

El reactor electroquímico consta de:

Carcasa: soporte de aluminio sobre el que se fijan los diferentes componentes de la celda, dispone de los orificios necesarios para conexiones eléctricas y tubos de alimentación y salida de disolución (Figura 7.2.3).

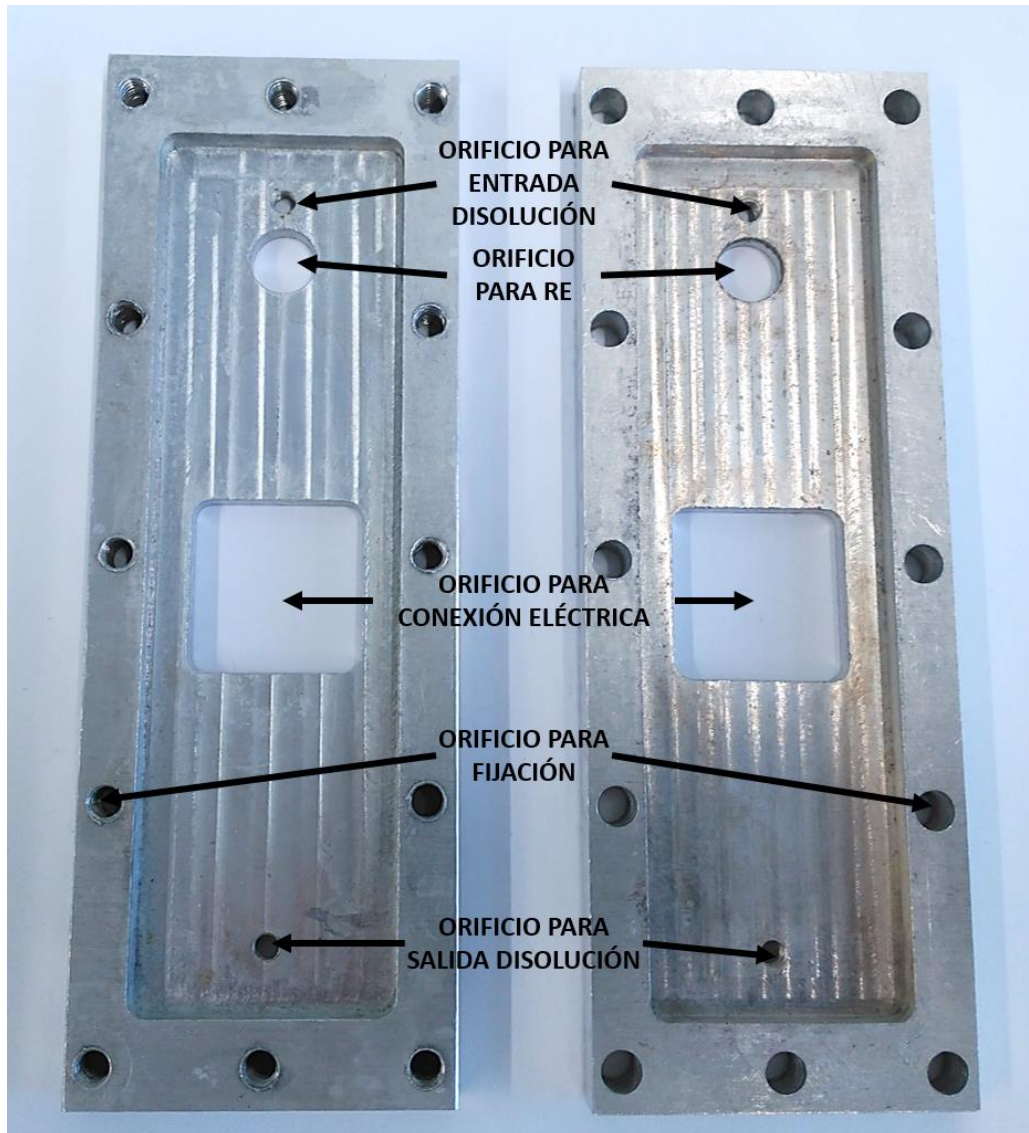


Figura 7.2.3: Carcasa de la celda de flujo.

Placa del electrodo de trabajo: Cuerpo en el que se encuentra el electrodo de trabajo. Consta de un cuerpo de PEEK sobre el que se ha fijado con una resina epoxi una barra de carbono vítreo de 1 cm x 10 cm. Se evitan fugas de solución electrolítica y se asegura la estanqueidad del compartimento mediante el uso de una junta de goma de EPDM, Figura 7.2.4a. En celda dividida se ha utilizado un cuerpo igual al explicado anteriormente con dos orificios de entrada y salida de disolución, Figura 7.2.4b.

Placa del contraelectrodo: Cuerpo en el que se encuentra el contraelectrodo y orificios para el electrodo de referencia, entrada y salida de disolución. Consta de un cuerpo de PEEK sobre el que se ha fijado con una resina epoxi una barra de cobre de 1 cm x 10 cm, sobre la que hay recubierta electroquímicamente sobre su superficie una capa de platino. Sobre el cuerpo se ha



perforado un orificio para el electrodo de referencia y dos orificios para la entrada y salida de disolución. Se evitan fugas de solución electrolítica y se asegura la estanqueidad del compartimento mediante el uso de una junta de goma de EPDM, Figura 7.2.4c.

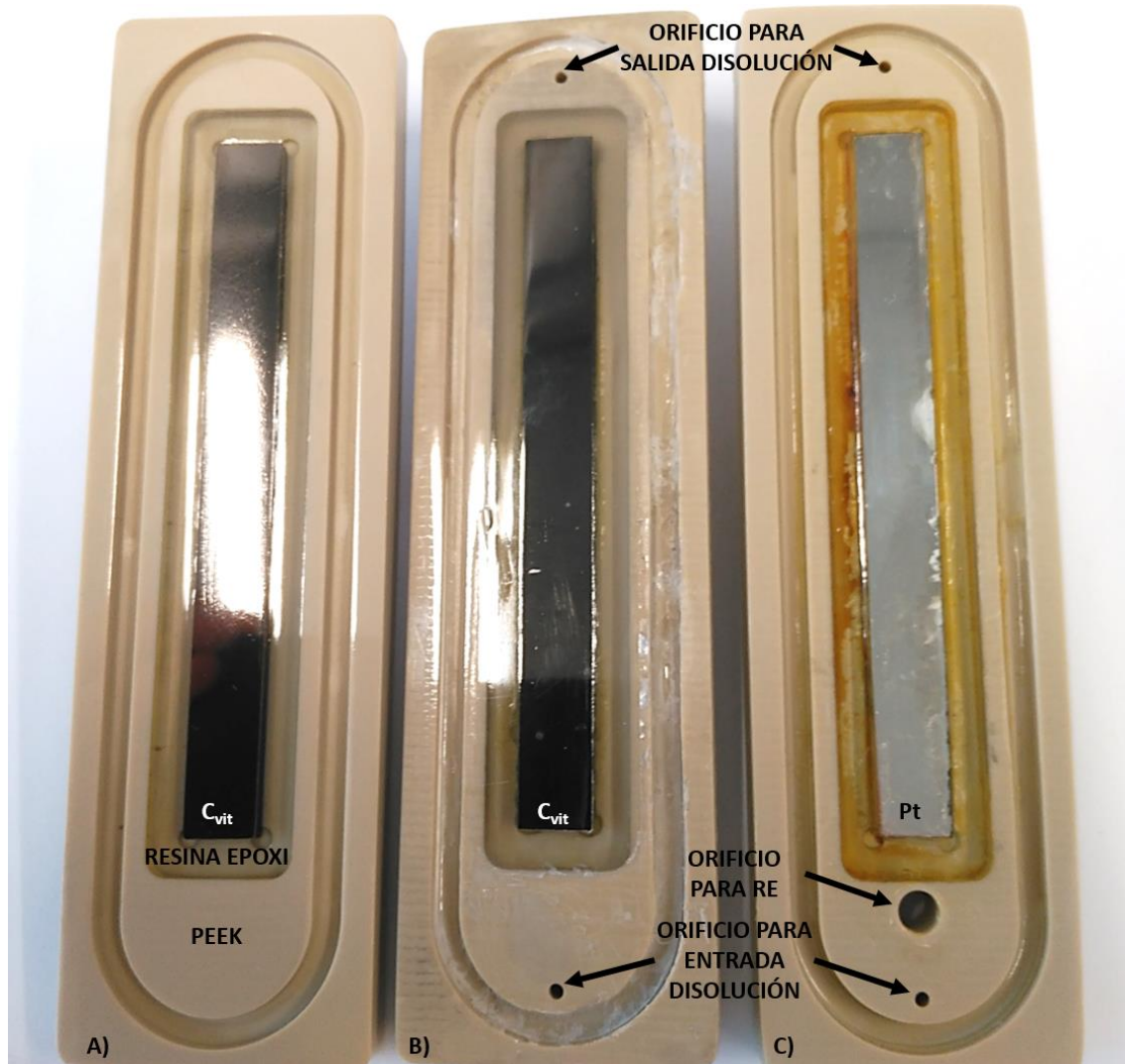
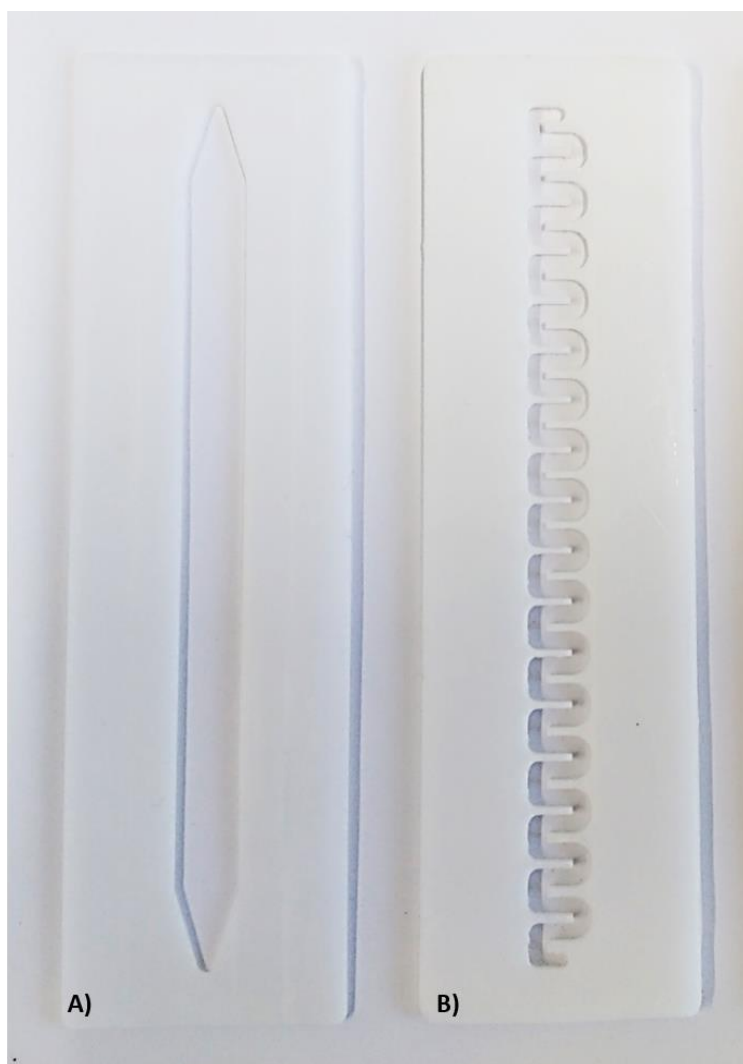


Figura 7.2.4: Parte A de la celda de flujo no dividida (A) y de celda dividida (B) y parte B de celda de flujo dividida o no dividida (C).

**Electrodo de referencia:** Se ha utilizado un electrodo de Ag/AgNO<sub>3</sub> (RE-7VP, ALS Co., Ltd, Japan) que se enrosca en el cuerpo de la celda. Como para los otros electrodos, una junta de goma de EPDM evita fugas de solución electrolítica y se asegura la estanqueidad del sistema ( $E^\circ(\text{Ag}^+/\text{Ag})=0.56\text{V vs. SCE}^{[10]}$ )

**Espaciador:** Ambos electrodos se separan mediante una lámina de polioximetileno (POM) Delrin® de Dupont cortado con la geometría del canal deseado. Se han utilizado dos tipos de espaciador, un espaciador de canal abierto de un espesor de 1.00 mm, 2.05 mm y 3.13 mm y un volumen de 1.00 ml, 2.05 ml y 3.13 ml, respectivamente, y un espaciador de meandro con un espesor de 2.20 mm y un volumen de 2.13 ml, Figuras 7.2.5a y 7.2.5b, respectivamente.

Diafragma: Se ha utilizado una membrana microporosa de polipropileno (PP) Celgard® de 25 µm de espesor cortada según la geometría de la celda para asegurar la separación entre ambos compartimentos.



*Figura 7.2.5: Espaciadores utilizados en electrólisis en celda de flujo: de canal abierto (A) y de meandro (B).*

Sistema de bombeo y tubería: Para el bombeo de la disolución se ha utilizado un sistema de bombeo en jeringa NE-1000G de Future Chemistry con una jeringa de vidrio Hamilton de 25 ml conectada a un tubo de polifluoroalcóxido (PFA) con conectores de PEEK, Figura 7.2.2. Para la salida de disolución del reactor se ha utilizado un tubo y conectores de las mismas características.

**Espectroscopia Infrarroja (IR)**: Los espectros IR fueron registrados en un espectrofotómetro de transformada de Fourier FTIR Tensor 27, Bruker. Intervalo de medida de 600 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ . El espectrofotómetro equipa un accesorio de reflexión total atenuada (ATR) Specac Golden Gate (ATR de diamante de una sola reflexión) que permite registrar las muestras sin necesidad de preparar una pastilla de KBr, facilitando de esta forma el registro de espectros IR para muestras

sólidas o líquidas, independientemente de su naturaleza física. Este equipo se encuentra en el Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona.

**Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN  $H^1$ ):** Los espectros de RMN  $H^1$  fueron registrados en un espectrómetro Bruker Advance DRX-250 a 250 MHz del *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la Universitat Autònoma de Barcelona utilizando como disolvente cloroformo deuterado ( $CDCl_3$ ) y tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

**Cromatografía de Gases (GC):** Para análisis de muestras por cromatografía de gases se ha utilizado un cromatógrafo Clarus 500 de Perkin Elmer. El gas portador es helio y la columna es una columna del tipo apolar Elite-5, de 0.25 mm de diámetro y 30 m de longitud. El detector del cromatógrafo es un detector de ionización de llama (FID). La temperatura del inyector se fija a 350 °C y la rampa se adapta a la naturaleza de los compuestos estudiados.

Durante la estancia en el grupo 'Advanced Reactor Technology' de la University of Antwerp se ha utilizado un cromatógrafo Thermo Scientific TRACE 1300. El gas portador es helio y la columna utilizada es una columna de tipo apolar Zebron ZB-5MS de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro y 0.25  $\mu m$  de espesor y dispone de un detector de ionización de llama (FID). La temperatura del inyector se fija a 250 °C y la rampa de temperatura óptima para analizar las muestras se define en la Figura 7.2.6.

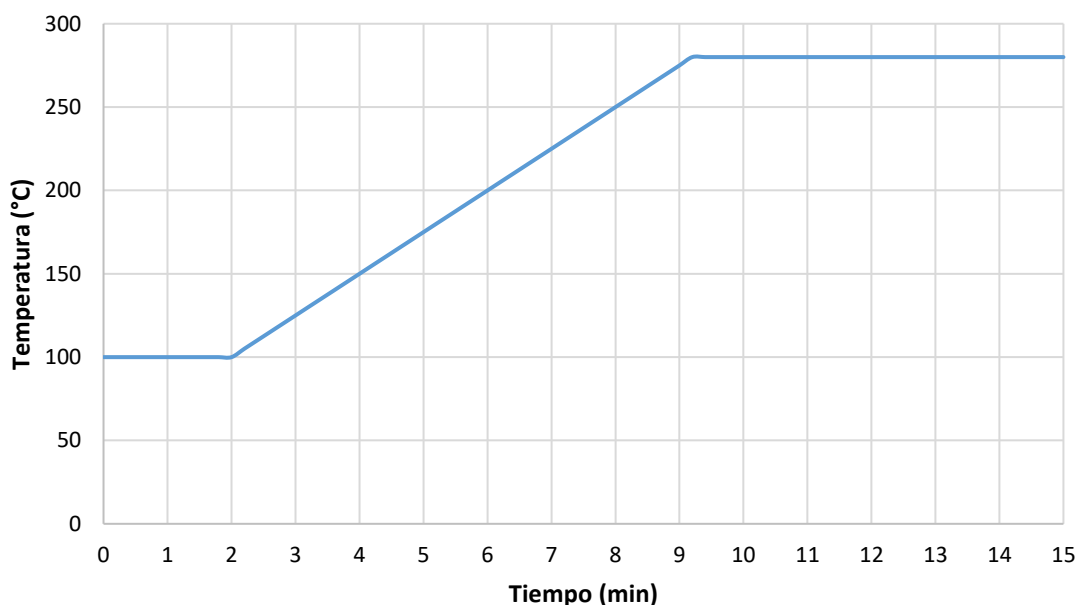


Figura 7.2.6: Rampa de temperatura utilizado en GC Thermo Scientific TRACE 1300.

**Cromatografía de Gases - Espectrómetro de Masas (GC/MS):** Para análisis de muestras por cromatografía de gases – espectrometría de masas se ha utilizado un cromatógrafo de gases Agilent Technologies 6890 acoplado a un espectrómetro de masas Hewlett-Packard 5973 del *Servei d'Anàlisi Química* de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Durante la estancia en el grupo 'Advanced Reactor Technology' de la University of Antwerp se ha utilizado un cromatógrafo de gases Fisons Instruments GC 8000 acoplado a un espectrómetro de masas Fisons Instruments MS MD800, con una columna de tipo apolar. El programa de temperaturas es igual al utilizado en el GC Thermo Scientific TRACE 1300 del mismo grupo, únicamente se inicia el detector después de la elución del disolvente a fin de evitar posibles contaminaciones.

**Cromatografía de capa fina:** Para el análisis de muestras por cromatografía de capa fina se ha utilizado láminas de PET recubiertas de sílica gel (tamaño de partícula de 8.0 - 12.0  $\mu\text{m}$  y 60 Å de diámetro medio) con un indicador fluorescente (254 nm) de Sigma-Aldrich.

**Puntos de fusión:** La utilización de un microscopio Reichert (Austria Nr. 319064) acoplado a una placa calefactora con la temperatura controlada mediante un termómetro ha permitido la determinación de los puntos de fusión de los productos sintetizados.

### 7.3. METODOLOGÍA DE TRABAJO

#### **Voltametría cíclica**

Realizar estudios por voltametría cíclica exige trabajar en determinadas condiciones experimentales para que la sustancia electroactiva se transporte únicamente por difusión, eliminando convección. Trabajando en una disolución no agitada, reposada y con tiempos suficientemente cortos, para que no aparezca convección natural. Por lo que respecta a la migración se puede eliminar o minimizar añadiendo un exceso de electrolito de fondo, normalmente se trabaja en DMF o ACN+0.1 M  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ .

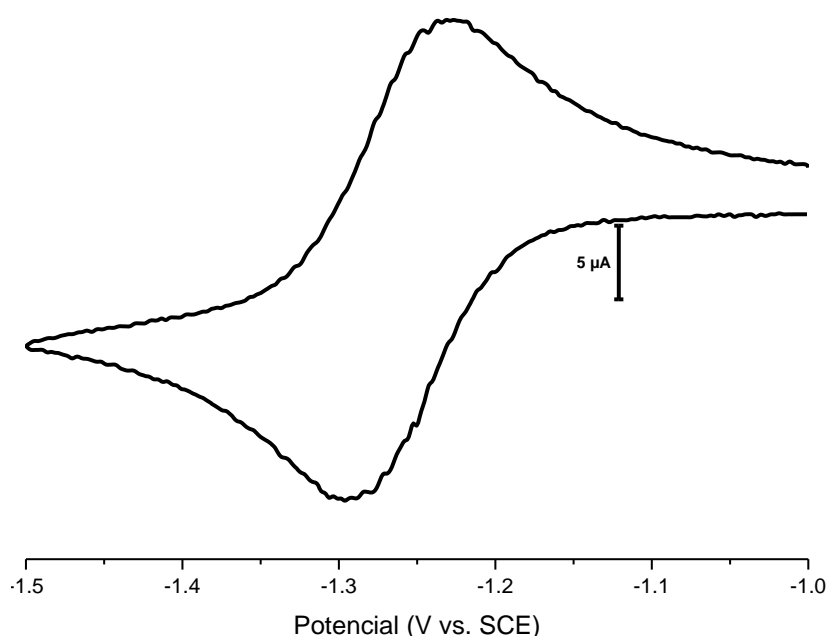
De esta forma, se prepara primero una disolución de sustancia electroactiva de concentración conocida en la fase electrolito escogida para el experimento. Posteriormente, se burbujea la disolución en la celda electroquímica a fin de homogeneizarla y desoxigenarla durante unos cinco minutos antes de empezar a trabajar. En experimentos a temperatura constante se termostatará la celda y la disolución durante unos 10 minutos a la temperatura deseada antes de su inicio. Antes, durante y después de los experimentos de debe pulir mecánicamente el electrodo de trabajo en una pulidora Struers con pasta de diamante de 1  $\mu\text{m}$  y lubricante durante 30 segundos a 125 rpm. Posteriormente, se limpia el electrodo con etanol y se seca bajo flujo de aire comprimido. Durante la estancia en el grupo 'Advanced Reactor Technology' de la University of Antwerp se ha cambiado el procedimiento de pulido del electrodo de trabajo. Primero se pule el electrodo de trabajo en una pulidora Struers con un disco para pulir de 1  $\mu\text{m}$  con agua MilliQ y una disolución de alúmina de 1  $\mu\text{m}$  durante 5 minutos a 100 rpm. Posteriormente se repite el proceso con un disco para pulir de 0.30 y 0.05  $\mu\text{m}$  y una disolución de alúmina de 0.30 y 0.05  $\mu\text{m}$ . Finalmente se limpia el electrodo en el mismo disolvente que se utilizará en el experimento en un ultrasonido durante 5 minutos. El electrodo de trabajo de la celda de flujo se ha pulido de la misma forma, se ha finalizado la limpieza en agua desionizada durante 5 minutos.

Los estudios voltamétricos se llevan a cabo a velocidades comprendidas entre  $5 \text{ mV s}^{-1}$  y  $1000 \text{ V s}^{-1}$  y permiten registrar curvas I-E de las que, posteriormente, se determina los parámetros electroquímicos (potencial de pico,  $E_p$ , potencial estándar,  $E^0$ , anchura de pico,  $\Delta E_p$  y función de corriente,  $I_p/cv^{1/2}$ ) de la sustancia estudiada. La función de corriente ( $I_p/cv^{1/2}$ ) para un determinado electrodo de trabajo, disolvente y electrolito de fondo se determina para una sustancia patrón que tenga una transferencia monoelectrónica rápida. En el presente trabajo se ha utilizado fluorenona y benzonitrilo, para cianocompuestos, para calibrar el electrodo de trabajo en diferentes fases electrolito<sup>[11]</sup>.

#### Determinación de la función de corriente para un electrodo de trabajo

Se estudia electroquímicamente disoluciones de fluorenona 3.3, 5.9 y 7.5 mM en DMF+0.1 M  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$  utilizando como electrodo de trabajo un electrodo de carbono vítreo ( $\Phi$  ca. 1 mm) a temperatura ambiente con velocidades comprendidas entre  $0.05$  y  $1.0 \text{ V s}^{-1}$ .

Como se muestra en la Figura 7.3.1, en este rango de potenciales la fluorenona presenta un pico de reducción a  $-1.29 \text{ V}$ . El comportamiento electroquímico de la fluorenona es similar para un rango de velocidades de barrido comprendido entre  $0.05$  y  $1.0 \text{ V s}^{-1}$  y corresponde a una transferencia monoelectrónica rápida con un potencial estándar de  $-1.26 \text{ V}$ . En la Tabla 7.3.1 se incluye el potencial de pico catódico ( $E_{pc}$ ), potencial de pico anódico ( $E_{pa}$ ), anchura de pico ( $\Delta E$ ), intensidad de pico ( $I_p$ ) y función de corriente ( $I_p/cv^{1/2}$ ) del estudio realizado.



*Figura 7.3.1: Voltametría cíclica de fluorenona 5.9 mM en DMF+0.1 M de  $\text{Bu}_4\text{NBF}_4$  en electrodo de carbono vítreo ( $\Phi$  ca. 1 mm), velocidad de barrido de  $0.50 \text{ V s}^{-1}$ , barrido:  $-1.00/-1.50/-1.00 \text{ V}$ , bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente.*

Los valores de la función de corriente permiten conocer que el intercambio de un electrón es equivalente a un valor de función de corriente de  $4.6 \pm 0.1$ , y así saber el número de electrones asociados en una transferencia electrónica desconocida, siempre que las condiciones de trabajo

sean las mismas. En el caso del benzonitrilo, y de forma análoga a la fluorenona, la función de corriente equivale a  $5.7 \pm 0.3$ .

C / mM	v / V s <sup>-1</sup>	E <sub>pc</sub> / V	E <sub>pa</sub> / V	ΔE / mV	I <sub>pc</sub> / μA	I <sub>p</sub> /cv <sup>1/2</sup> / μA/(mol/m <sup>3</sup> )(V/s) <sup>1/2</sup>
3.3	0.05	-1.28	-1.22	56	3.52	4.8
	0.10	-1.28	-1.21	63	4.97	4.7
	0.25	-1.28	-1.22	60	8.03	4.9
	0.50	-1.28	-1.22	53	10.95	4.7
	0.75	-1.27	-1.22	54	13.78	4.8
	1.00	-1.28	-1.22	61	15.45	4.7
5.9	0.05	-1.29	-1.23	57	5.95	4.5
	0.10	-1.29	-1.23	57	8.32	4.5
	0.25	-1.29	-1.23	59	13.34	4.6
	0.50	-1.29	-1.22	61	18.69	4.5
	0.75	-1.28	-1.22	62	22.38	4.4
	1.00	-1.29	-1.22	59	26.45	4.5
7.5	0.05	-1.29	-1.23	56	7.84	4.7
	0.10	-1.29	-1.23	53	10.97	4.6
	0.25	-1.29	-1.23	59	17.38	4.6
	0.50	-1.29	-1.22	62	24.45	4.6
	0.75	-1.29	-1.22	62	29.61	4.6
	1.00	-1.29	-1.22	59	34.12	4.6

Tabla. 7.3.1: Parámetros electroquímicos correspondientes a voltametrías de fluorenona 3.3, 5.9 y 7.5 mM en DMF+0.1 M de Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> en electrodo de carbono vítreo (Φ ca. 1 mm) a diferentes velocidades de barrido, bajo atmosfera inerte y a temperatura ambiente.

Además, la superficie del electrodo se puede calcular mediante la siguiente ecuación<sup>[12]</sup>:

$$I_{pc} = 0.446FSc\sqrt{D} \sqrt{\frac{Fv}{RT}}, \text{ donde } D = 1.10 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s} \text{ [13].}$$

Representando I<sub>pc</sub> en función de  $0.446Fc\sqrt{D} \sqrt{\frac{Fv}{RT}}$  se puede determinar la superficie del electrodo:

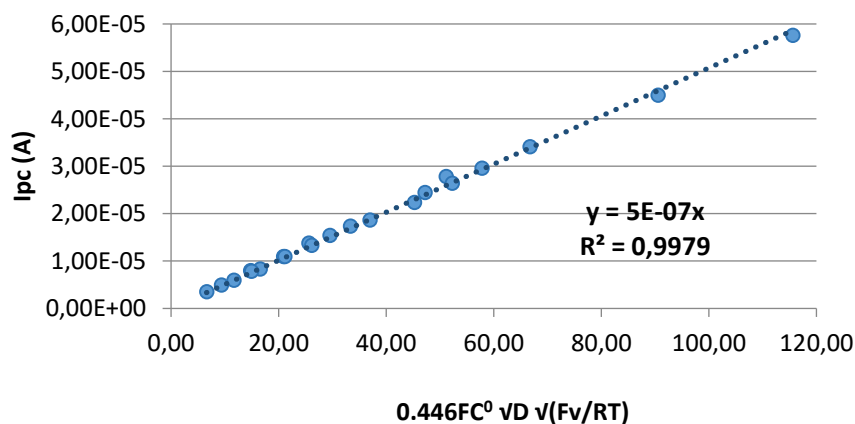


Figura 7.3.2: Representación de valores de I<sub>pc</sub> en función de  $0.446Fc^0 vD v(Fv/RT)$ .

De esta forma, directamente del valor de la pendiente se puede determinar el área electródica ( $S=0.5 \text{ mm}^2$ ), y, a su vez, ésta permite calcular con exactitud el diámetro del electrodo,  $\Phi=0.8 \text{ mm}$ .

En caso de que la transferencia electrónica sea lenta y, por tanto, con una anchura de onda mayor de 60 mV, se debe calcular el coeficiente de transferencia electrónica  $\alpha$  y recalcular el número de electrones asociados a la transferencia electrónica<sup>[12]</sup>:

$$I_{pc}=0.496FSc\sqrt{D}\sqrt{\alpha}\sqrt{\frac{Fv}{RT}}$$

### Electrólisis a potencial controlado

La celda electroquímica utilizada es la misma que en el estudio voltamétrico, cambiando los electrodos, de forma que la relación S/V crezca. La electrólisis es considerada una técnica electroquímica lenta, pero proporciona cantidades de producto apreciables que, posteriormente, se pueden identificar y cuantificar. En este caso, el transporte de materia se da por difusión y convección forzada mediante la agitación de la disolución por el burbujeo de un gas inerte que, además desoxigenará el medio electrolítico. Se aplica un potencial,  $E_{app}$ , unos 100 mV mayor, en valor absoluto, al potencial de pico.

La electrólisis se da por finalizada cuando ha circulado la cantidad de carga o faradays necesarios ( $F, C \text{ mol}^{-1}$ , carga correspondiente a un equivalente de electrones<sup>[14]</sup>, análogo a un equivalente estequiométrico de un oxidante o reductor homogéneo añadido a una reacción química convencional<sup>[15]</sup>) o cuando la intensidad es inferior o igual al 5% de la intensidad inicial (electrólisis exhaustiva).

Una vez finalizada la electrólisis se extrae la disolución electrolizada en agua/tolueno, se seca la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra en un rotavapor. El residuo resultante se analiza mediante GC, GC/MS y/o RMN  $^1\text{H}$ .

### Pseudo-electrólisis

La combinación de ambas técnicas (voltametría cíclica y electrólisis), en general, permite obtener muy buenos resultados en la dilucidación de mecanismos. Sin embargo, es necesario recordar que en macroelectrólisis, con tiempos largos de experimentación, pueden ocurrir reacciones químicas asociadas a los productos de transferencia electrónica que no se dan en voltametría cíclica y viceversa, es decir productos de reacción estables en tiempos cortos que evolucionan a tiempos largos.

Una técnica cualitativa pero muy ventajosa es la 'pseudo-electrólisis'. En la celda electroquímica de CV (sin agitar, con atmosfera inerte y con sus electrodos) se aplica el potencial de electrólisis durante 30 segundos e inmediatamente después se realiza un barrido rápido (hasta  $5 \text{ V s}^{-1}$ ) en la dirección (anódica o catódica) adecuada para evidenciar los productos de la reacción. Actuando así, la difusión se minimiza para el/los productos formados y además el reactivo, cercano al electrodo de trabajo, se ha consumido casi o en su totalidad y por difusión no ha

llegado todavía a la superficie del electrodo. Esta técnica es útil si se pueden caracterizar todos los picos de oxidación o reducción que aparecen (por el valor de los potenciales de pico). No es útil para cuantificar la concentración de las especies en disolución.

### **Montaje de la celda de flujo**

En primer lugar, se deben pulir ambos electrodos y, una vez secos, se coloca el espaciador (para celda dividida se coloca el diafragma entre dos espaciadores) entre los dos electrodos y se fijan ambas partes con la estructura metálica mediante tornillos. Cuando los tornillos no están totalmente apretados se puede ajustar el espaciador para colocarlo lo más centrado posible, los tornillos se van apretando poco a poco hasta un trabajo de 5.5 N m (el destornillador puede calibrarse).

Se inyecta el volumen necesario de disolución en una jeringa de vidrio y se conecta la tubería de alimentación y salida de disolución y se empieza a circular la disolución según los parámetros de bombeo deseados (diámetro de jeringa, caudal, tiempo o volumen), cuando empieza a salir por el orificio del electrodo de referencia se enrosca a fin de evitar la aparición de burbujas de aire. Posteriormente se coloca la celda verticalmente para favorecer la salida de burbujas de aire y cuando la disolución ha llegado al orificio de salida se puede iniciar la electrólisis. Se deberá esperar un tiempo equivalente para que la celda de flujo alcance el estado estacionario y poder analizar las muestras mediante GC con tres replicados por cada experimento de electrólisis.



## 7.4. INFORMACION ESPECTRAL

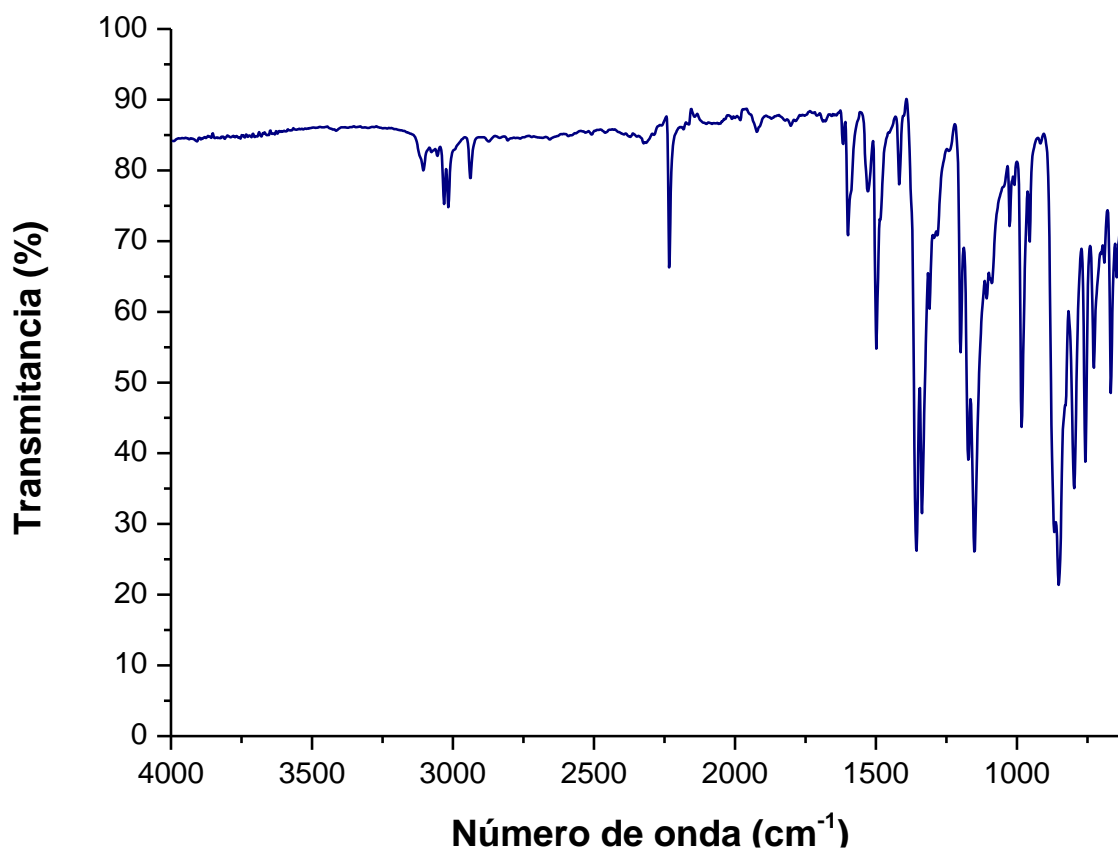


Figura 7.4.1: Espectro IR del 4-cianofenil mesilato.

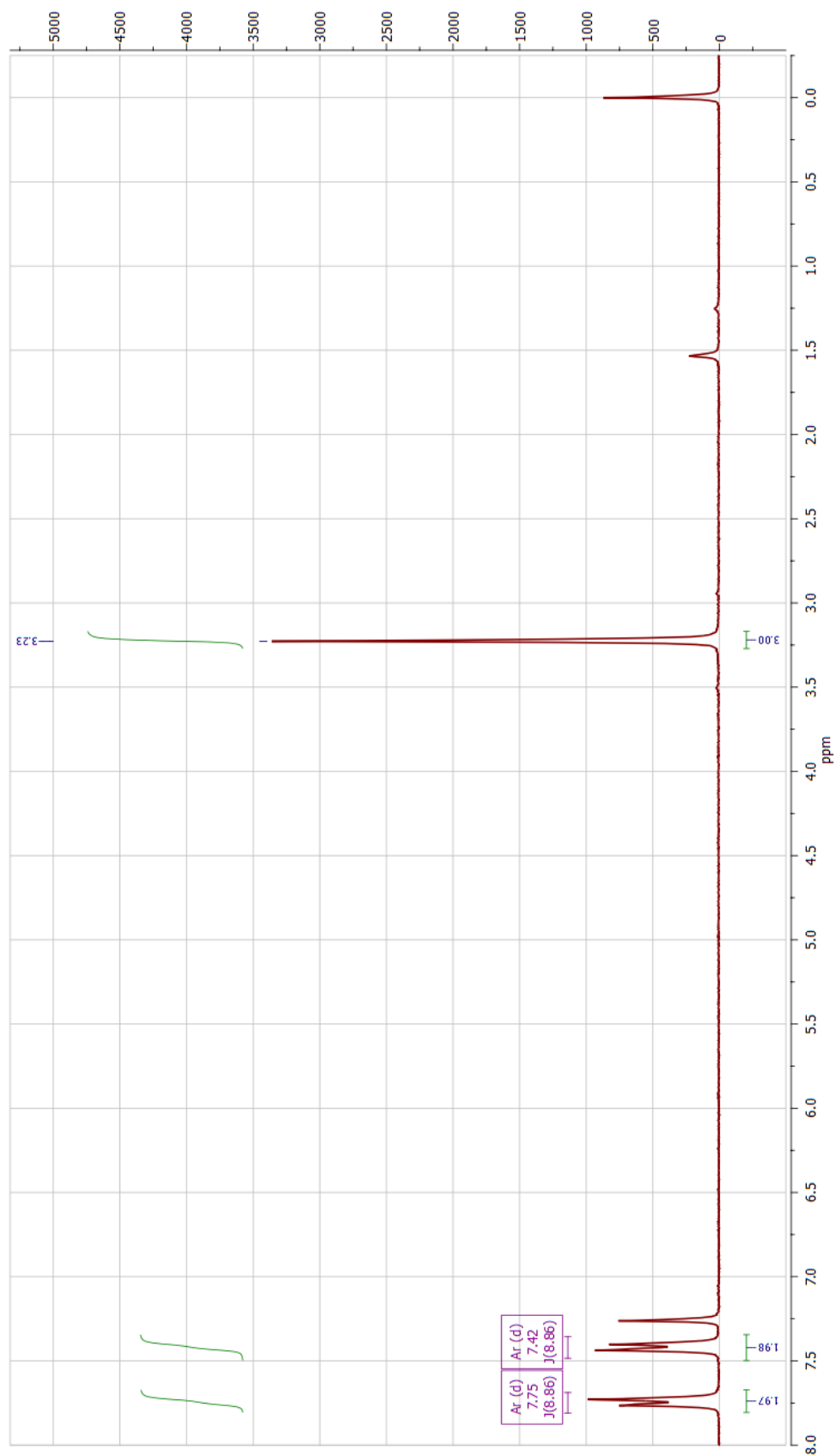


Figura 7.4.2: Espectro RMN  $\text{H}^1$  del 4-cianofenil mesilato.

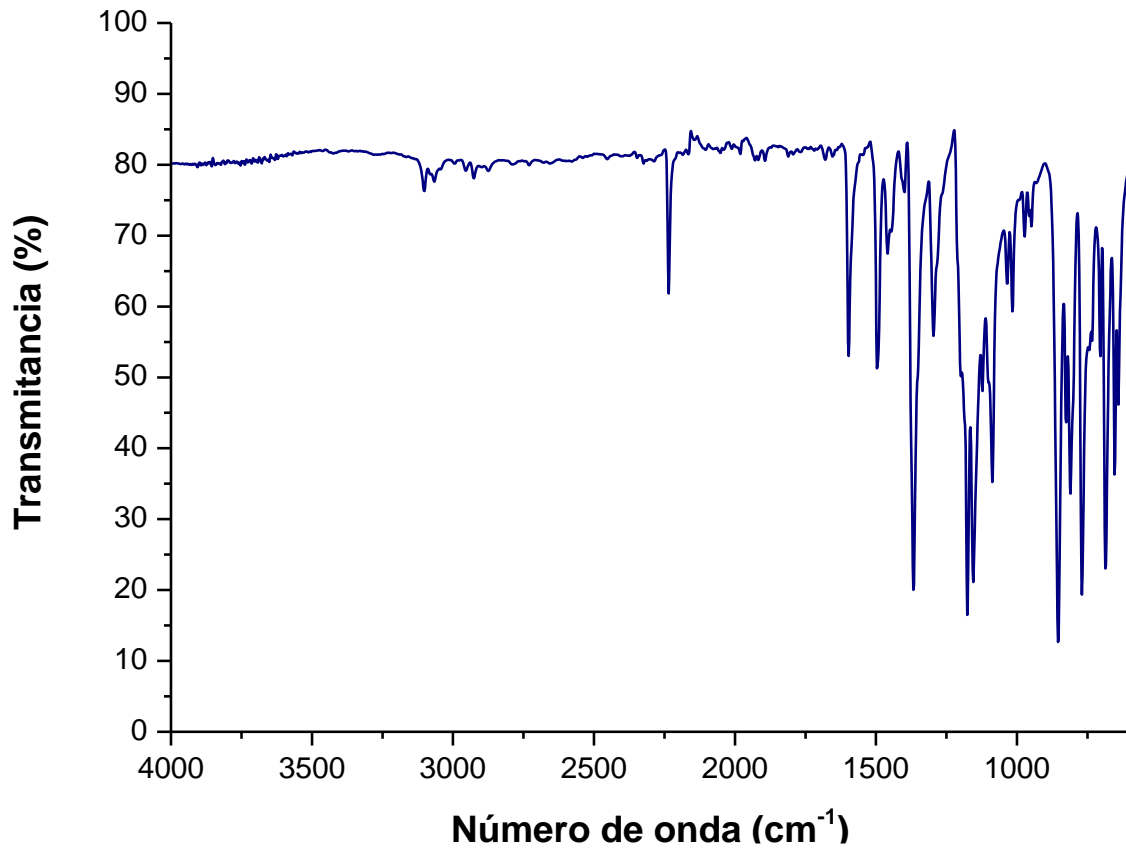


Figura 7.4.3: Espectro IR del 4-cianofenil tosilato.

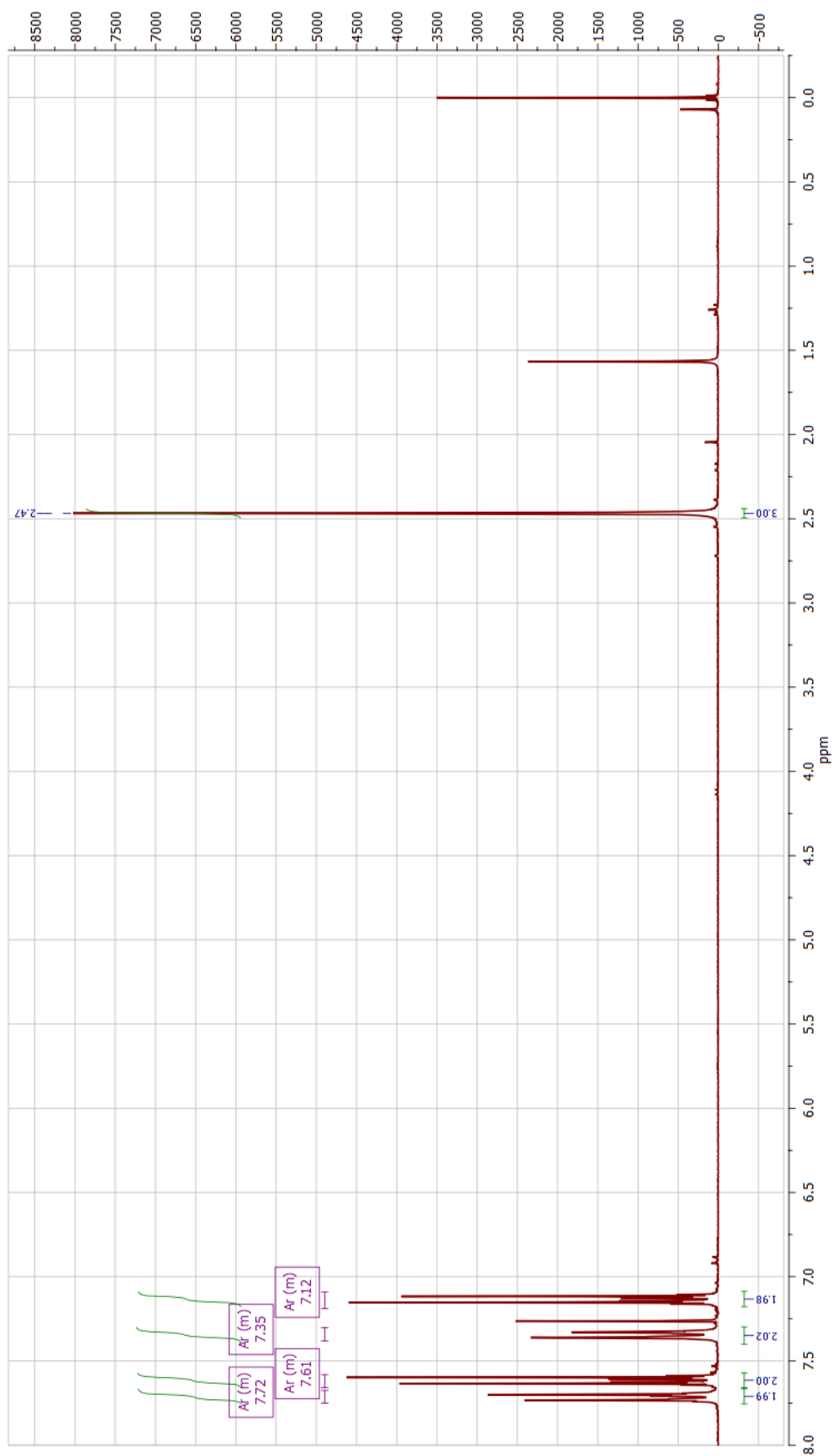


Figura 7.4.4: Espectro RMN  $\text{H}^1$  del 4-cianofenil tosilato.

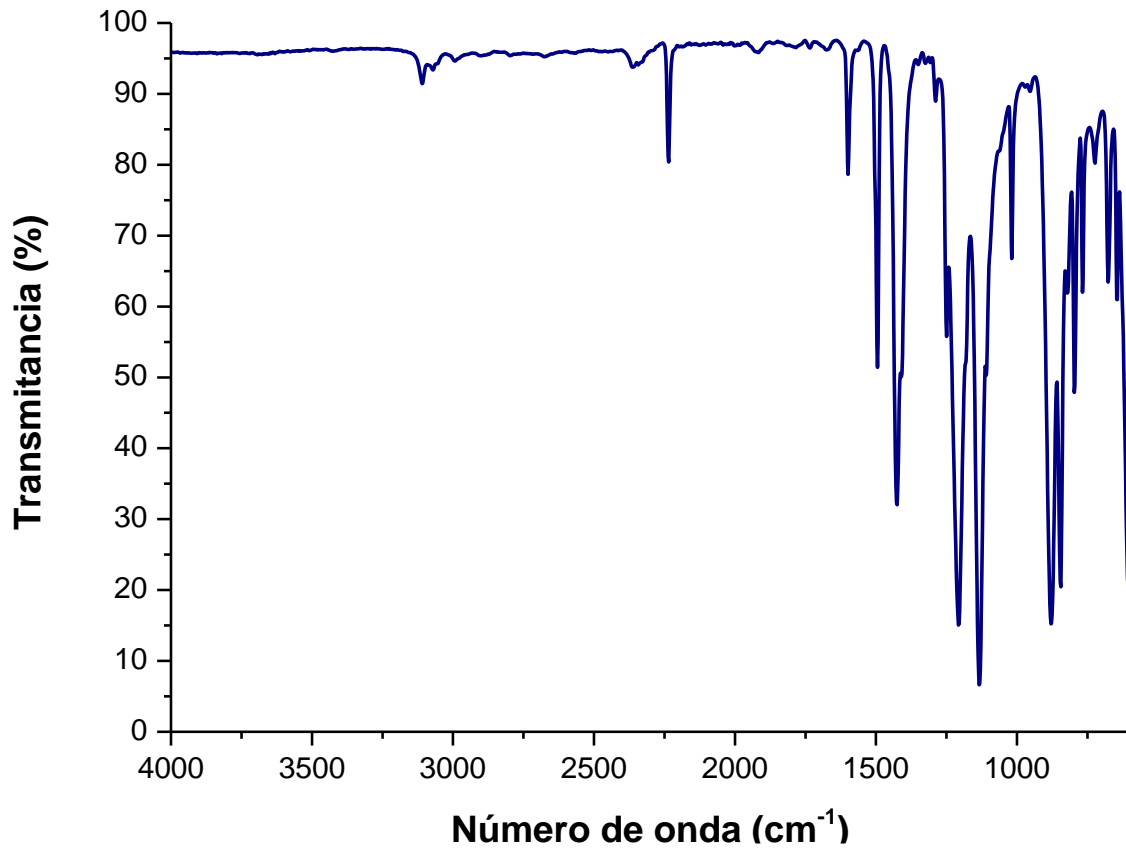


Figura 7.4.5: Espectro IR del 4-cianofenil triflato.

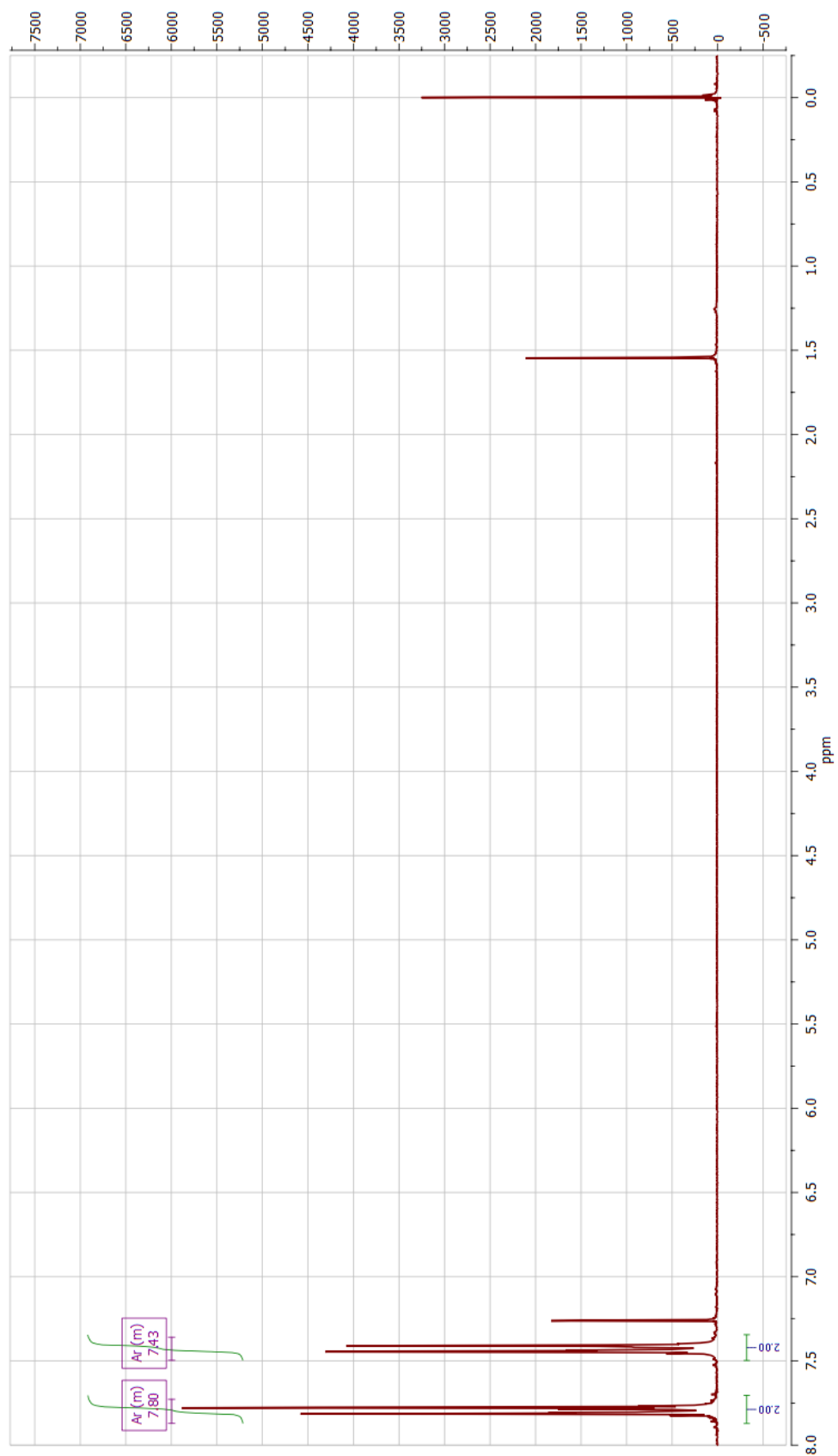


Figura 7.4.6: Espectro RMN  $\text{H}^1$  del 4-cianofenil triflato.

**7.5. BIBLIOGRAFIA**

- [1] D. B. G. Williams, M. Lawton, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351–8354.
- [2] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier, **2012**.
- [3] K. Yamada, T. Kurokawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 3470–3471.
- [4] E. Denehy, J. M. White, S. J. Williams, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 8871–8886.
- [5] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [6] Y. Kubota, S. Nakada, Y. Sugi, *Synlett* **1998**, *1998*, 183–185.
- [7] T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13848–13849.
- [8] W. M. Seganish, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1137–1143.
- [9] D. Garreau, J. M. Savéant, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1972**, *35*, 309–331.
- [10] P. Vanýsek, in *Handb. Chem. Phys.*, **2011**, pp. 5–88.
- [11] C. K. Mann, K. K. Barnes, in *Electrochem. React. Nonaqueous Syst.*, Marcel Dekker, INC, New York, USA, **1970**, pp. 347–380.
- [12] C. P. Andrieux, J. M. Savéant, in *Investig. Rates Mech. React.* (Ed.: C.F. Bernasconi), John Wiley & Sons, Inc, New York, **1986**, pp. 305–390.
- [13] T. Nagaoka, S. Okazaki, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 2340–2344.
- [14] H. L. Lord, W. Zhan, J. Pawliszyn, in *Compr. Sampl. Sample Prep.*, Elsevier, **2012**, pp. 677–697.
- [15] G. P. Roth, R. Stalder, T. R. Long, D. R. Sauer, S. W. Djuric, *J. Flow Chem.* **2013**, *3*, 34–40.

## **PERSPECTIVAS DE FUTURO**





## 8. PERSPECTIVAS DE FUTURO

En la presente tesis se ha descrito las reacciones de acoplamiento cruzado vía reducción catódica entre 4-fluorobenzonitrilo, 4-yodobenzonitrilo, 4-cianofenil triflato, yodonitrobenzenos y yodobenceno con benceno para la obtención de 4-fenilbenzonitrilo, fenilnitrobenzeno y bifenilo, respectivamente. Por otra parte, la reducción catódica de los difluorobenzonitrilos, 4-yodoanisol, 4-yodotolueno 4-cianofenil tosilato y 4-cianofenil mesilato en medio benceno no evoluciona al producto de acoplamiento cruzado correspondiente.

En trabajos posteriores se sugiere:

1. Buscar un medio electrolito rico en benceno capaz de estabilizar el anión arilo para favorecer la reacción de acoplamiento cruzado en detrimento de su protonación: sales de tetrametilamonio debido a la ausencia de protones ácidos, nuevos procedimientos de secado del medio o la incorporación de agentes desecantes (tales como sílica o sodio metálico) y la utilización de medios electrolíticos básicos, tales como  $\text{NH}_3$  líquido.
2. La sustitución de benceno no activado por benceno activado con halógenos o grupos electrodonadores como  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$  o  $\text{CF}_3$  (o compuestos mixtos) para la obtención del compuesto de acoplamiento cruzado correspondiente.
3. La ampliación de la familia sustratos estudiados, incorporando nuevos grupos electroatrayentes tales como  $\text{CF}_3$  o el estudio de nuevos esqueletos para los sustratos, como bencilos, para la obtención de los compuestos de acoplamiento correspondientes.
4. Profundizar en la electrólisis en continuo para su aplicación en las reacciones de arilación tratadas en la tesis.
5. Secundariamente, a fin de profundizar en la obtención electroquímica de 4,4'-dinitroestilbeno en reactores de flujo se sugiere trabajar en ausencia de oxígeno para evitar la formación de productos secundarios que disminuyan la selectividad de la síntesis, el estudio del efecto de la minituarización del reactor sobre la productividad de la reacción y la posibilidad de trabajar a temperatura y a intensidad controlada.

