



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS**

**EFFECTOS DE ASOCIACIÓN Y TRANSFERENCIA DE PROTÓN
EN LA REDUCCIÓN DE COMPUESTOS NITROAROMÁTICOS SUSTITUIDOS**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Jimmy Alexander Morales Morales



TUTORA: Dra. Martha Aguilar Martínez

AÑO: 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea dar las gracias a:

Los miembros del Jurado, por la cuidadosa revisión y por las contribuciones hechas al presente trabajo.

Presidente	Dr. Eugenio Octavio Reyes Salas
Primer Vocal	Dr. Mikhail Tlenkopatchev Moukhamed
Segundo Vocal	Dr. Felipe de Jesús González Bravo
Tercer Vocal	Dra. Maria Teresa Ramírez Silva
Secretario	Dr. Ernesto Rivera García
Primer Suplente	Dr. Julio César Aguilar Cordero
Segundo Suplente	Dr. José de Jesús García Valdés

Al CONACyT por el soporte financiero por medio del **proyecto de investigación 40702-Q**. así como a la **DGEP** por su apoyo con una beca para estudios de doctorado

A la **Dra. Martha Aguilar Martínez** por la cuidadosa dirección de este proyecto de investigación.

El presente trabajo de investigación se realizó en el laboratorio 110, Edificio B de la Unidad de Posgrado y en el laboratorio 4F, del Edificio A de la Facultad de Química, UNAM.

TABLA DE CONTENIDO	Página
I. Índice de ilustraciones	ix
II. Índice de abreviaturas	xi
III. Resumen	xiii
IV. Abstract	xvii
V. Productos de investigación	xxi
Introducción	3
1. Antecedentes	9
1.1. Actividad biológica de compuestos nitroaromáticos	9
1.1.1. Actividad biológica de compuestos nitrofenoles	10
1.2. Electroquímica de compuestos nitroaromáticos	13
1.2.1. Efectos de los sustituyentes en la electroquímica de compuestos Nitroaromáticos	16
1.3. Electroquímica de nitrofenoles	19
1.4. Espectroelectroquímica EPR <i>in situ</i> , de compuestos nitroaromáticos	22
1.4.1. Espectroelectroquímica EPR <i>in situ</i> , de compuestos nitrofenoles	24
2. Hipótesis y Objetivos	27
2.1. Hipótesis	27
2.2. Objetivo general	27
2.3. Objetivos particulares	28
3. Desarrollo Experimental	33
3.1. Equipos y materiales	33
3.2. Reactivos	34
3.3. Mediciones espectroelectroquímicas de EPR <i>in situ</i> .	36
3.4. Cálculos Teóricos	37
4. Resultados y Discusión	41
4.1. Estudio electroquímico y espectroelectroquímico EPR <i>in situ</i> de compuestos <i>m</i> -nitrobencenos 1b-g	43
4.1.1. Comportamiento voltamperométrico de <i>m</i> -nitrobencenos 1b-g	44
4.1.2. Determinación de k^0 de <i>m</i> -nitrobencenos 1b-g	45
4.1.3. Espectroelectroquímica EPR <i>in situ</i> de <i>m</i> -nitrobencenos 1b-g	50
4.2. Estudio electroquímico de los compuestos <i>o</i> -nitroaromáticos 2b-e	53
4.2.1. Análisis de los datos voltamperométricos.	55
4.2.2. Efecto del sustituyente	57
4.3. Comportamiento electroquímico de derivados del nitrofenol	61
4.3.1. Estudio electroquímico de <i>o</i> -nitrofenol 3a y <i>p</i> -nitrofenol 3h	61
4.3.2. Efecto del sustituyente en la reactividad de aniones-radical electrogenerados de <i>o</i> -nitrofenoles sustituidos en acetonitrilo	66
4.3.2.1. Estudio electroquímico de 4-X-2-nitrofenoles 3a-3g	67
4.3.2.2. Análisis de la reducción de 4-X-2-nitrofenoles a hidroxilamina	70
4.3.2.3. Análisis del segundo proceso de reducción de 4-X-2-nitrofenoles	80
4.3.2.4. Estudio espectroelectroquímico EPR <i>in situ</i> de 4-X-2-nitrofenoles	82
4.3.3. Comportamiento electroquímico de derivados del nitrofenol en presencia de aditivos ácidos y básicos	91
4.3.3.1. Comportamiento voltamperométrico del <i>o</i> -nitrofenol 3a en presencia de MeOH	92

4.3.3.2. Adición de hidróxido de tetrabutilamonio en agua ($\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{ac})}$) e hidróxido de tetrabutilamonio en metanol ($\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{Met})}$) 1.0 M a <i>o</i> -nitrofenol	95
4.3.3.3. Adición de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen)	97
4.3.3.4. Adición de ftalato de tetraetilamonio (TEAFtalH)	100
4.3.4. Incidencias biológicas de los aniones-radical de <i>o</i> -nitrofenoles sustituidos	110
5. Conclusiones	113
5.1. Perspectivas del trabajo	115
6. Referencias	119
7. Anexos	125
Anexo I Voltamperogramas y espectros de EPR	129
Anexo II Determinación de $\text{pK}_a^{\text{MeCN}}$ para los compuestos 4-X-2-nitrofenoles	157
Anexo III Espectroscopía EPR/RPE	165
Anexo IV Publicación	181

I. INDICE DE ILUSTRACIONES

	<i>Figura</i>	<i>Página</i>
Figura 1	Activación reductiva de compuestos nitroaromáticos	10
Figura 2	Fosforilación oxidativa	11
Figura 3	Estructura de los compuestos estudiados en éste trabajo.	29
Figura 4	Equipo de electroquímica <i>in situ</i> usado para la detección de las especies radicales.	36
Figura 5	(A) Variación de $\Xi(\Lambda, \alpha)$ y (B) Variación de $\Delta(\Lambda, \alpha)$ para los <i>m</i> -nitrobenzenos estudiados en función de Λ y diferentes valores de α .	47
Figura 6	(A) Gráfico de la función $\Delta E_p = f(\log v)$, para <i>m</i> -nitrobenzeno 1.0 mM en CH ₃ CN + Et ₄ NBF ₄ 0.1 M y (B) Variación de la separación de picos $\Delta E_{p_{Ic-Ia}}$ vs Ψ .	49
Figura 7	Variación de la constante de acoplamiento de nitrógeno (a_N / G) para cada anión-radical <i>m</i> -nitrobenzeno (○) y del valor de $\Delta E_{1/2}$ ($\Delta E_{1/2} = (E_{1/2})_X - (E_{1/2})_H$), obtenido a $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$ (▲) con el correspondiente valor de σ Hammett (σ_m)	52
Figura 8	Variación de la i_{pc} (onda I _c) con respecto a $v^{1/2}$ ($0.1 \text{Vs}^{-1} < v < 10 \text{Vs}^{-1}$), para los compuestos <i>o</i> -X-nitrobenzenos 1.0 mM, en CH ₃ CN + Et ₄ NBF ₄ 0.1 M.	55
Figura 9	Formación del anión-radical nitro a partir de <i>o</i> -nitroacetanilida 2d . Estructura planar del anión-radical nitro estabilizada por puente de hidrógeno intramolecular.	59
Figura 10	Formación del anión-radical nitro a partir de <i>o</i> -nitrobenzaldehído 2e . Estructura antiplanar del anión-radical nitro estabilizado por puente de hidrógeno intramolecular.	59
Figura 11	Voltamperograma cíclico de <i>p</i> -nitrobenzaldehído 1.0 mM, en CH ₃ CN + Et ₄ NBF ₄ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm ²), $E_i = -0.4 \text{V}$. (a) $E_\lambda = -1.4 \text{V}$ y $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$, (b) $E_\lambda = -2.2 \text{V}$ y $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$ y (c) $E_\lambda = -2.2 \text{V}$ y $v = 10 \text{Vs}^{-1}$.	60
Figura 12	Voltamperograma cíclico de disoluciones de <i>o</i> -nitrofenol 3a 1.0 mM y <i>p</i> -nitrofenol 3h 1.0 mM, en CH ₃ CN + Et ₄ NBF ₄ 0.1 M, a $v =$ (A) 0.1Vs^{-1} y (B) 8.0Vs^{-1} .	62
Figura 13	(A) Voltamperograma cíclico de <i>p</i> -nitrofenol 3h 1 mM, y <i>o</i> -nitrofenol 3a 1 mM, en CH ₃ CN + Et ₄ NBF ₄ 0.1 M, a $v = 8 \text{Vs}^{-1}$. (B) Variación del cociente $i(2\theta)/i(\theta)$, para <i>p</i> -nitrofenol 3h 1 mM	64
Figura 14	Variación del cociente $i(2\theta)/i(\theta)$, para diferentes valores de tiempo de pulso (θ), en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm ²), para <i>o</i> -nitrofenol 3a 1.0 mM en (a) (CH ₃) ₂ SO + 0.1 M Et ₄ NBF ₄ (b) CH ₃ CN + 0.1 M Et ₄ NBF ₄	72
Figura 15	Variación del cociente $i(2\theta)/i(\theta)$, para diferentes valores de tiempo de pulso (θ), en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm ²), para 4-X-2-nitrofenol 1.0 mM en CH ₃ CN + 0.1 M Et ₄ NBF ₄	73
Figura 16	(A) Variación del potencial de pico y (B) variación de la relación de corrientes de pico $i_{p_{Ic}} / i_{p_{Ia}}$ para 4-X-2-nitrofenoles (X = -H: 3a , -OCH ₃ : 3d , -CH ₃ : 3c , -CF ₃ : 3e y -CN: 3g) como una función del parámetro cinético λ [$\lambda = (C^*RT/F)(k^+ / v)$]	76

Figura

- Figura 17** Variación del logaritmo de k^+ de la primera etapa de protonación (\circ) y del valor de $\Delta E_{1/2}$ ($\Delta E_{1/2} = (E_{1/2})_X - (E_{1/2})_H$), obtenido a altas velocidades de barrido (\blacktriangle) con σ Hammett (σ_p para los datos de k^+ , σ_m para los valores de $E_{1/2}$). 78
- Figura 18** Voltamperograma cíclico de (A) Una solución de *o*-nitrofenol **3a** 1.0 mM en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M; (B) Una solución de **3a** 1.0 mM + un equivalente de hidróxido de tetraetilamonio en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M; (C) Una solución de *o*-nitrofenolato de tetraetilamonio 1.0 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), 81
- Figura 19** (I) Espectro de EPR del anión-radical del *o*-nitrofenol **3a**, a $-2.1 \text{ V vs Fc}^+/\text{Fc}$, en diferentes condiciones experimentales; (II) Estructura del anión-radical del *o*-nitrofenol **3a**, mostrando los contornos de densidad de espín, determinados con un nivel de cálculo B3LYP//6-31G(d,p). 83
- Figura 20** Voltamperogramas cíclicos obtenidos en $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1 \text{ M Et}_4\text{NBF}_4$ en un electrodo de carbon vítreo (0.07 cm^2) en la presencia de (A) una solución de 4-CF₃-nitrofenol (**3e**) 2.0 mM + 2 equivalentes de hidróxido de tetraetilamonio y (B) solución de 4-CN-2-nitrofenol (**3g**) 2.0 mM con 2 equivalentes de hidróxido de tetraetilamonio. v : 1 Vs^{-1} (—), 5 Vs^{-1} (- - -) y 10 Vs^{-1} (.....). 88
- Figura 21** Señal voltamperométrica para 1.0mM de *o*-nitrofenol **3a** en $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1 \text{ M Et}_4\text{NBF}_4$, a diferentes adiciones de CH_3OH , en electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$ para las adiciones: (a) $0.0 \mu\text{L}$ (b) $30.0 \mu\text{L}$ (c) $120.0 \mu\text{L}$ (d) $360.0 \mu\text{L}$ 93
- Figura 22** Variación del valor de (a_N/G) del anión-radical con (A) hidróxido tetrabutilamonio en metanol $\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{Met})}$ y hidróxido de tetrabutilamonio en agua $\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{ac})}$, $[\text{Base}] / \text{mM}$ y (B) H_2O y CH_3OH , $[\text{Disolv}] / \text{M}$ 95
- Figura 23** Señal voltamperométrica de *o*-nitrofenol **3a** 1.0 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, a diferentes adiciones de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen) 0.1 M, en electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$ 98
- Figura 24** Señal voltamperométrica de *o*-nitrofenol **3a** 1.0 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, a diferentes adiciones de ftalato de tetraetilamonio (TEAFtal) 0.1 M, con electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$ 101
- Figura 25** Señal voltamperométrica de *o*-nitrofenol **3a** 1.0 mM y *o*-nitrofenolato de tetraetilamonio 1.0 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, con electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$. 104
- Figura 26** Escala de acidez en acetonitrilo, teniendo en cuenta los valores de pK_a de fenol/fenolato, ftalico/ftalato y los valores de $\text{pK}_a^{\text{MeCN}}$ de los compuestos 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f**, *o*-nitrofenol **3a** y 4-NH₂-2-nitrofenool **3b** respectivamente. 106
- Figura 27** Variación de la i_p vs $v^{1/2}$ y $\log(i_p)$ vs $\log(v)$ para las ondas de reducción (señales I_c y II_c), $0.1 \text{ Vs}^{-1} \leq v \leq 9.0 \text{ Vs}^{-1}$. 107
- Figura 28** Reacción electroquímica y formación de par-iónico entre el dianión-radical y el ión Et_4N^+ . 109
- Figura 29** Mecanismo de acción de los agentes desacoplantes de la fosforilación oxidativa. 110

III. INDICE DE ABREVIATURAS

ADN	Acido desoxirribonucleico
Ag	Plata
Ar	Aromático
ATP	Adenosina trifosfato
Et ₄ NBF ₄	Tetrafluoroborato de tetraetilamino
Bu ₄ NBF ₄	Tetrafluoroborato de tetrabutilamonio
Bu ₄ NBF ₄ (AC)	Tetrafluoroborato de tetrabutilamino acuoso
Bu ₄ NBF ₄ (MET)	Tetrafluoroborato de tetrabutilamonio metanólico
Bu ₄ NOH	Hidróxido de tetrabutimamonio
Et ₄ NOH	Hidróxido de tetraetilamonio
-CH ₃	Grupo metilo
-C(O)CH ₃	Grupo acetil
-CN	Grupo nitrilo
-CF ₃	Grupo trifluorometil
-CHO	Grupo aldehido
CH ₃ CN	acetonitrilo
CD ₃ CN	Acetonitrilo deuterado
CH ₃ OH	metanol
CDP	Cronoamperometria de doble pulso
DISP1	Reacción de dismutación de primer orden.
DISP2	Reacción de dismutación de segundo orden
ECE	Mecanismo Electroquímico – Químico – Electroquímico.
EC-EPR	Electroquímica acoplada a EPR
EPR	Espectroscopia de Resonancia Paramagnética Electrónica
E _{1/2}	Potencial de media onda
E _{pa}	Potencial de pico anódico.
E _{pc}	Potencial de pico catódico.
ESC	Electrodo saturado de calomel.
ΔE _p	Diferencia de los potenciales de pico
Fc ⁺ /Fc	Par rédox ferrocinio /ferroceno
FenH	Fenol
[Fen] ⁻	Fenolato
FtalH ₂	Ácido ftalico
[FtalH] ⁻	Monohidrógeno ftalato
[Ftal] ⁻	Ftalato
g	Gramos.
G	Gauss
-H	Hidrógeno
HFCC	Constante de acoplamiento hiperfino
<i>in situ</i>	Locación latina que significa en el lugar, utilizado para designar pruebas o determinaciones que se realizan en el lugar donde se lleva a cabo el fenómeno a estudiar
I _{pa} /I _{pc}	Relación de las corrientes de pico anódico y catódico
I _{pa}	Corriente de pico anódico.
I _{pc}	Corriente de pico catódico.
k ₁	Constante directa
k ₋₁	Constante inversa
k ⁰	Constante estándar de cinética heterogénea
k ⁺	Constante de la primera etapa de protonación
Me	metilo
mVs ⁻¹	Milivoltios por segundo

mL	Mililitros.
<i>m</i> -	Posición <i>meta</i> a un sustituyente en el anillo bencénico
mV	Milivoltios.
-NH ₂	Grupo amino
-NHC(O)CH ₃	Grupo acetanilida
NF	nitrofenol
2-NF	<i>o</i> -nitrofenol
[2-NF] ⁻	<i>o</i> -nitrofenolato
-O ⁻	Grupo fenoxi
OMe	Metoxi
-OCH ₃	Grupo metoxi
-OH	Grupo hidroxil
<i>o</i> -	Posición <i>orto</i> a un sustituyente en el anillo bencénico
pK _a	Menos logaritmo de la constante de acidez
Pt	Platinog
<i>p</i> -	Posición <i>para</i> a un sustituyente en el anillo bencénico
TEAFen	Fenolato de tetraetilamonio
TEAFtal	Ftalato de tetraetilamonio
V	Voltios.
<i>v</i> ^{1/2}	Raiz cuadrada de la velocidad de barrido
VC	Voltamperograma Cíclico.
<i>v</i>	Velocidad de barrido de potencial.
Vs ⁻¹	Voltios por segundo.
μA	Microamperios
μL	Microlitros
φ	Anillo aromático
ρ _π	Constante de sensibilidad de la reacción al efecto de los sustituyentes.
σ _p	Constante σ de Hammett de sustituyentes en posición <i>para</i> .
σ _m	Constante σ de Hammett de sustituyentes en posición <i>meta</i> .
(-X)	Grupo sustituyente

IV. RESUMEN

En este trabajo de investigación, se realizó un estudio de los efectos de asociación y transferencia de protón en la reducción electroquímica en acetonitrilo, de compuestos nitroaromáticos. Se estudiaron tres series de compuestos nitroaromáticos en donde se observó que el comportamiento voltamperométrico típico en medio aprótico de estos compuestos orgánicos se ve afectado por su estructura y por la naturaleza del medio. Primero se investigaron compuestos nitroaromáticos con sustituyentes en la posición *meta*- al grupo nitro, los *m*-X-nitrobenzenos ($X = -H, -NH_2, -OCH_3, -CH_3, -C(O)CH_3, -CF_3, -CN$). Para el primer proceso de reducción (onda I_c), se determinó el valor de la constante de velocidad estándar de transferencia de carga heterogénea (k^0). Los valores de (k^0) determinados, están en el orden de 0.1 a 0.05 $cm\ s^{-1}$, compatibles con procesos de transferencia de carga cuasi-reversibles a las velocidades empleadas. El estudio de este parámetro en los *m*-nitrobenzenos no permitió saber cual es la velocidad del proceso de transferencia heterogénea cuando contienen un donador de protón en su estructura, debido a que la cinética de transferencia electrónica, es determinada por la velocidad de protonación (k_1^+) del anión-radical eletrogenado. Experimentos de EC-EPR, permitieron detectar al anión-radical $(X-\phi)NO_2^{\bullet-}$, en un valor de potencial cercano al valor de E_{pIc} para el sistema $(X-\phi)NO_2$ y determinar las diferentes constantes de acoplamiento de espín electrónico (HFCC). De los espectros obtenidos para estos compuestos se calcularon cinco (HFCC), una de las cuales correspondió al acoplamiento del electrón desapareado con el núcleo del átomo de nitrógeno del grupo nitro (a_N/G). Además se evidenció una relación directa entre el parámetro sigma de Hammett (σ_m) con (a_N/G) y $\Delta E_{1/2}$. La constante de acoplamiento de espín electrónico a_N/G demostró tener un valor más alto que las constantes de acoplamiento de protón, confirmando que el electrón en el anión-radical se localiza en mayor proporción sobre el nitrógeno del grupo nitro.

Posteriormente, se estudió una serie de nitrocompuestos en donde se introdujeron sustituyentes en la posición *orto*- al grupo nitro, los *o*-X-nitrobenzenos ($X = -H, -NH_2,$

$-\text{CH}_3$, $-\text{CHO}$ $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$), los cuales poseen un hidrógeno unido a nitrógeno o a carbono. Se encontró que el valor del potencial redox, es muy sensible a cualquier cambio en el ambiente químico de la especie electroactiva, en este caso, por el efecto de asociaciones intramoleculares por puente de hidrógeno, en donde en el primer proceso de reducción, la energética no sólo se modificó por el efecto del sustituyente, sino también por la presencia de la asociación intramolecular. Por ejemplo, para la *o*-nitroacetanilida ($\sigma_p = 0$, $E_{1/2} = -1.34 \text{ V}$) y el *o*-nitrobenzaldehído ($\sigma_p = 0.42$, $E_{1/2} = -1.29 \text{ V}$) el valor de $E_{1/2}$ se encontró desplazado hacia valores menos negativos con respecto al nitrobenzeno ($E_{1/2} = -1.52 \text{ V}$) a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$. Del estudio de estos dos compuestos se evidenciaron los efectos asociados con la interacción del hidrógeno de los grupos acetanilido ($-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$) y aldehído ($-\text{CHO}$), con uno de los oxígenos del grupo nitro. Se encontró que en el anión-radical del *o*-nitrobenzaldehído el grupo $-\text{NO}_2$ se acomoda fuera del plano del anillo aromático ocasionando una pérdida de resonancia en el sistema aromático. La rotación de dicho grupo nitro en este compuesto, se relacionó con la asociación entre los dos grupos ($-\text{NO}_2$ y $-\text{CHO}$) formando un puente de hidrógeno débil. En el caso de *o*-nitroanilina ($\sigma_p = -0.66$) y *o*-nitrotolueno ($\sigma_p = -0.17$), se descartó la asociación intramolecular y sólo se observó el efecto electrónico y estérico de los sustituyentes $-\text{NH}_2$ y $-\text{CH}_3$.

Finalmente se estudió una serie de 4-X-2-nitrofenoles ($X = -\text{H}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$), y detectándose dos ondas de reducción (I_c y II_c). La primera se asoció con la formación de la hidroxilamina correspondiente vía un mecanismo de autoprotonación. El análisis de ésta onda demostró que hay diferencias en la secuencia de reducción para cada 4-X-2-nitrofenol, siendo el valor de $E_{1/2}$ determinado por el efecto inductivo del sustituyente en C_4 , de acuerdo a la relación Hammett-Zuman $\Delta E_{1/2} = 0.405\sigma_m - 0.003$ ($r^2 = 0.9822$). Mientras que la cinética de transferencia electrónica, fue determinada por la velocidad de protonación (k_1^+) del anión-radical eletrogenerado, directamente relacionada con el efecto del sustituyente en posición *para* con respecto al grupo $-\text{OH}$, $\log k_1^+ = 1.207\sigma_p - 0.227$ ($r^2 = 0.9741$). En el estudio por EC-EPR de los 4-X-2-nitrofenoles no se detectó ninguna señal a nivel del potencial del pico I_c , pero se observó una señal intensa de EPR generada en el pico II_c . Los valores de HFCC's revelaron

diferencias en la naturaleza química de la especie radical detectada. Los sustituyentes electroattractores indujeron la formación de dianiones-radical y los electrodonadores promovieron la formación de aniones-radical, a través de la protonación del dianión-radical por moléculas de acetonitrilo. Con adiciones de metanol, el comportamiento voltamperométrico del pico I_c del *o*-nitrofenol, mostró que los cambios de acidez a nivel interfacial provocados por el metanol, revelan el fenómeno de protonación combinado con posibles procesos de asociación. Para el anión-radical electrogenerado a partir de la especie aniónica del *o*-nitrofenol, la presencia de metanol ocasiona un aumento en el valor de a_N / G y una mayor multiplicidad de las señales espectrales, debidas a un probable aumento del número de constantes de acoplamiento de protón, mostrando que el aditivo ácido tiene un efecto directo sobre la distribución de densidad de espín electrónico en la estructura del $HO(X-\phi)NO_2^{\bullet-}$. Estos resultados comprobaron que los procesos asociativos del metanol con $HO(X-\phi)NO_2^{\bullet-}$ efectivamente ocurren.

Mediante la adición de sales como el fenolato de tetraetilamonio TEAFen y el ftalato de tetraetilamonio TEAFtalH, se observó que para los compuestos 4-X-2-nitrofenoles, el efecto del sustituyente, la presencia del grupo OH y el disolvente son factores importantes en el comportamiento electroquímico y en los procesos de asociación. De esta manera se pudo establecer que en acetonitrilo, los cationes del electrolito y el dianión-radical de los compuestos 4-X-2-nitrofenoles, pueden interactuar originando procesos de asociación por par-iónico en las cercanías del electrodo (onda S_c). Esta posibilidad de asociación resultó interesante, puesto que implicó la estabilización del dianión-radical electrogenerado durante el segundo proceso de reducción. Al respecto en el caso de los compuestos nitroaromáticos y en particular nitrofenoles a la fecha en la literatura nada se ha comentado sobre la formación de pares-iónicos en compuestos 4-X-2-nitrofenoles en acetonitrilo. Probablemente por la dificultad que existe para estudiar este tipo de interacciones en respuestas voltamperométricas irreversibles.

V. ABSTRACT

The present work reports research on the association effects by hydrogen bond and proton transfer on the electrochemical reduction of nitroaromatic compounds in acetonitrile. Three series of nitroaromatic compounds in different chemical environments were investigated. It was observed that the typical voltammetric behavior of these organic compounds in aprotic media is affected by their structure as well as by the nature of the medium. First, nitroaromatic compounds with substituents at the *meta*-position to the nitro group (*m*-X-nitrobenzenes) were investigated. For the first reduction process (wave I_c), the value of the standard rate constant for charge transfer (k^0) was determined. The values of (k^0) determined are on the order of 0.1 to 0.05 cm s⁻¹, consistent with quasi-reversible charge transfer processes at the scan potential rates employed. However, the study of this parameter in the *m*-nitrobenzene did not allow the determination of the heterogeneous transfer process rate when a donor proton is present in the structure, because the electron transfer kinetics is determined by the proton transfer rate (k_1^+) of the electrogenerated anion-radical. EC-ESR experiments revealed the presence of the (X-φ)NO₂^{•-} anion radical at a potential value near the value of E_{pI_c} for the (X-φ)NO₂ system, and allow us to identify different spin coupling electronic HFCC's constants. From the spectra obtained for these compounds, five HFCC's were calculated, one of which corresponds to the coupling of a unpaired electron with the nucleus of the nitrogen atom of the nitro group ($a_{N/G}$). A direct relationship was also found of the Hammett sigma σ_m constant with $a_{N/G}$ and $\Delta E_{1/2}$. $a_{N/G}$ showed a higher value than the proton coupling constants, confirming that for the most part, the electron is localized on the nitrogen belonging to the nitro group.

Furthermore, a series of nitrocompounds containing substituents at the *ortho*-position to the nitro group, *o*-X-nitrobenzenes (-X = -H, -CH₃, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -CHO) were studied. These substituents have a hydrogen bonded to a nitrogen or a carbon atom. The value of the redox potential was found to be very sensitive to any change in the chemical environment of the electroactive species. This is due to the effect of intramolecular associations from the hydrogen bond, where in the first reduction process,

its energy was not only altered by the effect of the substituent, but also by the presence of the intramolecular association. For example, for *o*-nitroacetanilide ($\sigma_p = 0$, $E_{1/2} = -1.34$ V) and *o*-nitrobenzaldehyde ($\sigma_p = 0.42$, $E_{1/2} = -1.29$ V), their $E_{1/2}$ was shifted to less negative values with respect to the nitrobenzene ($E_{1/2} = -1.52$ V) at $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$. From the study of these two compounds, the effects associated with the interaction of the hydrogen atom from acetanilide $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ and aldehyde $-\text{CHO}$ groups, with one oxygen of the nitro group were shown. It was found that in the radical anion of *o*-nitrobenzaldehyde, the $-\text{NO}_2$ group lays outside the plane of the aromatic ring causing a loss of resonance in the system. The rotation of the nitro group in this compound is related to the interaction of these two groups ($-\text{NO}_2$ and $-\text{CHO}$) to form a hydrogen bond. In the case of *o*-nitroaniline ($\sigma_p = -0.66$) and *o*-nitrotoluene ($\sigma_p = -0.17$), an intramolecular association was discarded, and only the electronic and steric effects of $-\text{NH}_2$ and $-\text{CH}_3$ substituents were observed.

Finally, a series of 4-X-2-nitrophenols ($-\text{X} = -\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CHO}$) were investigated, where two reduction waves (I_c and II_c) were detected. The first one was associated with the formation of the hydroxylamine via a self-protonation mechanism. The analysis of the I_c wave demonstrated that there are differences in the reduction sequence for each 4-X-2-nitrophenol, the value of $E_{1/2}$ being determined by the inductive effect of the substituent at the C_4 position, according to the Hammett-Zuman relationship $\Delta E_{1/2} = 0.405\sigma_m - 0.003$, ($r^2 = 0.9822$). Whereas the electron transfer kinetics was determined by the protonation rate (k_1^+) of the electrogenerated anion radical, directly related to the effect of the *para*-substituent, $\log k_1^+ = 1.207\sigma_p - 0.227$, ($r^2 = 0.9741$). The EC-ESR study of the 4-X-2-nitrophenols was not able to detect any signal at the I_c potential peak, but there was a strong ESR signal which was generated at the II_c peak. The HFCC's values revealed differences in the chemical nature of the radical species. The electrowithdrawing substituents induced the formation of radical dianions, while the electroreleasing substituents gave rise to the formation of radical anions, via the protonation of the radical dianion by acetonitrile. With additions of methanol, i.e., a hydrogen bond donor, the voltammetric behavior of peak II_c , from *o*-nitrophenol, showed that the changes in acidity at the interfacial level caused by methanol, reveal the protonation process combined with possible association processes. For the nitro radical anion electrogenerated

from the anionic species of *o*-nitrophenol, the presence of methanol causes an increase in the value of a_N/G and a greater multiplicity of the spectral signals due to an increase in the number of proton coupling constants, showing that the added acid has a direct effect on the distribution of the electronic spin density of $\text{HO}(X-\phi)\text{NO}_2^{\bullet-}$. These results confirmed that the associative processes between methanol and $\text{HO}(X-\phi)\text{NO}_2^{\bullet-}$ actually occur.

By adding salts such as TEAFen and TEAFtalH, it was found that for 4-X-2-nitrophenol compounds, the substituent effect, the presence of the OH group, and the nature of the solvent are important factors in their electrochemical behavior and in their association processes. In this manner, it was possible to establish that the acetonitrile allows interactions between the dianion radical and the cations of the electrolyte, creating ion-pair association processes in the vicinity of the electrode. This association is interesting, since it involves stabilizing the electrogenerated dianion radical during the second reduction process. Nothing has been commented in the literature regarding ion-pair association processes in the case of nitroaromatic compounds, and, in particular for nitrophenols. This is probably due to the difficulty of studying such interactions in irreversible voltammetric responses.

VI. PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN

Los resultados experimentales de este trabajo de investigación se publicaron en los siguientes foros.

Congresos Nacionales

XX Congreso de la Sociedad Mexicana de Electroquímica. Presentación oral, “Estudio Electroquímico del efecto del puente de hidrógeno o la protonación en la reducción de nitrofenoles”. Morelos, Cuernavaca. Mayo 2005.

Congresos Internacionales

XII Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Electroquímica. Presentación oral, “Estudio del efecto del puente de hidrogeno en la reducción electroquímica de nitrofenoles sustituidos”. La Plata, Republica de Argentina. Abril 2006

210th Meeting of The Electrochemical Society. XXI Congreso de la Sociedad Mexicana de Electroquímica. Presentación oral, “Substituent effects on the stability of radical dianion of 4-R-2-nitrophenols. Electrochemical and ESR study”. Cancún, México. Octubre 2006

Publicaciones Internacionales

Analysis of the Substituent Effect on the Reactivity Modulation during Self-Protonation Processes in 2-Nitrophenols

Jimmy Alexander Morales-Morales, Carlos Frontana, Martha Aguilar-Martínez, José Antonio Bautista-Martínez, Felipe J. González, Ignacio González.

J. Phys. Chem. A 111 37 (2007) 8993

Substituent Effects on the Stability of Radical Dianion of 4-R-2-Nitrophenols. Electrochemical and ESR Study.

Jimmy A. Morales, Carlos E. Frontana, Alejandro Solano Peralta, Jose Antonio A. Bautista Martinez, Gabriel Eduardo Cuevas Gonzalez-Bravo, Ignacio Gonzalez-Martinez and Martha Aguilar-Martinez

ECS Trans. 3 29 (2007) 147

INTRODUCCIÓN

Introducción

Se ha informado que la actividad biológica de los compuestos nitroaromáticos, en la mayoría de los casos, se debe a la presencia del grupo nitro ($-\text{NO}_2$) en su estructura y fundamentalmente a sus derivados electrogenerados principalmente aniones-radicales, cuya estabilidad depende en gran medida de las propiedades redox y ácido-base de los nitrocompuestos, así como de la naturaleza del medio de reacción. Una de las posibles rutas de acción de los nitrocompuestos en los sistemas biológicos es la interacción del anión radical nitro con las cadenas de DNA de los organismos anaerobios, oxidándolos y liberando fosfato de timidina, causando desestabilización y daño a la doble hélice del DNA. Las técnicas electroquímicas han sido usadas en el estudio del comportamiento electroquímico de compuestos nitroaromáticos, las cuales hicieron evidente la formación del anión-radical en medio aprótico. Se ha informado que los productos de reducción de los nitrocompuestos son complejos, puesto que el grupo nitro es capaz de aceptar hasta seis electrones para su completa reducción a la amina correspondiente. En medio aprótico usando la técnica de voltamperometría cíclica, el comportamiento electroquímico típico de los nitrocompuestos muestra dos picos de reducción correspondientes ($\phi-\text{NO}_2/\phi-\text{NO}_2^{\bullet-}$) para el primer pico reversible y ($\phi-\text{NO}_2^{\bullet-}/\phi-\text{NHOH}$) para el segundo pico el cual es irreversible ya que comprende un proceso de reducción multielectrónico acompañado de reacciones de transferencia de protón.

Cuando hay hidrógenos ácidos en la estructura del nitrocompuesto, se dan complicaciones en las reacciones electroquímicas correspondientes a la primera onda, debidas a la presencia de reacciones de autoprotonación, como es el caso del *o*-nitrofenol en medio de DMF o DMSO. En donde se encontró que su mecanismo de reducción depende de la acidez del protón fenólico. En este tipo de compuestos las reacciones de autoprotonación provocan la desestabilización del anión-radical electrogenerado $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{NO}_2^{\bullet-}$, y por lo tanto, el primer proceso de reducción procede como una transferencia multielectrónica. Debido a este hecho, en acetonitrilo MeCN, aparentemente ha sido imposible estudiar las propiedades estructurales del anión radical del *o*-nitrofenol.

Una alternativa interesante para estabilizar el anión radical nitro, es modificando la acidez de los hidrógenos ácidos en la molécula. En el caso de 2-nitrofenoles sustituidos; esto puede lograrse modificando la naturaleza química del grupo sustituyente, el cual puede adicionar o atraer densidad electrónica al grupo $-OH$; el efecto del sustituyente cambia la acidez del hidrógeno del de la molécula de una manera similar como ha sido estudiado en α -quinonas, modificando la secuencia de reducción, lo cual sería particularmente importante para estabilizar una estructura de anión radical.

Aunque ha habido un reciente interés en el estudio de la reactividad de nitrocompuestos, el efecto del sustituyente sobre la reactividad química de tales compuestos ha sido escasamente considerado y el número de trabajos desarrollados en el estudio de la influencia de la estructura química sobre los parámetros cinéticos del proceso de transferencia electrónica es también muy pequeño. Por lo tanto, es importante analizar los efectos electrónicos de un sustituyente dado, con la finalidad de alcanzar más información sobre cuales parámetros pueden determinar la reactividad química del grupo nitro, en compuestos nitroaromáticos que experimentan procesos de autoprotónación.

Consecuentemente en el presente trabajo, la química redox de diferentes nitrocompuestos se ha enfocado en comprender cómo los productos de reducción pueden ser estabilizados por asociaciones intra e intermoleculares o cómo ellos pueden reaccionar a través de diferentes mecanismos de transferencia de protón, ya que este estudio resultaría una valiosa información para predecir la reactividad química del grupo nitro y evitar la desestabilización de intermediarios aniones-radical responsables de la actividad biológica de los nitrocompuestos.

En este trabajo de investigación, se estudiaron tres series de compuestos nitroaromáticos en acetonitrilo. Inicialmente, se estudió el comportamiento electroquímico de compuestos *m*-X-nitrobenzenos con sustituyentes ($-X$) en la posición *meta* al grupo nitro, con la finalidad de determinar la velocidad de transferencia electrónica (k^0) de compuestos nitroaromáticos, sin la influencia de procesos de autoprotónación y obtener información útil que sirva como el punto de partida hacia las complicaciones o

modificaciones que sufre el proceso de reducción por efectos de asociación intra e intermoleculares y de transferencia de protón. Experimentos de EC-EPR, permitieron detectar una relación directa entre el parámetro sigma de Hammett (σ_m) con (a_N/G) y $\Delta E_{1/2}$. Posteriormente se procedió a estudiar el comportamiento electroquímico de de compuestos *o*-X-nitrobenzenos conteniendo grupos funcionales (-X) en posición *orto*- al grupo nitro, en donde estos sustituyentes pueden actuar como posibles donadores de puente de hidrógeno según se ha informado previamente. En este caso se encontró que las interacciones de puente de hidrógeno intramolecular afectaron las propiedades electroquímicas del compuesto nitroaromático, fundamentalmente en el primer proceso de reducción, causando que en los casos de la *o*-nitroacetanilida y del *o*-nitrofenol la onda I_c se desplace a valores de potencial de reducción menos negativos con respecto al nitrobenzeno. Esto da evidencia que el puente de hidrógeno es un factor estabilizador del anión-radical nitro.

Como se mencionó anteriormente, la presencia de hidrógenos ácidos en la molécula de un nitrocompuesto es la causa de un proceso multielectrónico, en donde la estabilidad del anión radical es fuertemente afectada por la transferencia de protón. Por esta razón en este trabajo se abordó el estudio de 4-X-2-nitrofenoles en donde el efecto electrónico de los sustituyentes (-X), modificará la acidez del protón fenólico con la intención de estabilizar al anión-radical nitro. De los resultados en los estudios voltamperométricos y los experimentos de electroquímica acoplados a la técnica de espectroscopia de resonancia paramagnética de EC-EPR *in situ*, de estos compuestos se observaron dos ondas de reducción indicando que para la primera onda el efecto del sustituyente afecta tanto el valor de $E_{1/2}$ de acuerdo a la relación Hammett-Zuman $\Delta E_{1/2} = 0.405\sigma_m - 0.003$, ($r^2 = 0.9822$) como a la cinética de transferencia electrónica, determinada por la velocidad de protonación (k_1^+) del anión-radical eletrogenerado, de acuerdo a la relación Hammett-Zuman $\log k_1^+ = 1.207\sigma_p - 0.227$, ($r^2 = 0.9741$). A valores de potencial cercanos al primer pico de reducción no se registró alguna señal de EPR, indicando la altísima inestabilidad de las especies radical en solución. Además del estudio de la onda I_c , se emprendió el del proceso de reducción de la onda II_c , en donde con la ayuda de la técnica de EC-EPR *in situ*, se encontró que los grupos electroattractores inducen la formación de una estructura anión-

radical, en tanto que los sustituyentes electrodonadores promovieron la formación de un dianión-radical. Los procesos de protonación en la onda I_c , se lograron inhibir por medio de la adición de bases como fenolato de tetraetilamonio TEAFen ($pK_a^{MeCN} = 26.5$). Se analizó el efecto de la presencia del ftalato de tetraetilamonio TEAFtalH ($pK_a^{MeCN} = 14.3$) encontrándose que debido al pobre carácter básico de éste no puede desprotonar al 4-X-2-nitrofenol en el pico I_c . Sin embargo, en la onda II_c , se encontró que pueden estar ocurriendo procesos de asociación intermolecular, que estabilizan alguno de los productos del segundo proceso de reducción, como se observó en el compuesto 4-acetil-2-nitrofenol. Además, se propuso que en acetonitrilo posiblemente ocurre una mayor interacción entre el dianión radical electrogenerado en la onda II_c , y cationes del electrolito permitiendo la formación de un par-iónico débil.

Ya que al anión-radical nitro se le ha considerado el responsable de las diferentes actividades biológicas citotóxicas de los compuestos nitroaromáticos, en este trabajo se ha intentado aportar una mayor comprensión acerca de los factores que lo afectan. Estos resultados se espera sean útiles en aquellos trabajos en donde se busque comprender a mayor profundidad la participación del anión radical nitro en ciertos procesos bioquímicos por ej. la fosforilación oxidativa y en el diseño de nuevos fármacos los cuales sean más selectivos y con mayor efectividad en su modo de acción.

1. ANTECEDENTES

1. Antecedentes

El presente capítulo se ha estructurado de tal manera que permita adquirir las bases de cómo la reducción del grupo nitro en compuestos nitroaromáticos entra en el tema de la actividad biológica, como una consecuencia de la participación de especies radicales intermediarias. Además en esta sección se hace una revisión del estado del arte en los estudios de reducción electroquímica de los compuestos nitroaromáticos, así como una introducción al estudio espectroelectroquímico EPR *in situ* en medio no acuoso.

1.1. Actividad biológica de compuestos nitroaromáticos

La actividad biológica de la mayoría de los compuestos nitroaromáticos se explica por la presencia del grupo nitro en su estructura molecular [1-9]. La incorporación de un grupo nitro en moléculas de uso terapéutico se debe principalmente a su fácil reducción en presencia de diferentes sistemas enzimáticos (reductasas dependientes de flavina, citocromo P₄₅₀). Los derivados nitroaromáticos han sido extensamente usados en el tratamiento de infecciones anaerobias y en la actualidad se sigue investigando su uso potencial en el tratamiento de algunos tipos de cáncer actuando como citotoxinas específicas y marcadores para regiones hipóxicas en tumores [10].

En la figura 1 se ejemplifican algunas rutas relacionadas con la actividad biológica de los compuestos nitroaromáticos, donde la activación reductiva (proceso de reducción del grupo nitro que lo convierte en una forma activa) juega un papel fundamental. Algunos de los metabolitos indicados son reactivos y pueden enlazarse a varios componentes de la célula, incluyendo algunas macromoléculas [11].

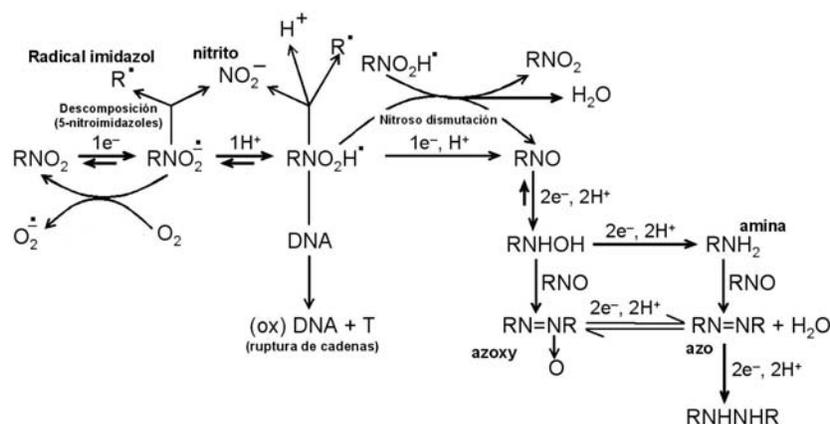


Figura 1. Activación reductiva de compuestos nitroaromáticos

Existen pruebas de que los metabolitos radicales, por ejemplo, los aniones-radical nitro, están involucrados en muchas de las aplicaciones comentadas arriba, sin embargo en algunos casos cómo en el tratamiento del cáncer falta un entendimiento detallado de los aspectos mecanísticos [12]. Sin embargo, existen evidencias de que ciertas propiedades electroquímicas de los nitrocompuestos pueden ser correlacionadas con los efectos farmacológicos de estos compuestos [13,14]. Para que se puedan diseñar drogas nitroaromáticas más efectivas, resulta importante y necesario tener un conocimiento detallado de la secuencia de reacciones de reducción del grupo nitro, en consecuencia la electroquímica juega un papel importante en este sentido.

Debido a las características mencionadas, el comportamiento electroquímico de los compuestos nitroaromáticos tiene una relevancia especial y es un área muy activa de investigación, en electroquímica orgánica. Existen muchos trabajos sobre dichas sustancias, desde el primer proceso de reducción de nitrobenzeno [15] hasta trabajos que describen el comportamiento de compuestos nitro en medios como el acuoso, no acuoso y mixto [16-20].

1.1.1. Actividad biológica de nitrofenoles

Los nitrofenoles son productos químicos sintéticos. Por lo general se les considera en

conjunto cuando se discuten sus propiedades y efectos perjudiciales. La mayor parte de ellos entran al medio ambiente durante su manufactura o procesamiento. Es probable que puedan formarse en el aire como resultado de la degradación de otros productos químicos. La mayor parte se deposita en el agua y el suelo, mientras una pequeña cantidad entra al aire. Se sabe muy poco de su destino en el aire. Sin embargo, tardan mucho tiempo en degradarse en la profundidad del suelo y en el agua subterránea. No se han encontrado en alimentos, aunque son productos de degradación de plaguicidas como el paratión y el fluoridifen. Además según la *Agency for Toxic Substances and Disease* (ATSDR), también se forman en el tubo de escape de los automóviles.

Los nitrofenoles técnicamente útiles (en la manufactura de tinturas, medicamentos, fungicidas, pigmentos, productos de caucho, sustancias para matar hongos y para oscurecer cuero), tienen su efecto tóxico sobre el proceso de producción de energía en la *fosforilación oxidativa*, figura 2.

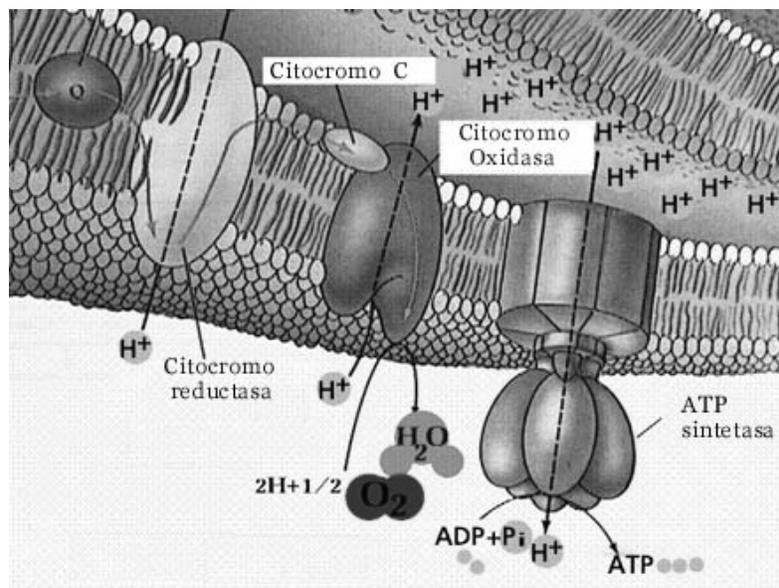


Figura 2. Fosforilación oxidativa,
Imagen desde: <http://www.forest.ula.ve/~rubenhg/respiracion/index.html>

El proceso de *fosforilación oxidativa*, es la principal fuente de adenosina trifosfato (ATP) en los organismos aeróbicos, en el cual la nicotinamida reducida y los flavonucleótidos son reoxidados usando oxígeno molecular. Esta oxidación está acoplada a

una serie de reacciones de transferencia de electrones, que lleva a una generación de ATP a partir de adenosina difosfato (ADP) y fosfato inorgánico. En células normales, éste es un mecanismo importante para el control fisiológico del equilibrio energético. Si las coenzimas (oxido-reductasas que con frecuencia contienen NAD, FAD, NADP, FAD, coenzima Q y que catalizan reacciones de óxido-reducción biológica), simplemente fueran directamente reoxidadas por oxígeno molecular en lugar de seguir una ruta de reacciones sucesivas de transferencia de electrones, la producción de moléculas de ATP sería nula. Las moléculas de ATP son el depósito más importante de energía químicamente útil en un organismo aeróbico y cualquier sustancia que pueda interferir con las reacciones de la fosforilación oxidativa, afectará la mayoría de las reacciones sintéticas y de degradación de estos organismos aeróbicos.

Los nitrofenoles son compuestos liposolubles y ácidos débiles. El mecanismo básico de su toxicidad es mediante la estimulación del metabolismo oxidativo en las mitocondrias celulares, interfiriendo con la oxidación de los carbohidratos (facilitando la transferencia de protones a través de la membrana lipídica artificial [21,22]). Los nitrofenoles pasan a través de la membrana interna mitocondrial, descargando así el gradiente de pH. En la matriz, a pH más bajo, el ácido débil se disocia y la forma disociada pasa la membrana interna, destruyendo el potencial de membrana. Este proceso se puede repetir, de modo que una cantidad pequeña del agente desacoplante puede catalizar el paso de una cantidad enorme de protones y hacer un corto circuito en la cadena respiratoria. En consecuencia estos compuestos actúan como transporte para protones [21] y en algunos casos para cationes [22] formando especies complejas eléctricamente neutras. Además tienen la capacidad de formar puentes de hidrógeno intra e intermoleculares y es posible que puedan intercambiar protones con los componentes de la membrana formando complejos enlazados por puente de hidrógeno.

La capacidad de formar puentes de hidrógeno intra e intermoleculares de los nitrofenoles es una característica general de aquellas moléculas orgánicas que poseen en su estructura grupos sustituyentes donadores de protón, como ocurre en las α -hidroxiquinonas, en donde se ha encontrado que el puente de hidrógeno intramolecular permite estabilizar a

los aniones-radical obtenidos del primer paso de reducción, haciendo que los potenciales de reducción disminuyan con respecto al de moléculas que no lo tienen.[23-25].

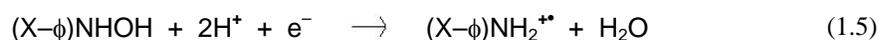
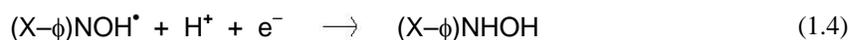
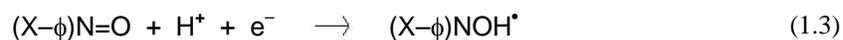
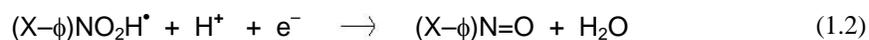
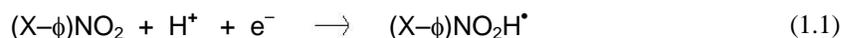
Debido a lo anterior, la estabilización por puente de hidrógeno de especies intermedias del tipo anión-radical, generadas en la reducción del grupo nitro, también puede jugar una parte muy importante en la actividad biológica de los nitrofenoles.

1.2. Electroquímica de compuestos nitroaromáticos

La reducción electroquímica del grupo nitro depende de las condiciones del medio de reacción.

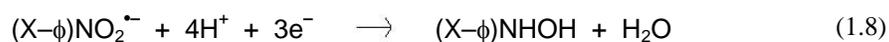
Controlando adecuadamente las condiciones es posible convertir a los compuestos nitroaromáticos en una amplia variedad de productos. El nitrobenzeno, puede ser convertido a fenilhidroxilamina, *p*-aminofenol, anilina, azoxibenceno, azobenceno o hidrazobenceno, dependiendo de las condiciones experimentales. En los nitrobenzenos sustituidos se ha observado que el mecanismo de reducción está fuertemente influenciado por las propiedades electrónicas, estéricas y ácido-base de los sustituyentes, así como por la naturaleza del medio electrolítico.

El mecanismo de reducción del grupo nitro, en una variedad de estructuras nitroaromáticas es el mismo (Ecs.1.1 - 1.6, donde $\phi = C_4H_4$)



Por simplicidad las ecuaciones 1.1 a 1.5 se muestran de manera concertadas

En el caso de las *o*-nitroanilinas sustituidas 1 mM, en medio acuoso usando electrodo de mercurio (Hg) y buffer de fosfatos a pH 7, este es un proceso complejo que por medio de la voltamperometría cíclica puede describirse por dos ondas de reducción (dos etapas), inicialmente por una etapa irreversible de 4 electrones a hidroxilamina (Ecs. 1.1 - 1.4), la que en medio ácido se reduce hasta la amina o la sal de amonio (Ecs. 1.5 - 1.6). En medio aprótico (dimetilformamida (DMF) + 0.1 M perclorato de tetrabutilamonio (TBAP y electrodo auxiliar: Ag/AgCl) se observa un cambio en el mecanismo debido a que el anión-radical nitro formado (Ec. 1.7), es perfectamente estable en la escala de tiempo del experimento de voltamperometría cíclica y se observa un sistema reversible seguido por una segunda onda irreversible más intensa (Ec. 1.8). Algunas veces es posible también observar un sistema reversible, relacionado con un segundo electrón recibido por el anión-radical nitro. La estabilidad del anión-radical nitro electrogenerado en medio aprótico permite estudiar alguna reacción química subsiguiente que pudiera desestabilizarlo [27-29].



En sistemas mixtos acuoso-orgánico se ha encontrado un comportamiento intermedio, con disminución de la corriente y del potencial de la primera onda en relación al proceso en medio acuoso. La reversibilidad del sistema $(X-\phi)NO_2/(X-\phi)NO_2^{\bullet-}$ aumenta con la adición de disolventes orgánicos [27,28]. La mayor parte del estudio del mecanismo de reducción electroquímica de los compuestos nitroaromáticos ha involucrado el uso de soluciones acuosas conteniendo codisolventes orgánicos para ayudar a la disolución de los compuestos orgánicos relativamente insolubles [16,17,29]. Asimismo, se ha intentado elucidar el mecanismo de reducción correlacionando cambios en el comportamiento electroquímico del sistema con cambios en el pH [30,31]. También, se han llevado a cabo estudios en disolventes no acuosos con la adición de fuentes de protones de variada acidez encontrando que la reducción de estos compuestos es también en gran medida dependiente de la naturaleza del medio de reacción [32].

Algunos autores han informado correlaciones entre afinidades electrónicas (variación

de energía que tiene lugar cuando un átomo en estado gaseoso adquiere un electrón) y potenciales de reducción, obtenidos por técnicas electroquímicas, para compuestos nitroaromáticos [33].

Existe una gran variedad de compuestos nitroaromáticos que poseen en su estructura grupos funcionales donadores de protones. Esto hace que el mecanismo de reducción sea modificado y más complicado debido a una transferencia del protón seguida de la transferencia del electrón. Como consecuencia la estabilidad del primer intermediario radical electrogenerado se ve directamente afectada por las reacciones de protonación.

Un cierto número de artículos han sido publicados mostrando que la reducción electroquímica de los nitroaromáticos es de naturaleza multielectrónica, involucrando una serie de intermediarios del tipo anión-radical, los cuales presentan un carácter básico y una gran reactividad hacia donadores de protones presentes en el medio de reacción, con el disolvente, o aún más con los protones presentes en la molécula por medio de reacciones de autoprotónación [34]. El comportamiento redox de los nitroaromáticos está estrechamente relacionado con sus propiedades ácido-base de los aniones-radical, cuya fuerza depende de su estructura y del nivel de acidez de la disolución. De aquí resulta muy importante estudiar la influencia del pH del medio de reacción. Esta influencia ha sido estudiada en soluciones acuosas amortiguadas, logrando establecer muy bien, en este disolvente la preparación y control del pH de la solución amortiguada [35].

Recientemente, se ha estudiado la reducción electroquímica de nitro compuestos teniendo grupos donadores de protón, en diferentes medios, con nivel de acidez controlada por amortiguadores homogéneos en donde se pudo alcanzar una completa inhibición de la reacción de autoprotónación encontrándose que ambos, la estequiometría del proceso de electro-reducción y los requerimientos energéticos para su realización, pueden de este modo ser modificados [36]. Esto da lugar a que se pueda tener control de las reacciones de autoprotónación y asimismo podría modificarse la influencia del puente de hidrógeno intramolecular.

1.2.1. Efectos de los sustituyentes en la electroquímica de compuestos nitroaromáticos

Ecuación de Hammett:

Cuando se realizan estudios del efecto de los sustituyentes, generalmente se utiliza la ecuación de Hammett (Ec. 1.9).

$$\text{Log} \left(\frac{K_a^{X-C_6H_4COOH}}{K_a^{C_6H_5COOH}} \right) = \sigma_x \rho_\pi \quad (1.9)$$

En donde $K_a^{X-C_6H_4COOH}$ y $K_a^{C_6H_5COOH}$ son las constantes de acidez, respectivamente, del ácido benzoico sustituido con un sustituyente X y del ácido benzoico. σ es la constante del sustituyente y es una medida del efecto de éste sobre la acidez del ácido benzoico. Un átomo de hidrógeno tiene un valor de σ igual a cero. Los sustituyentes que provocan un aumento en la acidez del ácido benzoico tienen valores positivos ($\sigma > 0$). Por el contrario, los sustituyentes que disminuyen la acidez del ácido benzoico tienen valores negativos ($\sigma < 0$). Es conveniente mencionar que la constante σ_x contiene las contribuciones de los efectos polares y de resonancia y se le correlaciona con alguna propiedad fisicoquímica del sistema a estudiar, cuya magnitud depende de la densidad electrónica. ρ_π es una medida del efecto electrónico y depende del tipo y posición del sustituyente, pero es independiente del grupo electroactivo, de la reacción involucrada y de las condiciones de reacción. El subíndice x en σ_x , se refiere al efecto del sustituyente cuando éste se encuentra en la posición x, del anillo aromático.

La constante de proporcionalidad (ρ_π) constituye una medida de la sensibilidad de una reacción particular respecto a un cambio del sustituyente. Se conoce como la constante de la reacción, y se define ($\rho_\pi = 1$), para la ionización de los ácidos benzoicos. El valor de ρ_π depende del tipo del grupo electroactivo, de la composición del medio electrolítico y de la temperatura, pero es independiente de la clase y posición de los sustituyentes.

La ecuación de Hammett (Ec. 1.9) es una de las llamadas relaciones lineales de energía libre, porque expresa una relación lineal entre la variación de la energía libre (ΔG°) de un sistema de referencia, sin sustituir, con respecto a otro sustituido.

Ecuación Hammett-Zuman

Para las reacciones electroquímicas Zuman aplicó el formulismo Hammett para establecer la relación entre los potenciales de media onda ($E_{1/2}$) y el efecto del sustituyente empleando el valor de (σ_x) correspondiente (Ec. 1.10). En general, ambas cantidades pueden estar relacionadas cuando un exceso de energía libre es expresada por comparación del valor $E_{1/2}$ con el obtenido para el compuesto sin sustituir. Por lo tanto es establecida una relación entre $E_{1/2}$ y σ_x de la forma:

$$\Delta E_{1/2} = \rho_\pi \sigma_x \quad (1.10)$$

$\Delta E_{1/2} = (E_{1/2})_X - (E_{1/2})_H$, siendo $(E_{1/2})_X$ el potencial de media onda del compuesto padre y $(E_{1/2})_H$ el potencial de media onda del compuesto conteniendo al sustituyente X.

Para una reacción electroquímica dada, la constante ρ_π , tiene en cuenta el efecto del sustituyente, de manera similar a (Ec. 1.9). Formas diferentes de (Ec. 1.10) conocidas como las ecuaciones de Hammett-Zuman han permitido evaluar sistemáticamente el exceso de energía libre en un sistema sustituido con una gran variedad de grupos funcionales. El principal problema de la aproximación Hammett-Zuman es que no puede utilizarse para un conjunto de muchos compuestos. Por lo que se ha propuesto que los compuestos deben clasificarse en grupos a pesar de que la secuencia de reacción es similar para todos ellos [37].

Aplicación de la ecuación Hammett y Hammett-Zuman

La ecuación de Hammett ha sido aplicada al estudio del efecto de los sustituyentes y su correlación con algunas propiedades físicas (como por ejemplo la absorción de radiación o luz) de una determinada familia o grupo de compuestos orgánicos. La aplicabilidad de la ecuación de Hammett a las velocidades de reacción, equilibrio u otras propiedades de

radicales libres no ha sido clara. Esto es debido a que en parte son grandes las dificultades para preparar y estudiar la mayoría de las diferentes clases de radicales libres de tal manera que pocas investigaciones se han llevado a cabo en una gama amplia de sustituyentes o de propiedades medibles para lograr una prueba concluyente del comportamiento radical. También es debido a la intervención de efectos polares que llevan a correlaciones tipo Hammett para una variedad de reacciones que involucran radicales libres transitorios [38]. La teoría aplicada a estas discusiones se resume y se generaliza aquí, con modificaciones ligeras. Es de suponer que los sustituyentes afectan las propiedades de los radicales libres cambiando la distribución del electrón desapareado en el sistema π .

El efecto del sustituyente sobre la geometría y la estructura electrónica de las moléculas nitroaromáticas y sus aniones-radical ha sido estudiado en detalle. Muchas técnicas incluyendo espectroscopías UV, RMN y medidas del momento dipolar se han utilizado para dilucidar estos efectos en la molécula. El mismo efecto en los aniones-radical ha sido estudiado usando la espectroscopía de EPR, mientras la polarografía y los estudios cinéticos producen información relacionada con los efectos del sustituyente sobre la energética de la transformación de la molécula a su anión-radical y del complejo activado involucrado. Se ha logrado correlacionar los potenciales de reducción monoeléctronica de muchos nitroaromáticos en solución acuosa con la constante de acoplamiento hiperfino de nitrógeno (a_N) para los aniones-radical. La constante de acoplamiento de nitrógeno (a_N) fue correlacionada con el efecto electroatractor y electrodonador del grupo sustituyente mediante la constante de Hammett. La relevancia de tales correlaciones se intensificó por la comparación del efecto de los mismos sustituyentes en diferentes sistemas conjugados. Estas correlaciones fueron confinadas principalmente a la sustitución en las posiciones *para*- y *meta*- con respecto al grupo nitro. Por otro lado el más notable efecto de la sustitución o disustitución ocurre en la posición *orto*- [39]. El trabajo de Geske. et al. [40,41] establece claramente que el efecto de tales sustituyentes contribuye a la torsión espacial del grupo nitro fuera del plano del anillo bencénico.

Muchos estudios han establecido la correlación que existe entre los potenciales redox de las moléculas orgánicas y las constantes σ de Hammett [42,43]. El pionero en estos

trabajos fue Zuman, quien demostró que las moléculas que tienen dos sustituyentes presentan un efecto aditivo de éstos sobre los potenciales rédox, por ejemplo, el efecto electrónico global está dado por la suma de las dos constantes de Hammett [44]. Los procesos que involucran la adición o sustracción de electrones de una estructura orgánica deben correlacionar con la habilidad de los sustituyentes de atraer o donar densidad electrónica a esa estructura. Habitualmente la constante σ de Hammett se ha usado en estudios de ese tipo. Pero algunos grupos de investigación se han encontrado con el inconveniente de cuál constante de Hammett usar. Sin embargo, se ha propuesto el caso en el que podría haber un juego diferente de parámetros del sustituyente que permitirían una mejor correlación de los datos experimentales. Se han desarrollado una gran cantidad de alternativas a la aproximación σ_x , sin embargo, retener la simplicidad conceptual y operacional de la aproximación de Hammett, es decir el hecho de usar simplemente un solo término para describir el efecto del sustituyente global, ha sido el interés de algunos investigadores [43,45].

A pesar de que persista poca aplicabilidad de la ecuación de Hammett a las velocidades de reacción, equilibrio, u otras propiedades de especies radicales, sigue siendo utilizada en la correlación de los efectos de sustitución en el anillo bencénico sobre los sitios de reacción.

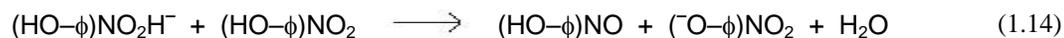
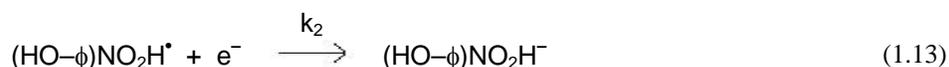
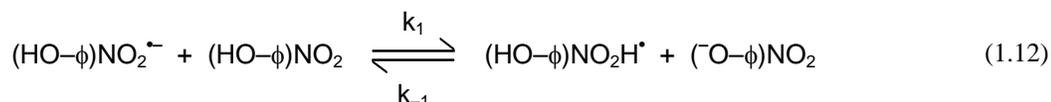
1.3. Electroquímica de nitrofenoles

Los nitrofenoles inicialmente se estudiaron en disoluciones acuosas con control del pH. En estos estudios se utilizó la polarografía como un método para detectar la presencia del enlace de hidrógeno en *o*-nitrofenol en soluciones amortiguadas y acuosas, encontrándose que el *o*-nitrofenol presenta un puente de hidrógeno intramolecular y es solamente reducido a la hidroxilamina, mientras el *p*-nitrofenol fue reducido completamente hasta la amina [46,47]. La presencia del puente de hidrógeno provoca que el grupo nitro en el *o*-nitrofenol sea reducido mas fácilmente que en el *p*-nitrofenol, en donde no hay tal puente. El mecanismo de reducción de los nitrofenoles en medio aprótico

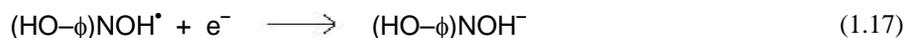
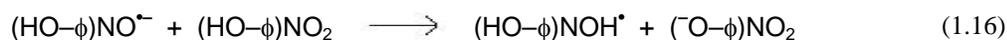
sin control del pH ha sido ampliamente estudiado, encontrándose que el primer proceso de reducción del *o*-nitrofenol y el *p*-nitrofenol es químicamente irreversible a bajas velocidades de barrido de potencial debido a la reacción de autoprotonación no controlada. [34]. Dependiendo del medio y de la naturaleza del nitrofenol, el mecanismo de reducción puede ser del tipo ECE o de dismutación (DISP 1 o DISP 2) [48].

La reducción en disolventes apróticos de los nitrofenoles, ha sido interpretada como un proceso que involucra una transferencia de protón entre la molécula inicial “padre” y el anión-radical “hijo”.

Así a la etapa “padre-hijo” [49] molécula padre vs anión-radical (Ec. 1.12) le sigue una reducción monoelectrónica del anión-radical protonado, produciéndose el correspondiente anión (Ec. 1.13) el cual es de nuevo protonado por la molécula padre (Ec. 1.14).

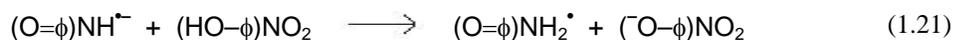


El *p*-nitrosfenol $(\text{HO}-\phi)\text{NO}$, que es más fácilmente reducible que el nitrocompuesto padre por 300 mV [51], experimenta un decaimiento rápido que involucra las siguientes reacciones de transferencia de electrón y de protón:



Esto corresponde al esquema de la reacción usual que describe la reducción de derivados nitroaromáticos en disolventes apróticos dipolares, con la única diferencia de que en este caso el compuesto padre proporciona los protones necesarios en lugar de un donador de protón exogénico [52].

Para *o*- y *p*-nitrofenol, debe considerarse la deshidratación de la hidroxifenilhidroxilamina (HO-φ)NHOH a benzoquinonimina (O=φ)NH, seguida de transferencia de electrón y de protón produciendo finalmente las *o*- y *p*-hidroxianilinas (HO-φ)NH₂ [50].



Esto conduce a la siguiente estequiometría global para el *o*- y *p*-nitrofenol:



Sin embargo en los derivados *o*-, *m*- y *p*-nitrofenoles se ha evidenciado que la estequiometría del proceso de reducción del grupo nitro es diferente. En el caso de *o*- y *p*-nitrofenol, por electrólisis a escala preparativa en DMSO, a partir del material inicial se obtiene el derivado hidroxifenilamino junto con la base conjugada (^-\phi)NO₂, en una relación de 1/6 [50], mientras que la estequiometría del derivado *m*-nitrofenol es de 1/4 en la que se produce la hidroxifenilhidroxilamina y la base conjugada (^-\phi)NO₂, [51]. El valor coulombimétrico aparente del número de electrones n, es 0.85 y 0.80 e⁻ por molécula, respectivamente. Para el *m*-nitrofenol esto corresponde a la estequiometría global (Ec. 1.25):



La secuencia de reacción que está de acuerdo con esta estequiometría, se ha mostrado que involucra el mecanismo descrito por (Ecs. 1.11 - 1.18)

En el caso del *o*-nitrofenol, se observó una señal voltamperométrica de oxidación que puede asignarse a la oxidación de 2-hydroxifenilhidroxilamina presumiblemente debido a su lenta deshidratación a la benzoquinonimina. En consecuencia puede considerarse que el *o*-nitrofenol involucra la misma estequiometría que el *m*-nitrofenol (Ec. 1.25). En el esquema de reacción anterior, la transferencia de electrón que siguen a la protonación del anión-inicial, se ha descrito como una reacción heterogénea. Esto es estrictamente cierto cuando sobre la superficie del electrodo la reacción de protonación del anión-radical es demasiado rápida, prevaleciendo en la reducción un mecanismo ECE. Para reacciones de protonación más lentas, a una distancia grande del electrodo se forman varias especies reducibles mediante protonación y son homogéneamente reducidas, por el anión-radical, antes de difundir hacia el electrodo y ser reducidas en su superficie. En otras palabras esta descripción se ajusta a un régimen de DISP.

En el caso del *p*-nitrofenol, se ha evidenciado por voltamperometría cíclica que nunca se alcanza la reversibilidad química del primer pico de reducción debido a una reacción rápida de autoprotónación, aun a velocidades arriba de 500 Vs^{-1} . La fuente de información cinética y mecanística es la variación del potencial de reducción con respecto a la velocidad de barrido de potencial v y la concentración de la especie oxidada C° .

1.4. Espectroelectroquímica EPR *in situ*, de compuestos nitroaromáticos

A comienzos de los años 60's Geske y colaboradores lograron la detección del anión-radical nitro ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2^{\bullet-}$) a partir de la reducción monoeléctrica del nitrobeneno. Esta especie radical se preparó por electrólisis polarográfica a potencial constante. Las disoluciones de nitrobeneno fueron colocadas dentro de la cavidad de microondas en el

interior del espectrómetro de resonancia de espín electrónico. El acetonitrilo se usó como disolvente con perclorato de tetra-*n*-propilamonio como electrólito soporte. Se logró obtener un espectro bien resuelto, con una estructura hiperfina de cincuenta y cuatro componentes. Se asignaron las respectivas constantes de acoplamiento hiperfino (HFCC) para la interacción del electrón desapareado con los diferentes protones del anillo y el átomo de nitrógeno del grupo nitro. La generación electroquímica del anión-radical nitro en acetonitrilo ofreció mejores ventajas que las reducciones con metales alcalinos convencionales en disolventes como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano [42].

Geske y colaboradores también estudiaron a una familia de 14 *p*-nitrobencenos sustituidos a partir de los cuales prepararon los respectivos aniones-radicales nitro mediante electrólisis a potencial controlado; a estas especies se les estudió mediante la resonancia de espín electrónico y polarografía [43]. Aunque el estudio polarográfico de esta serie de nitrobencenos sustituidos no era el objetivo principal, los valores de potencial de media onda y de corriente fueron a su vez obtenidos. La disponibilidad de ambos resultados de EPR y polarográficos permitió correlacionarlos cuantitativamente. De una comparación de la constante de acoplamiento del nitrógeno del grupo nitro, con los potenciales de media onda de los *p*-nitrobencenos sustituidos, se encontró que la disminución en la constante de acoplamiento del nitrógeno está relacionada con el aumento en la facilidad para reducir a la molécula padre.

Desde los trabajos de Geske y colaboradores [40,41] e inclusive los trabajos de Vianello y colaboradores [50,51] hasta la fecha, la aplicación de la espectroscopia de EPR acoplada a las técnicas electroquímicas ha venido adquiriendo gran relevancia en la caracterización de especies intermediarias reactivas del tipo radical, cuya reactividad ha permitido identificarlas como las especies responsables de la actividad biológica de la mayoría de los compuestos nitroaromáticos. La técnica de EPR además ha permitido caracterizar especies electrogeneradas a partir de compuestos nitroheterocíclicos con propiedades biológicas [53,54].

1.4.1. Espectroelectroquímica EPR *in situ*, de nitrofenoles

Aparentemente, es imposible obtener aniones-radical de los nitrofenoles en acetonitrilo. Tampoco ha sido posible obtener estos aniones-radicales en solución acuosa ácida, pero sí son rápidamente obtenidos en soluciones acuosas con un pH alrededor de 7. Esto sugiere que el anión-radical puede ser generado solamente a partir del ión nitrofenolato. Sin embargo, en solución ácida una reacción rápida del anión nitrofenolato con protones debe conducir al mismo efecto, es decir, a su protonación [55]. Donde en solución alcalina y en solución no acuosa no se observan señales de acoplamiento hiperfino con los protones disociables presentes en la molécula. En consecuencia, la especie que produce la señal de EPR es un dianión-radical. Esto es razonable en solución alcalina, pero en disolventes apróticos la situación debe ser muy diferente [56]. En DMSO se encontró a nivel del potencial del primer proceso de reducción la señal de EPR del anión-radical nitro del *o*-nitrofenol y el *m*-nitrofenol, mientras que en el caso del derivado *p*-nitrofenol no fue posible evidenciar la señal de este intermediario anión-radical. Sin embargo, sí se logró evidenciar la señal de EPR para el dianión-radical nitro obtenido a partir de la reducción monoelectrónica del anión *p*-nitrofenolato a nivel del segundo proceso de reducción [50].

Es importante resaltar que el espectro de EPR del anión-radical nitro del *o*-nitrofenol, permitió evidenciar el acoplamiento de espín del electrón desapareado en el nitrógeno del grupo nitro con el hidrógeno del grupo hidroxilo adyacente. Este resultado obtenido por EPR, junto con las evidencias voltamperométricas, pone de manifiesto la estabilización del anión-radical nitro mediante la posible existencia de una interacción intramolecular por puente de hidrógeno. Por lo tanto, la resonancia de espín electrónico y los métodos electroquímicos tales como la voltamperometría cíclica, son ahora ampliamente aceptados y están adecuadamente desarrollados como poderosas herramientas en la identificación de intermediarios paramagnéticos y otros productos de reacción [57]. Por otro lado, los métodos de funcionales de la densidad son capaces de proporcionar predicciones razonables para las propiedades de EPR, obteniéndose los mejores resultados con los esquemas híbridos tales como el B3LYP estándar [58].

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La reactividad de los compuestos nitroaromáticos depende esencialmente de las propiedades redox del grupo nitro y de las propiedades ácido-base de los intermediarios obtenidos por electro-reducción. Asimismo influyen los diferentes efectos estructurales relacionados con la formación de puentes de hidrógeno inter e intramoleculares y los efectos de asociación y de transferencia de protón. De aquí que el estudio electroquímico de moléculas con estas características constituya una herramienta valiosa para comprender la importancia de estos efectos estructurales en su reactividad biológica.

2.2. Objetivo general

Estudiar electroquímicamente la estabilidad de aniones radical nitroaromáticos influenciada por los efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes, e interacciones supramoleculares de puente de hidrógeno, asociación o procesos de autoprotónación.

2.3. Objetivos particulares

A fin de cumplir con el objetivo principal planteado se consideran pertinentes los siguientes objetivos y metas:

Con el propósito de realizar un estudio electroquímico sistemático sobre la estabilidad de los aniones-radical de los compuestos nitroaromáticos:

1. Se caracterizará el comportamiento electroquímico por voltamperometría cíclica en soluciones de acetonitrilo de una serie de compuestos nitroaromáticos (figura 3), teniendo en la posición *meta*- grupos funcionales con diferentes propiedades electrónicas.
2. Se caracterizará el comportamiento electroquímico por voltamperometría cíclica en soluciones de acetonitrilo de una serie de compuestos nitroaromáticos (figura 3), teniendo en la posición *orto*- grupos funcionales con donadores de puente de hidrógeno.
3. Se abordarán los procesos de autoprotónación, estudiando la molécula *o*-nitrofenol con sustituyentes en la posición *para*- al grupo OH (figura 3). Estos sustituyentes serán atractores o donadores de electrones, de manera tal que afectarán el grado de acidez del grupo fenol, intensificando o debilitando la reacción de protonación directa sobre el anión-radical nitro.
4. Por medio de la técnica de EPR acoplada a un experimento electroquímico se estudiarán *in situ* las especies radicales generadas durante el proceso de reducción de la molécula *o*-nitrofenol con sustituyentes en la posición *para*- al grupo OH (figura 3). Una vez detectada la señal espectroscópica de EPR, se estudiarán los desplazamientos de las constantes hiperfinas y se podrá caracterizar espectroelectroquímicamente a dichas especies radicales electrogeneradas.

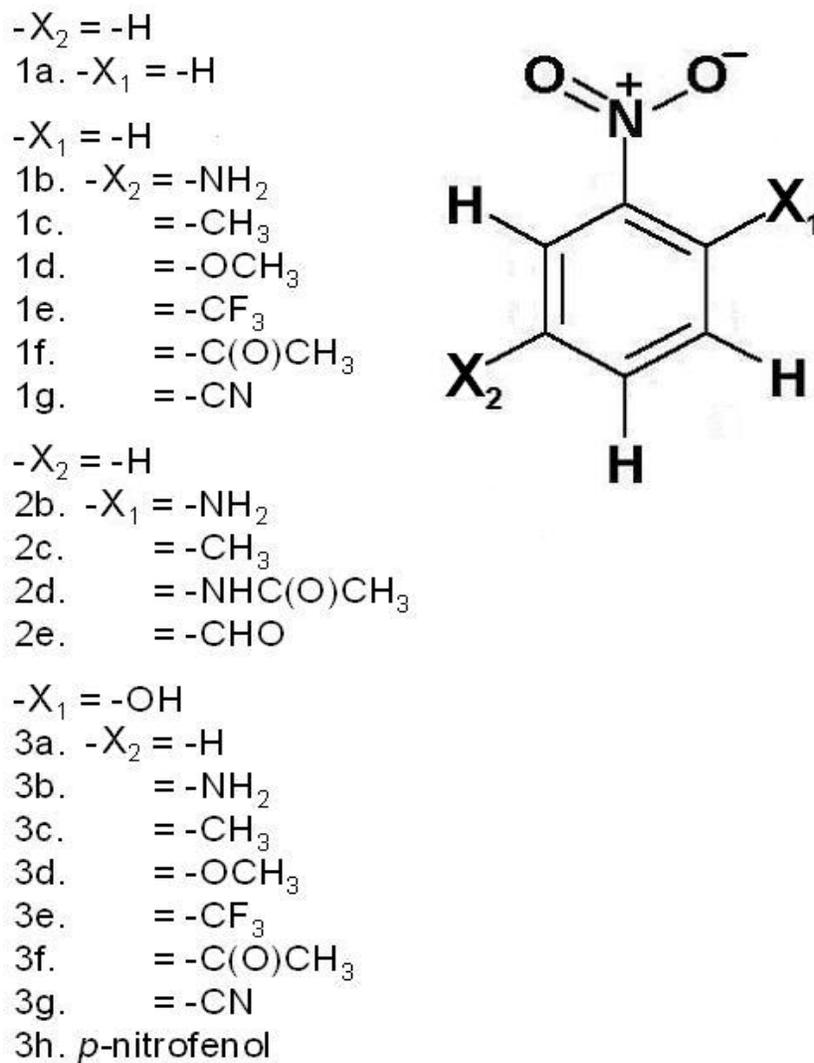


Figura 3. Estructura de los compuestos estudiados en este trabajo.

3. DESARROLLO EXPERIMENTAL

3. Desarrollo experimental

3.1. Equipos y materiales

Los estudios de voltamperometría cíclica y de cronoamperometría se realizaron en un analizador electroquímico AUTOLAB PGSTAT 100 conectado a una computadora personal para la adquisición y almacenamiento de datos. Las mediciones se hicieron en un intervalo de potencial entre -0.2 a -2.5 V vs Fc^+/Fc empleando velocidades de barrido desde 0.1 a 10 Vs^{-1} , (en algunos casos, como el de los derivados 4-X-2-nitrofenoles **3a-g** se llegó hasta $v = 60 \text{ Vs}^{-1}$) y aplicando compensación de caída óhmica.

Se empleó una celda simple con un arreglo de tres electrodos, utilizándose un electrodo de trabajo de carbón vítreo con una área de 0.07 cm^2 marca BAS modelo MF-2012 y un alambre de platino de 12 cm de largo como electrodo auxiliar. Como electrodo de referencia se utilizó un electrodo de plata-cloruro de plata en solución acuosa. Para minimizar el efecto del potencial de unión líquida, el electrodo de referencia se sumergió durante 30 minutos en acetonitrilo antes de utilizarlo, con la finalidad de saturar el vidrio poroso de este electrodo. El electrodo de trabajo se pulió antes de cada medición electroquímica, con una pasta acuosa de alúmina ($0.05 \mu\text{m}$ Buehler). La tela para el pulido (BAS modelo MF-1040). Los experimentos de cronoamperometría de doble pulso de potencial se realizaron en el intervalo $0.001 \leq \theta \leq 1 \text{ s}$ para el pulso directo (θ), mientras el pulso inverso (T) se aplicó 10 veces el valor de θ . El hecho de que $T/\theta = 10$, significa que durante el tiempo T, habrá tiempo suficiente para oxidar las especies que se forman durante θ segundos del pulso directo y además habrá un tiempo remanente para que la interfase se relaje y se reestablezcan las condiciones iniciales. Se empleó la misma solución usada en la voltamperometría cíclica de cada compuesto. Los experimentos de cronoamperometría de doble pulso de potencial se hicieron según Amatore y Saveant [59], aplicando cinco pulsos dobles de potencial consecutivos con el fin de atenuar la corriente capacitiva. La corriente se tomó en el último pulso. En los estudios voltamperométricos el valor de potencial

obtenido representa el promedio de tres experimentos independientes y se refirió al sistema ferricinio/ferroceno (Fc^+/Fc), como lo recomienda la IUPAC [60]. El valor promedio del potencial de este sistema redox fue 0.412 V con respecto al electrodo de referencia empleado. Los estudios fueron desarrollados en atmósfera inerte por medio de saturación con nitrógeno de alta pureza (Praxair grado 5.0) aproximadamente a temperatura de 22 °C.

3.2. Reactivos

Los compuestos nitroaromáticos estudiados en éste trabajo (Aldrich grado reactivo) (figura 3), se purificaron mediante sublimación o destilación. La pureza de estos compuestos se verificó por cromatografía de capa fina usando placas de aluminio recubiertas con gel de sílice 60F251 de Merck.

Los compuestos en estudio se prepararon a la concentración 1 mM en solución 0.1 M $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{MeCN}$ como en acetonitrilo deuterado. Esta disolución se purgó con nitrógeno de alta pureza 45 minutos antes de cada experimento.

En los experimentos de voltamperometría cíclica, cronoamperometría y EPR *in situ* se utilizó tetrafluoroborato de tetraetilamonio (Et_4NBF_4) (Aldrich grado reactivo, 99,9 % de pureza y un peso molecular de 217,06 g/mol) como electrolito soporte, éste se secó en un horno con sistema de vacío, Lab-Line modelo SQUAROID, durante 24 h a una temperatura de 60°C. Para su recristalización, se utilizaron mezclas de hexano y acetona 10:9 (J.T. Baker 99,99 % de pureza).

Como disolvente se usó acetonitrilo (MeCN) (Aldrich grado HPLC.) con un 99,5% de pureza. Se destiló inmediatamente antes de usarse. El proceso consistió en dejar en agitación y reflujo constante, durante 8 h, 1,5 L de acetonitrilo junto con 10 g de pentóxido de fósforo dentro un sistema de destilación, que consistía de un matraz bola de 2 L, una columna Vigreux de 30 cm de longitud, un refrigerante de 30 cm de largo, el cual tenía una trampa de cloruro de calcio y un colector de destilado.

En los experimentos de voltamperometría cíclica en donde se estudió el efecto de aditivos ácidos y básicos se usaron sales fenolato de tetraetilamonio (TEAFen) y ftalato de tetraetilamonio (TEAFtalH), las cuales se sintetizaron por medio de la reacción ácido-base, en la que se tienen cantidades equimolares del ácido conjugado de la base con hidróxido de tetraetilamonio (Et_4NOH , solución acuosa 1.0 M, Aldrich grado reactivo). El ácido conjugado se disolvió directamente en la disolución de Et_4NOH y se dejaron reaccionar por 2 h con agitación continua. La reacción se monitoreó por medio de cromatografía en capa fina, observando la desaparición del ácido correspondiente. Las sales se secaron al vacío con un rotavaporador Büchi a una temperatura de 40°C y una presión de 5 mmHg. Cuando el volumen de reacción disminuyó aproximadamente a una cuarta parte del volumen original, se agregaron 10 mL de etanol (Sigma 99,9%) con la finalidad de crear un azeótropo con el agua remanente y de esta manera hacer más eficiente el secado.

Para desprotonar in situ al 4-X-2-nitrofenol correspondiente **3a-g** (figura 3, Pag. 29) se utilizó una solución acuosa 1.0 M de hidróxido de tetrabutilamonio (Bu_4NOH Aldrich grado reactivo), por adición de cantidades estequiométricas a la solución en estudio.

Con la colaboración del Q. Pedro Luna Díaz de León (FQ-UNAM) se determinaron los valores de $\text{pK}_a^{\text{MeCN}}$ de los nitrofenoles estudiados (ver Anexo II. Pag. 157), por titulación potenciométrica de soluciones 1 mM del compuesto en acetonitrilo usando un pHmetro CONDUCTRONIC modelo pH20 con escala en milivolt, empleando un electrodo de referencia Ag/AgCl (Radiometer, modelo REF361) lleno con una solución 0.1M de cloruro de tetrabutilamonio en acetonitrilo y un electrodo de vidrio como elemento selectivo (Radiometer, modelo pHG201-8). El electrodo de vidrio se calibró por el método espectrofotométrico descrito por Kolthoff y Chantooni [61] usando un espectrofotómetro Agilent 8453. Los indicadores utilizados fueron azul de bromofenol ($\text{pK}_a^{\text{MeCN}} = 17.5$), *p*-nitrofenol ($\text{pK}_a^{\text{MeCN}} = 20.7$) y rojo de fenol ($\text{pK}_a^{\text{MeCN}} = 25.1$) [62]. El par ácido-base fenol/fenolato fue usado para modificar el nivel de acidez. La pendiente obtenida para la grafica E vs pH fue de 55 mV/dec. La titulación se realizó utilizando 0.1M de fenolato de tetraetilamonio en acetonitrilo. El valor obtenido representa el promedio de cinco experimentos independientes. Para todos los 4-X-2-nitrofenoles estudiados, la constante de

equilibrio de homoconjugación no fue considerada en el análisis, en su lugar se asumió tener un valor de 10^2 como ha sido reportado para el *o*-nitrofenol [62].

3.3. Mediciones espectroelectroquímicas de EPR in situ

Estos experimentos fueron realizados con la colaboración del Dr. Alejandro Solano Peralta (FQ-UNAM) y del Dr. Carlos Eduardo Frontana (CINVESTAV-IPN) en el laboratorio de espectroscopia de resonancia paramagnética de espín electrónico, ubicado en la Unidad de Servicios Académicos y de Investigación USAI-Edificio B, de la Facultad de Química de la UNAM.

En la figura 4, se muestra cada uno de los materiales y equipos utilizados en el desarrollo de los experimentos de espectroelectroquímica de EPR in situ.

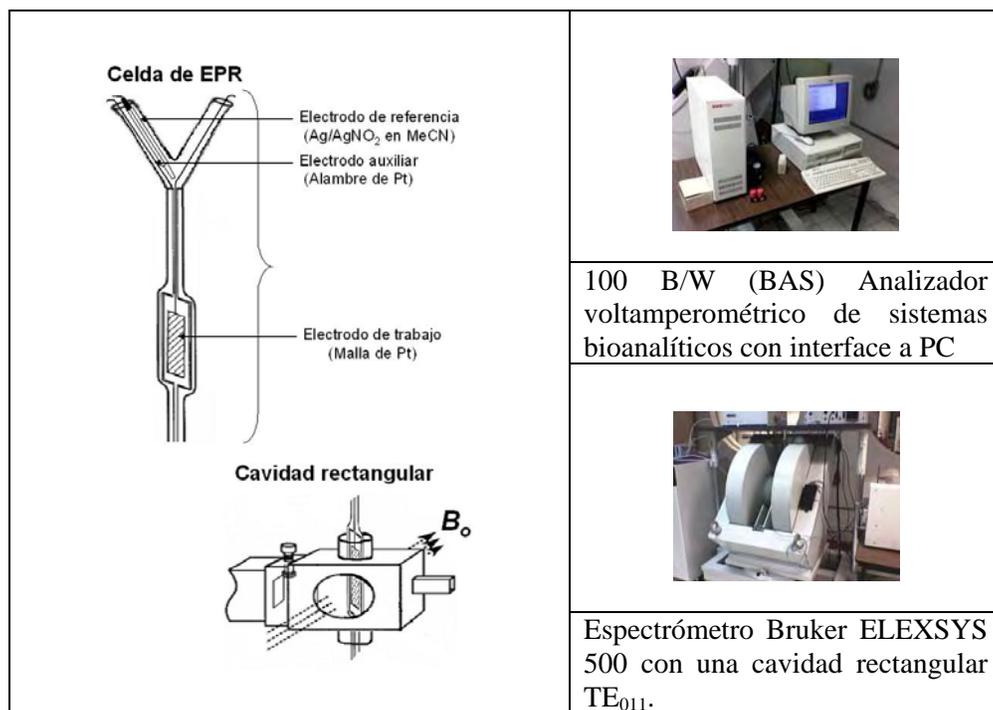


Figura 4. Equipo de espectroelectroquímica in situ usado para la detección de las especies radicales.

Los experimentos de EPR se realizaron en la banda X (9.85 GHz), usando un espectrómetro Bruker ELEXSYS 500 con una cavidad rectangular TE011. Se usó una celda

espectroelectroquímica comercial (Wilmad). Una malla de platino ($\approx 0.2 \text{ cm}^2$) se usó como electrodo de trabajo en la parte plana de la celda. Un alambre de platino se usó como electrodo auxiliar (2.5 cm^2). Un electrodo de $\text{Ag}/0.01 \text{ mol L}^{-1} \text{ AgNO}_3 + 0.1 \text{ mol L}^{-1} \text{ TBAP}$ en acetonitrilo (BAS), se empleó como electrodo de referencia. El control del potencial se realizó en un potenciostato BAS 100 B/W con interfase a una computadora personal. Las soluciones empleadas se prepararon de la misma manera como se hizo en los experimentos electroquímicos, desarrollando la compensación de iR con valores de R determinados desde medidas positive feedback (realimentación positiva), como lo implementó el analizador 100 B/W.

3.4. Cálculos Teóricos

Con la colaboración del Dr. Frontana inicialmente se realizaron cálculos ZINDO/1 [63,64] con HyperChem Versión. 7.51 (HyperCube Inc.) para la optimización de la geometría para la estructura de los radicales detectados experimentalmente, empleando cálculos UHF (Unrestricted Hartree-Fock). Se desarrolló el análisis vibracional para verificar que la estructura obtenida estuviera de acuerdo con el confórmero de menor energía, caracterizado por la ausencia de frecuencias vibracionales negativas. Estas estructuras fueron la base para cálculos de energía puntual. Estos cálculos de energía se realizaron con el método MP2/6-31G(d,p) [65] usando el funcional híbrido de Becke and Lee Yang-Parr (B3LYP) [66] para considerar la correlación electrónica. De estos datos se evaluaron los valores de densidades de espín como la diferencia entre las densidades de espín α y β (orbitales tipo s para el caso de átomos de H y de los valores obtenidos de los orbitales p_x , p_y , p_z para átomos de N), multiplicado por la constante de acoplamiento hiperfino correspondiente entre el átomo involucrado y el electrón desapareado en la fase gaseosa (506.9 Gauss para átomos de H y 549.5 Gauss para átomos de N [67]).

Se usó el programa PEST WinSim Versión 0.96 (software libre del National Institute of Environmental Health Sciences) para realizar la simulación de los espectros de EPR, donde los valores de las constantes de acoplamiento hiperfino (a) se comparan con las obtenidas experimentalmente.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. Resultados y Discusión

El propósito principal de este trabajo de tesis es estudiar electroquímicamente la estabilidad de aniones-radical nitroaromáticos influenciada por los efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes, e interacciones supramoleculares de puente de hidrógeno, asociación o procesos de autoprotónación. Lo anterior con la finalidad de contribuir al conocimiento de los mecanismos de acción biológica de este tipo de compuestos, así como para el diseño, síntesis y aplicación de nuevos compuestos biológicamente más activos.

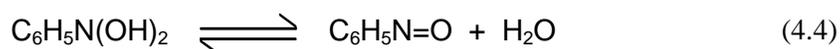
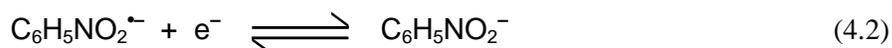
Para tal propósito se estudió el comportamiento voltamperométrico de una serie de compuestos nitroaromáticos y el efecto de los donadores internos de protón, sobre su proceso de electro-reducción, mediante tres estrategias diferentes. En primer lugar, se estudiaron compuestos nitroaromáticos conteniendo grupos funcionales en posición *meta*- al grupo nitro (figura 3, pag. 29). Su estudio electroquímico y espectroelectroquímico será el punto de partida hacia las complicaciones o modificaciones que sufre el proceso de reducción por efecto de la asociación mediante interacciones supramoleculares de puente de hidrógeno o de transferencia de protón. La segunda estrategia consistió en el estudio de compuestos nitroaromáticos con grupos funcionales en la posición *orto*- al grupo nitro con la finalidad de poner en evidencia la presencia de interacciones de puente de hidrógeno intramolecular y establecer la influencia del sustituyente sobre la estabilidad de los aniones-radical (ver figura 3, pag. 29). La tercera estrategia consistió en modular la fuerza ácida del hidrógeno del grupo -OH adyacente al grupo nitro, mediante sustituyentes en la posición *para*- a este grupo (figura 3, pag. 29). Con este estudio se intentó mostrar la influencia del efecto electrónico de los sustituyentes y de la protonación sobre los parámetros electroquímicos de estos compuestos. Adicionalmente se intentó modificar dichos procesos vía la adición de bases de diferente fuerza, con el propósito de sustraer los protones ácidos de los procesos de electro-reducción y poder suprimirlos.

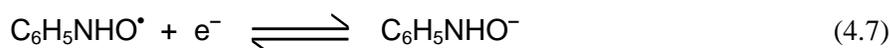
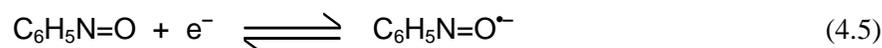
Este trabajo se inició con el estudio voltamperométrico del nitrobenzono **1a**, que es el compuesto nitroaromático más simple. En la figura A.1.1 (ver Anexo 1), se muestra el comportamiento voltamperométrico del nitrobenzono a dos velocidades de barrido de potencial ($v = 0.1$ y 8.0 Vs^{-1}), en acetonitrilo.

Se observaron dos ondas de reducción (I_c y II_c). La inversión del potencial justo después del potencial de este pico voltamperométrico ($E_{pIc} = -1.56 \text{ V}$) a una velocidad de barrido de potencial $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$ (figura A.1.1., Anexo 1), permitió detectar una señal de oxidación I_a y se calculó la diferencia de potenciales de pico ($\Delta E_{pIc - I_a} = -0.071 \text{ V}$), el potencial de media onda $E_{1/2} = -1.524 \text{ V}$ y la relación de corrientes de pico ($i_{pa}/i_{pc} \approx 0.96$), la que permaneció prácticamente constante al aumentar la velocidad de barrido de potencial. De acuerdo a la literatura en la onda I_c , es donde ocurre la transformación del grupo nitro al anión-radical (Ec. 4.1) [93].



La segunda señal de reducción (onda II_c , $E_{pIIc} = -2.05 \text{ V}$) se ha relacionado con la reducción del anión radical electrogenerado en la onda I_c , hasta la fenilhidroxilamina (Ecs. 4.2 - 4.8) [32,93]. A baja velocidad de barrido, la onda II_c , resultó asociada a la presencia de las señales de oxidación II_a y III_a , (figura A.1.1., Anexo 1). Al aumentar la velocidad de barrido de potencial, la onda III_a desaparece, en tanto que la corriente de pico de la onda II_a se incrementa. Una de estas señales debe estar relacionada con el proceso de oxidación de la *m*-X-fenilhidroxilamina hacia *m*-X-nitrosobenceno, en tanto que la otra señal de oxidación, con la oxidación de un producto electroactivo de una reacción química, en la que participa alguno de los intermediarios electrogenerados en la onda II_c . Se ha reportado en la literatura que dicha reacción involucra el acoplamiento de dos moléculas del anión radical nitroso protonado [93].





Hay controversia en la fuente de protones necesarios para las reacciones de protonación (Ecs. 4.3 y 4.5). Se ha considerado que éstos pueden provenir de contaminantes ácidos del acetonitrilo o del agua residual que éste puede contener, sin embargo, la cantidad de agua (~ 5 %) contenida en el acetonitrilo es inferior a 1 mM. En estas condiciones, el comportamiento voltamperométrico de la onda II_c , dependería de la difusión tanto de la especie electroactiva como del agua que actuaría como donador de protones. La forma de la onda II_c , es aguda y bien definida, indicando que sólo depende de la difusión del anión-radical nitro, por lo tanto el donador de protones debe encontrarse en una concentración tal que el proceso de electro-reducción II_c , no depende de su difusión. Por esto, se ha propuesto que la especie donadora de protones sea el disolvente mismo CH_3CN , que puede reaccionar con los intermediarios de alta basicidad de las reacciones (Ecs. 4.3 y 4.5) [68].

4.1. Estudio electroquímico y espectroelectroquímico EPR *in situ* de compuestos *m*-nitrobencenos **1b-g**

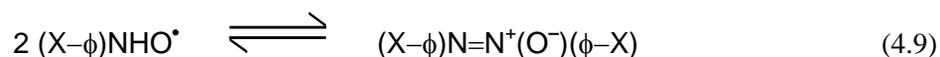
Antes de abordar el estudio de los derivados nitroaromáticos con donadores internos de protón se realizó un estudio voltamperométrico de compuestos nitroaromáticos que en su estructura molecular no contuvieron grupos ácidos. Para ello se estudiaron los *m*-nitrobencenos **1b-g** (figura 3, pag. 29). En estos compuestos se estudió el primer proceso de transferencia electrónica (onda I_c), en donde ocurre la formación del anión-radical nitro vía la transferencia de un electrón, con la finalidad de determinar la velocidad de transferencia electrónica (k^0) de compuestos nitroaromáticos, sin la influencia de procesos de autoprotónación. Además los aniones-radical que se producen a partir de los *m*-

nitrobenzenos, son muy estables en acetonitrilo, lo cual permitió realizar los estudios de espectroelectroquímica *in situ*, y desarrollar una metodología experimental que se usó para el seguimiento de las especies radicales que se obtienen en la reducción de los derivados del nitrofenol (figura 3, pag. 29).

4.1.1. Comportamiento voltamperométrico de *m*-nitrobenzenos **1b-g**

En las figuras A.1.2. - A.1.6., del Anexo 1, se muestra a dos velocidades de barrido de potencial, el comportamiento voltamperométrico descrito por cada uno de los compuestos *m*-nitroaromaticos estudiados en acetonitrilo, el cual resultó similar al nitrobenzeno **1a**, (figura A.1.1., Anexo 1).

En los compuestos *m*-nitroaromáticos con sustituyentes electrodonadores ($\sigma_m < 0$) *m*-nitroanilina **1b**, *m*-nitrotolueno **1c** y *m*-nitroanisol **1d**, (figuras A.1.2. a A.1.4.; Anexo 1) la onda de reducción II_c resultó asociada a las señales de oxidación II_a , y III_a . En los compuestos con sustituyentes electroattractores ($\sigma_m > 0$) *m*-trifluorometilnitrobenzeno **1e** y *m*-nitrobenzonitrilo **1g** (figuras A.1.5. a A.1.6.; Anexo 1) sólo a la onda II_a . Como se mencionó anteriormente, una señal de oxidación (onda II_a o III_a), puede ser debida a la oxidación del producto formado en la reacción de acoplamiento del anión-radical nitroso con una molécula de nitrosobenceno [69] o la dimerización de anión-radical nitroso protonado $(X-\phi)NHO^\bullet$ de acuerdo a D.S. Silvester et al [93]. De manera similar se propone la siguiente reacción (Ec.4.9).



Estas evidencias sugieren que, el efecto de los suatituyentes influye en la reactividad de los intermediarios electrogenerados en el segundo proceso de reducción (onda II_c) de los *m*-nitrobenzenos estudiados. De tal manera que grupos electrodonadores inducen la formación de una especie electroactiva, que se oxida en la onda III_a , mientras que, grupos electroattractores favorecen la formación de la especie electroactiva que se oxida en la señal

II_a. Cabe señalar que en el voltamperograma de la *m*-nitroanilina **1b**, (figura A.1.2.; Anexo 1) se muestra una nueva señal de oxidación (onda IV_a), que también desaparece con el aumento de la velocidad de barrido la cual podría corresponder a la oxidación del grupo -NH₂.

El efecto del sustituyente también influyó en el valor del potencial de media onda (E_{1/2}) de cada *m*-nitrobenzeno, tabla 1.

Tabla 1. Parámetros electroquímicos para las ondas redox (I_c y II_c) en un medio de Et₄NBF₄ 0,1 M en MeCN, de los compuestos *m*-nitrobenzenos (**1b-g**) estudiados.

	σ_m^{\S}	E _{1/2} /V*	Ep _{Ic} /V †	Ep _{Ia} /V †	$\frac{\partial E_p}{\partial(\log v)}$		Ep _{IIc} /V †	ip _{Ia} /ip _{Ic}	- ΔEp/V
					mV dec ⁻¹	k ⁰ ‡			
1b	-0.16	-1.57	-1.61	-1.54	-7.3	5 (7)	-2.07	0.86	0.070
1c	-0.07	-1.53	-1.57	-1.50	-4.8	10 (13)	-2.06	0.92	0.071
1d	0.12	-1.47	-1.51	-1.44	-3.8	6 (10)	-1.91	0.90	0.075
1a	0.0	-1.52	-1.56	-1.49	-3.5	10 (14)	-2.05	0.96	0.070
1e	0.43	-1.37	-1.41	-1.34	-6.1	8 (10)	-1.98	0.87	0.070
1f	0.38	-1.40	-1.43	-1.36	-4.1	6 (8)	-2.01	0.89	0.070
1g	0.56	-1.31	-1.35	-1.28	-7.9	6 (9)	-1.84	0.88	0.070

[§] Tomado de la referencia [70]

* E_{1/2} = (Ep_{Ic} + Ep_{Ia})/2 en V vs Fc⁺ / Fc a v = 0.1 Vs⁻¹

‡ Sin paréntesis obtenida mediante el método de referencia [71]. En paréntesis obtenida mediante el método de Matsuda y Ayabe [72].

† a v = 0.1 Vs⁻¹

4.1.2. Determinación de k⁰ de *m*-nitrobenzenos **1b-g**

Teniendo en cuenta que, para un proceso cuasi-reversible ΔEp (la separación de potenciales de pico de reducción Ep_{Ic} y oxidación Ep_{Ia}) es muy aproximado a 0.060 V a

velocidades de barrido bajas pero es mayor al aumentar la velocidad y que $i_{pa}/i_{pc} = 1$ solamente si ($\alpha = 0.5$) siendo α definido como el coeficiente de transferencia de carga. En la tabla 1, se puede observar que ΔE_p tiene un valor entre 0.07 a 0.075 V e $i_{pa}/i_{pc} \neq 1$, a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$ para la familia de compuestos *m*-nitrobenzenos estudiados. Estos resultados sugieren un proceso de transferencia de carga cuasi-reversible para la onda I_c .

El tratamiento de estos sistemas fue descrito primero por Matsuda y Ayabe [72] quienes asignaron el término cuasi-reversible a las reacciones de transferencia de electrones que muestran limitaciones cuando la cinética de la reacción inversa tiene que ser considerada. La teoría de tales sistemas se refiere a procesos para los cuales el parámetro (Λ), descrito por (Ecs. 4.10 y 4.11):

$$\Lambda = \frac{k^0 \left[\frac{1}{\sqrt{D_{ox}}} \right]^{1-\alpha} \left[\frac{1}{\sqrt{D_{red}}} \right]^{\alpha}}{\sqrt{\left(\frac{nF}{RT} v \right)}} \quad (4.10)$$

cuando $D_{ox} = D_{red} = D$

$$\Lambda = \frac{k^0 \left[\frac{1}{\sqrt{D}} \right]}{\sqrt{\left(\frac{nF}{RT} v \right)}} \quad (4.11)$$

está contenido en el siguiente intervalo $15 \geq \Lambda \geq 10^{-2(1+\alpha)}$

La corriente de pico I_p , el potencial de pico E_p y el potencial de medio pico $E_{p/2}$ dependen de Λ y α . La expresión para el potencial de pico está dada por (Ec. 4.12 y 4.13):

$$E_p - E_{1/2} = -\Xi(\Lambda, \alpha) \left(\frac{RT}{nF} \right) \quad (4.12)$$

$$E_p - E_{p/2} = -\Delta(\Lambda, \alpha) \left(\frac{RT}{nF} \right) \quad (4.13)$$

En la figura 5 se muestra el ajuste a las curvas de trabajo de Matsuda y Ayabe, de los datos experimentales de los *m*-nitrobenzenos estudiados

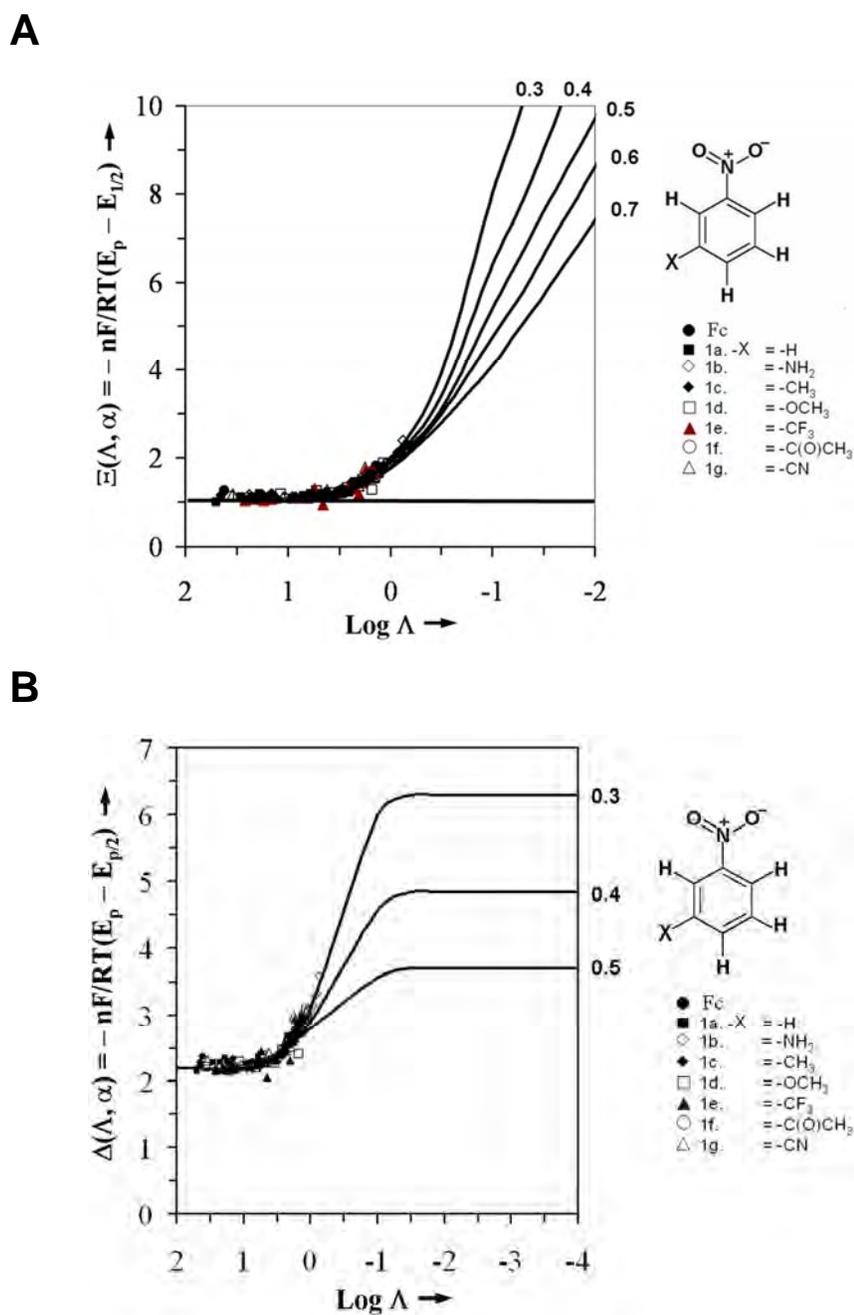


Figura 5. (A) Variación de $\Xi(\Lambda, \alpha)$ y (B) Variación de $\Delta(\Lambda, \alpha)$ para los *m*-nitrobenzenos estudiados en función de Λ y diferentes valores de α . Las líneas continuas representan la variación teórica según Matsuda y Ayabe [72].

De la figura 5, se obtuvo los valores de (k^0) para cada uno de los *m*-nitrobenzenos estudiados a un valor de $\alpha = 0.3$. Las cuales están en el orden de 0.07 a 0.14 cm s^{-1} (tabla 1, pag. 45), compatibles con procesos de transferencia de carga cuasi-reversible a las velocidades empleadas.

También el problema de la determinación de parámetros cinéticos desde curvas voltamperométricas fue considerado por Nicholson en 1965 [71]. Nicholson obtuvo una solución la cual no puede ser expresada en una forma analítica. Asumiendo que las especies Ox y Red son solubles en la solución y que ambas especies son transportadas solamente por difusión. La constante estándar de velocidad (k^0) del proceso de transferencia electrónica está relacionada a una función Ψ como sigue (Ec. 4.14):

$$\Psi = \left(\frac{D_{Ox}}{D_{Red}} \right)^{\alpha/2} \frac{k^0 (RT)^{1/2}}{(\pi n v F D_{Ox})^{1/2}} \quad (4.14)$$

La función Ψ se relaciona también con la diferencia de potenciales de pico de oxidación y reducción ($E_{pa} - E_{pc}$) [71]. Los valores de $(E_{pa} - E_{pc})$ son independientes de α en el intervalo $0.3 < \alpha < 0.7$. Esta dependencia es pequeña particularmente cuando Ψ es grande.

Los valores de Ψ calculados para $\alpha = 0.5$, combinados con (Ec. 4.14), relacionan a $(E_{pa} - E_{pc})$ con (k^0) y v . De esta manera se puede calcular el valor de (k^0) del proceso de transferencia electrónica. Este método es muy útil para estimar (k^0) , de reacciones cuasi-reversibles mediante la variación de ΔE_p con v y de esta variación determinar Ψ . Esto tiene bastante relación con la determinación de la constante cinética de transferencia electrónica mediante el cambio de E_p con v , descrito por Matsuda y Ayabe [72]. Sin embargo a velocidades de barrido muy altas, el efecto de la caída óhmica iR , puede ser importante.

En la figura 6 muestra la variación del ΔE_p vs $\log(v)$ para cada derivado *m*-nitrobenzeno **1b-g**, (tabla 1, pag. 45).

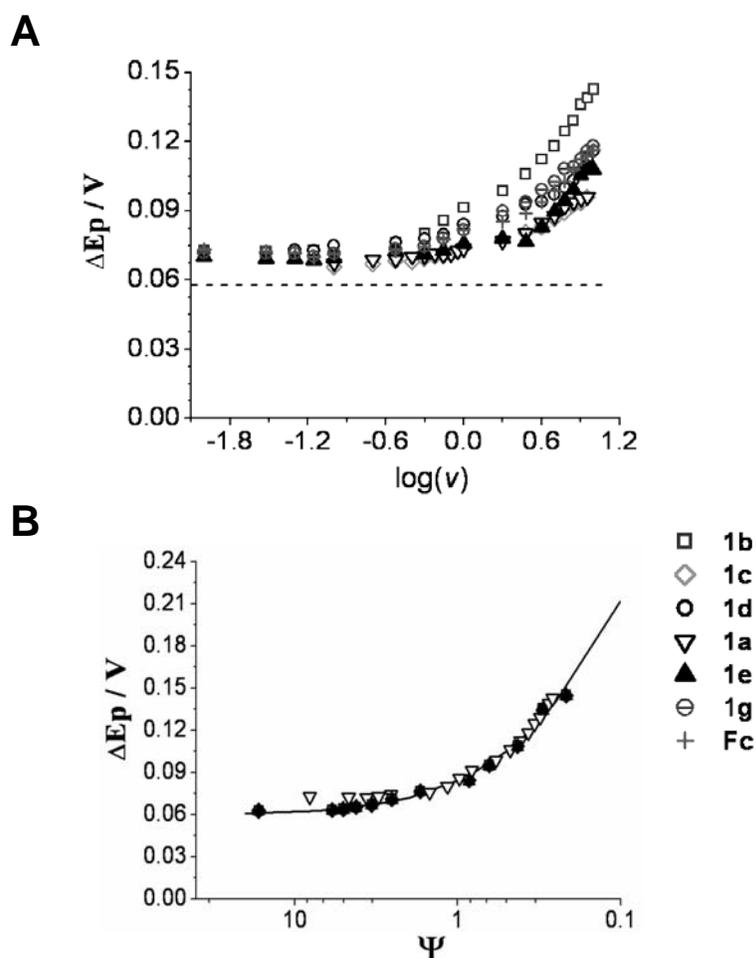


Figura 6. (A) Gráfico de la función $\Delta E_p = f(\log v)$, para *m*-nitrobenceno 1.0 mM en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M y (B) Variación de la separación de picos $\Delta E_{p_{1c-1a}}$ en función de Ψ . La línea continua representa la variación teórica según Nicholson [71].

La variación del ΔE_p vs $\log(v)$ se utilizó para determinar, mediante el método de Nicholson [71], el valor de la constante de velocidad estándar de transferencia de carga heterogénea (k^0), (tabla 1, pag. 45). El estudio de este parámetro en los *m*-nitrobencenos se intentó usar como un modelo sencillo para obtener una idea sobre cual sería la velocidad del proceso de transferencia heterogénea en los compuestos 4-X-2-nitrofenoles **3a-g**. Podemos observar que los valores de (k^0) de los compuestos modelo *m*-nitrobencenos **1b-g**, están en el orden de 0.05 a 0.1 cm s^{-1} (tabla 1, pag. 45), compatibles con procesos de transferencia de carga cuasi-reversible a las velocidades empleadas. Sin embargo para el ferroceno se obtuvo el valor de $k^0 = 0.07 \text{ cm s}^{-1}$, menor que el obtenido para el

nitrobenzeno **1a**, lo que puede implicar el efecto de la caída óhmica sobre el ΔE_p de efectos cinéticos y explicaría la separación en las tendencias mostradas por cada uno de los compuestos *m*-nitrobenzenos.

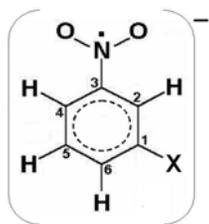
Por otro lado, interesados en la caracterización del anión-radical nitro mediante la técnica espectroscópica de EPR acoplada a una celda de análisis electroquímico (EPR *in situ*), se realizaron los experimentos a un valor de potencial cercano al valor del potencial de pico E_{pc} de la onda I_c , sistema $((X-\phi)NO_2/(X-\phi)NO_2^{\bullet -})$. Con este procedimiento se detectó el espectro del anión-radical correspondiente confirmándose que el primer proceso de reducción de los *m*-nitrobenzenos (onda I_c) involucró la formación del anión-radical nitro. En consecuencia, con los estudios de electroquímica *in situ* de los *m*-nitrobenzenos, se desarrolló una metodología experimental que se usó para el seguimiento de las especies radicales que se obtuvieron en la reducción de los derivados del nitrofenol **3a-g** (figura 3, pag. 29).

4.1.3. Electroquímica EPR *in situ* de *m*-nitrobenzenos **1b-g**

En las figuras B.1.1. - B.1.6., del Anexo 1, se presentan los espectros correspondientes a los aniones-radical nitro de los compuestos *m*-nitrobenzenos **1b-g** estudiados (figura 3, pag. 29). En cada uno de los espectros mostrados se adjuntaron las isosuperficies de densidad de espín de cada estructura radical.

En todos los derivados *m*-nitrobenzenos **1b-g**, se detectó una señal de EPR. Se encontró que el carácter de la señal espectral difiere bastante en los compuestos *m*-nitroaromáticos **1b-g**, estudiados por EPR *in situ*. En los espectros de EPR de cada uno de los compuestos *m*-nitrobenzenos se observan cinco constantes de acoplamiento de espín electrónico, una de las cuales corresponde al acoplamiento del electrón desapareado con el núcleo de átomo de nitrógeno del grupo nitro. Las demás constantes de acoplamiento corresponden al acoplamiento del electrón desapareado con cada uno de los núcleos de protón del anillo aromático, tabla 2.

Tabla 2. Valores experimentales de las constantes de acoplamiento hiperfino (HFCC), obtenidos del espectro de EPR de las especies radicales detectadas durante los experimentos de EPR de los compuestos *m*-nitrobenenos



	-X	σ_m^{\S}	a_N / G	a_{H-2} / G	a_{H-3} / G	a_{H-4} / G	a_{H-5} / G	a_{H-6} / G
1b	-NH ₂	-0.16	10.67	3.59	ND	3.31	0.99	3.09
1c	-CH ₃	-0.07	10.5	3.37	ND	3.82	0.98	3.27
1d	-OCH ₃	0.12	10.24	3.3	ND	3.78	1.02	3.27
1a	-H	0.0	10.38	3.36	1.08	3.93	1.08	3.36
1e	-CF ₃	0.43	9.28	3.29	ND	4.23	1.29	3.5
1f	-C(O)CH ₃	0.38	9.6	3.15	ND	4.24	1.09	3.65
1g	-CN	0.56	8.87	3.25	ND	4.36	1.02	3.61

[§] Tomado de la referencia [70]

ND: Dato no detectado experimentalmente.

La numeración usada para los compuestos *m*-nitrobenenos (**1b-g**) es la que se muestra arriba.

Debido a que los métodos semiempíricos ZINDO/I requieren poco tiempo y capacidad computacional para la optimización de geometrías Se intentó la asignación de las (HFCC) en el anión-radical nitro, considerando la numeración usada para los *m*-nitrobenenos y empleando las isosuperficies de densidad de espín de cada estructura radical obtenidas de cálculos semiempíricos ZINDO/I [63,64], usando HyperChem Versión. 7.51 (HyperCube Inc.) en la optimización de la geometría para la estructura de los radicales detectados experimentalmente.

Sin embargo cualitativamente las isosuperficies determinadas no mostraron diferencias en los contornos poblacionales de espín electrónico (figuras B.1.1. a B.1.6., Anexo 1), por lo que se consideró el efecto electroatractor o electrodonador del grupo sustituyente y fueron asignadas de acuerdo con el anión-radical nitro del nitrobeneno [40].

Como se mostró en la tabla 2, las constantes de acoplamiento de protón a_{H-2} , a_{H-4} , y a_{H-6} tienen un valor mayor que el encontrado para la constante a_{H-5} , lo que está de acuerdo con el hecho de que la densidad de espín desapareado en el átomo de carbono adyacente al protón en C-5, tenga un valor negativo. Además, por efecto del sustituyente se encontró un aumento del valor de las constantes de acoplamiento de protón a_{H-4} , y a_{H-6} y una disminución del valor de la constante de nitrógeno.

De los datos mostrados en las tablas 1 y 2 (pags. 45 y 51), se evidenció una relación directa entre el valor de σ_m , constante de Hammett de sustituyentes en la posición *meta*- al grupo nitro, con respecto a la constante de acoplamiento de nitrógeno (a_N/G) y $\Delta E_{1/2}$, (Ec. 4.15 y 4.16), figura 7.

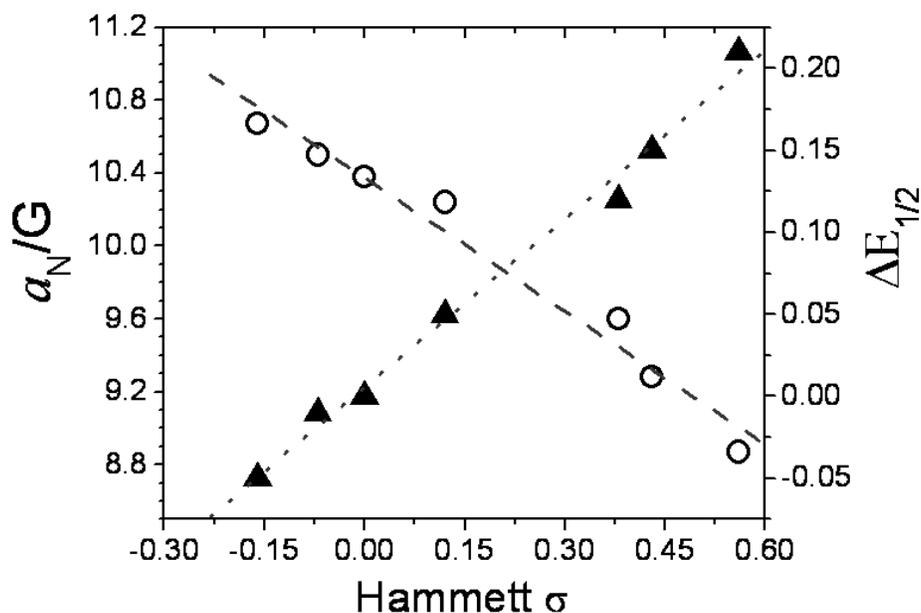


Figura 7. Variación de la constante de acoplamiento de nitrógeno (a_N/G) para cada anión-radical *m*-nitrobenzeno (○) y del valor de $\Delta E_{1/2}$ ($\Delta E_{1/2} = (E_{1/2})_X - (E_{1/2})_H$), obtenido a $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$ (▲) con el correspondiente valor de σ Hammett (σ_m), (Ec. 4.15 y 4.16).

$$a_N = -2.44\sigma_m + 10.4 \quad r^2 = 0.98 \quad (4.15)$$

$$\Delta E_{1/2} = 0.34\sigma_m + 0.01 \quad r^2 = 0.99 \quad (4.16)$$

La constante de acoplamiento de nitrógeno (a_N/G) resultó útil para la discusión del efecto del sustituyente sobre la reducción de los *m*-nitrobenzenos estudiados. Esta constante

(a_N/G) demostró tener un valor más alto que las constantes de acoplamiento de protón. Esto significa que una mayor densidad de espín electrónico se encuentra en el nitrógeno del grupo nitro. Sin embargo, a medida que aumenta el carácter atractor de electrones del grupo sustituyente, provocó una disminución del valor de la constante (a_N/G). Por lo tanto, el grupo nitro llega a tener mayor o menor densidad de espín electrónico por el efecto donador o atractor de electrones del sustituyente.

Finalmente, se estimó una expresión sencilla que describe el comportamiento de a_N con respecto al potencial de media onda $E_{1/2}$ (Ec. 4.17), a $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$. A pesar de que no hay una justificación teórica para esta relación, se consideró como una forma simple de correlación de estos datos.

$$a_N = -7.3(E_{1/2}) - 0.42 \quad r^2 = 0.98 \quad (4.17)$$

Habiendo estudiado los compuestos *m*-nitrobencenos **1b-g**, se procedió a estudiar un grupo de compuestos *o*-nitrobencenos **2b-e** (figura 3, pag. 29). De acuerdo a la literatura en estos compuestos hay posibilidad de interacciones intramoleculares de puente de hidrógeno [73-77]. Por lo tanto del estudio de estos compuestos (**2b-e**) se puede establecer la influencia de este grupo sustituyente y definir la forma en la que éste afecta la electro-reducción de los compuestos nitroaromáticos por la existencia del citado puente de hidrógeno intramolecular.

4.2. Estudio electroquímico de los compuestos *o*-nitroaromáticos **2b-e**

En el Anexo 1 (figuras A.2.1. a A.2.4.), se muestra el comportamiento voltamperométrico en acetonitrilo a diferentes velocidades de barrido de potencial, descrito por los compuestos *o*-nitroaromáticos estudiados. Estos compuestos mostraron un comportamiento voltamperométrico similar al nitrobenceno **1a** y a los *m*-nitrobencenos (figuras A.1.1. a A.1.6., Anexo 1). A una velocidad de barrido de potencial $v = 0.1 \text{Vs}^{-1}$ los derivados (*o*-nitroanilina **2b** y *o*-nitroacetanilida **2d**) presentaron dos ondas de reducción (I_c y II_c) ver figuras A.2.1.A y A.2.3.A (Anexo 1) y el *o*-nitrobenzaldehído **2e**, (figura

A.2.4.A., Anexo 1) mostró una onda adicional de reducción (señal III_c).

En todos estos compuestos la inversión del barrido de potencial justo después del potencial del primer pico voltamperométrico onda I_c, permitió detectar una señal de oxidación I_a. Además, mostraron diferencias en el número de señales de oxidación asociadas a II_c. En el caso de los compuestos *o*-nitroanilina **2b**, y la *o*-nitroacetanilida **2d**, una onda de oxidación (señal II_a). En el caso de *o*-nitrotolueno **2c**, dos señales de oxidación (II_a y III_a) similar al nitrobenceno **1a** mientras que en el *o*-nitrobenzaldehido **2e**, la onda (II_c) resultó asociada a la señal de oxidación (II_a) y la onda III_c a la señal de oxidación III_a.

Al aumentar la velocidad de barrido en el caso del compuesto *o*-nitroanilina **2b**, la señal II_a, se desplaza hacia valores de potencial menos negativos (figura A.2.1.B., Anexo 1). Esta señal de oxidación, puede deberse a la oxidación de la hidroxilamina electrogenerada en la onda de reducción II_c. Además se puede observar que al aumentar (v), ocurre la formación de pequeños hombros de oxidación asociados a la onda II_c, y a valores de potencial cercanos al E_{pa} de la señal de oxidación I_a. En el *o*-nitrotolueno **2c**, la intensidad de la señal II_a, disminuye hasta desaparecer, quedando solamente la señal de oxidación III_a, la cual aumenta en intensidad (figura A.2.2.B., Anexo 1). Este comportamiento en el *o*-nitrotolueno, indica que otras especies electroactivas se forman además de la hidroxilamina. En la *o*-nitroacetanilida **2d**, la onda II_a desaparece y las señales IV_a y V_a, aparecen a un valor de potencial de oxidación cercano al E_{pa} de la onda I_a (figura A.2.3.B., Anexo 1). La formación de especies que se oxidan a un potencial más negativo que el potencial de oxidación de la onda II_a, es lo que provoca la desaparición de la onda II_a. Estas señales de oxidación no se encontraron en los demás *o*-nitrobencenos ($-NH_2$ **2b**, $-CH_3$ **2c**, y $-CHO$ **2e**). En el *o*-nitrobenzaldehido **2e**, al aumentar la velocidad de barrido de potencial, aumenta la intensidad de la onda II_a y disminuye la intensidad de III_c, mientras que la onda III_a desaparece completamente (figura A.2.4.B., Anexo 1). Este resultado puede explicarse considerando que la onda III_a, está relacionada con la oxidación de un producto formado en la onda III_c, durante la reducción del grupo aldehído $-CHO$, en tanto que en la onda II_a, se oxida la hidroxilamina electrogenerada en la onda II_c.

4.2.1. Análisis de los datos voltamperométricos

La descripción anterior, pone de manifiesto de una forma cualitativa la influencia de los cambios estructurales sobre la naturaleza del mecanismo. Con el fin de analizar los cambios en el comportamiento electroquímico de los derivados *o*-nitrobenzenos en función del sustituyente y de algún tipo de interacción del grupo nitro con el sustituyente se desarrolló el análisis de los datos del estudio voltamperométrico.

Es importante hacer notar que sólo en el voltamperograma cíclico del derivado *o*-nitrotolueno **2c**, (figura A.2.2., Anexo 1), se mostró una pre-onda (W_c) que acompaña a la onda I_c . Este efecto también ha sido observado en el caso del nitrobenzeno y se ha planteado que la aparición de dicha pre-onda (W_c) es debida a la formación de un complejo de asociación entre el oxígeno del grupo nitro y un protón proporcionado por el agua presente en el medio. Cabe mencionar que contrario a lo mencionado en la literatura [78], en medio aprótico el voltamperograma cíclico del *m*-nitrotolueno **1c** (figura A.1.3., Anexo 1), no mostró una pre-onda.

El análisis de la corriente de pico de I_c , con respecto a la raíz cuadrada de la velocidad de barrido de potencial en los compuestos *o*-X-nitrobenzenos, mostró un comportamiento lineal lo que indicó que el proceso se encuentra controlado por difusión, figura 8.

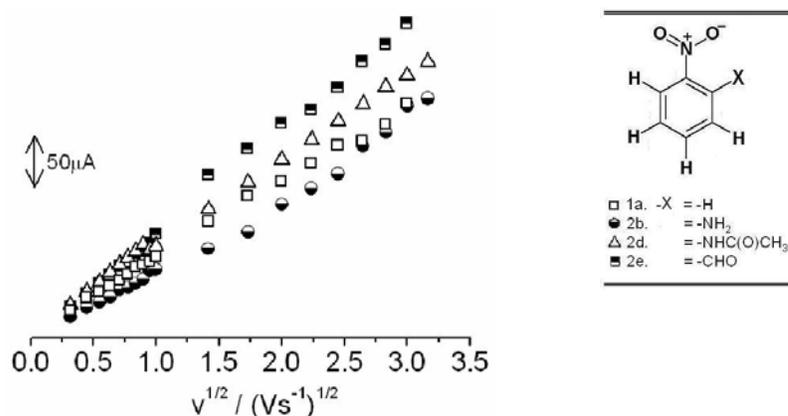


Figura 8. Variación de la i_{pc} (onda I_c) con respecto a $v^{1/2}$ ($0.1 \text{Vs}^{-1} < v < 10 \text{Vs}^{-1}$), para los compuestos *o*-X-nitrobenzenos 1.0 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07cm^2).

Esta tendencia lineal y el valor del intercepto en cada curva cercano al origen está de acuerdo con una variedad de mecanismos, por lo que no es importante usar esta relación para lograr una discriminación mecanística [79].

A continuación se muestra la tabla 3, con los parámetros electroquímicos determinados en el estudio voltamperométrico de los compuestos *o*-nitrobenzenos **2b-e**.

Tabla 3. Parámetros electroquímicos para la onda redox (I_c y II_c) en un medio de Et₄NBF₄ 0,1 M en MeCN, de los compuestos *o*-nitrobenzenos (**2b-e**) estudiados

	σ_p^{\S}	$E_{1/2}^{\ddagger}$	E_{pIa}/V^{\ddagger}	E_{pIc}/V^{\ddagger}	$\frac{\partial E_p}{\partial(\log v)}$		E_{pIIc}/V^{\ddagger}	$i_{pIa}/i_{pIc}^{\ddagger}$	$-\Delta E_p/V^{\ddagger}$
					$m/mV\ dec^{-1}$	k^0			
2b	-0.66	-1.63	-1.59	-1.67	-13	52	-2.11	0.45	0.077
2c	-0.17	-1.62	-1.59	-1.66	-8	50	-2.06	0.85	0.068
1a	0.0	-1.52	-1.49	-1.56	-3	80	-2.05	0.96	0.071
2d	0.0	-1.34	-1.31	-1.38	-9	95	-2.02	0.99	0.069
		-1.52	-1.49	(-1.56)				(0.82)	(0.066)
2e	0.42	-1.29	-1.26	-1.33	-5	95	-1.73	0.98	0.068
		-1.23	-1.20	(-1.26)				(0.96)	(0.061)

[§] Tomado de la referencia [70]

[£] $k^0 \times 10^{-3}/cm\ s^{-1}$, obtenida mediante el método de referencia [71]

[†] a $v = 0.1\ Vs^{-1}$.

Datos en paréntesis corresponden al isómero *para*- de los derivados **2d** y **2e**.

Por otro lado, el análisis del potencial de pico E_{pIc} con respecto a la velocidad de barrido de potencial, es de gran utilidad en la discriminación mecanística, ya que permite diferenciar entre un mecanismo ECE de uno DISP1 ó DISP2. Las tendencias de las curvas E_p vs $\log(v)$ obtenidas experimentalmente se pueden comparar con las curvas teóricas descritas para tales mecanismos y de esta manera, es posible conocer el mecanismo de la reacción electroquímica.

De acuerdo a lo descrito por la pendiente de la relación $E_p = f(\log v)$ Saveant y Amatore [48,79] los criterios para el diagnóstico del mecanismo de reducción son ECE (m

$\partial E_{pf} / \partial \log(v) = 30 \text{ mV dec}^{-1}$), DISP1 ($\partial E_{pf} / \partial \log(v) = 30 \text{ mV dec}^{-1}$) y DISP2 ($\partial E_{pf} / \partial \log(v) = 20 \text{ mV dec}^{-1}$). Sin embargo, es conveniente señalar que dicho criterio es incapaz de distinguir entre un mecanismo ECE y uno de primer orden DISP1.

En el caso de los compuestos **2b-e**, el comportamiento del potencial de pico $E_{p_{Ic}}$ con respecto a la velocidad de barrido describió una tendencia lineal cuyo valor experimental de la pendiente para la función $E_{p_{Ic}} = f(\log v)$ sugiere que el mecanismo de reducción observado está aparentemente asociado a una etapa puramente monoelectrónica. Sin embargo, los valores de $\Delta E_p \neq 0.06 \text{ V}$, del cociente de corrientes de pico $i_{p_{Ia}}/i_{p_{Ic}} \neq 1$, y $0.052 \leq k^0 \leq 0.095 \text{ cm s}^{-1}$ (tabla 3, pag. 56), son compatibles con procesos de transferencia de carga cuasi-reversible a las velocidades empleadas.

4.2.2. Efecto del sustituyente

Teniendo en cuenta que, el potencial rédox es muy sensible a cualquier cambio en el ambiente químico de la especie electroactiva [80]. En el caso de los compuestos *o*-nitroanilina **2b** y *o*-nitrotolueno **2c**, el efecto electrodonador de los sustituyentes $-\text{NH}_2$ y $-\text{CH}_3$ ($\sigma_m < 0$), influyó en el valor del potencial de pico $E_{p_{Ic}}$ adquiriendo un valor más negativo que los demás compuestos (tabla 3, pag. 56). Se descarta la posibilidad de interacción intramolecular a través de puente de hidrógeno entre los hidrógenos de estos sustituyentes y el grupo nitro ó su anión-radical. Sin embargo, es posible que el efecto estérico *orto*-contribuya también a que el valor del potencial de pico $E_{p_{Ic}}$ sea más negativo [77,78,81]. Este último hecho se justifica al comparar los valores de $E_{p_{Ic}}$ obtenidos para los isómeros *m*-nitrotolueno **1c** y *m*-nitroanilina **1b**, respectivamente y con los valores de la constante de transferencia electrónica k^0 (tabla 1 y 3, pags. 45 y 56), cuyo valor es bajo, comparado con el valor obtenido para nitrobenceno **1a**. Al comparar los valores de $E_{1/2}$ de los *o*-nitrobencenos, se encontró que el requerimiento de energía, para llevar a cabo la reducción del grupo nitro al anión-radical de los *o*-nitrobencenos, sigue el orden de acuerdo al grupo sustituyente: $-\text{NH}_2$: **2b** > $-\text{CH}_3$: **2c** > $-\text{H}$: **1a** > $-\text{NHC(O)CH}_3$: **2d** > $-\text{CHO}$: **2e**, (tabla 3, pag. 56).

Para establecer la relación entre los potenciales de media onda ($E_{1/2}$) y el efecto del sustituyente se empleó la relación Hammett-Zuman (Ec. 1.10, sección 1. pag. 17). Los valores de $\Delta E_{1/2}$ (señal I_c) y el potencial de pico de la onda II_c , E_{pII_c} , se correlacionaron con los parámetros sigma de Hammett σ_p [70], de los *o*-nitrobenzenos. Se usó el valor de (σ_p) para cada grupo sustituyente, asumiendo que sus efectos electrónicos en las posiciones *orto*- y *para*- del sistema aromático son equivalentes. Para el pico I_c , se obtuvo la ecuación: ($\Delta E_{1/2} = (0.38V * \sigma_p \pm 0.07) + (0.07 V \pm 0.03)$, $r^2 = 0.69$), mientras que para el pico II_c , se encontró la siguiente relación: ($E_{pII_c} = (0.33V * \sigma_p \pm 0.13) - (1.96 V \pm 0.04)$, $r^2 = 0.64$). La falta de correlación entre $\Delta E_{1/2}$ y σ_p , y el comportamiento voltamperométrico descrito por cada derivado nitroaromático sugiere cambios en la estabilidad de los intermediarios electrogenerados durante el proceso de transferencia de carga global (ondas I_c y II_c). Sin embargo, en los compuestos *o*-nitrobenzenos estudiados, éstos cambios no pueden ser fácilmente correlacionados con el efecto del sustituyente en términos de la sigma de Hammett σ_p .

Adicionalmente se realizó un estudio voltamperométrico de los compuestos *p*-nitroacetanilida y *p*-nitrobenzaldehído y se determinaron los valores de potencial de pico para la onda de reducción I_c y se compararon con los E_{pI_c} , de los isómeros *o*-nitroacetanilida **2d** y *o*-nitrobenzaldehído **2e**, tabla 3 (pag. 56). Se encontró que en el caso de la *o*-nitroacetanilida **1d**, el potencial de pico en I_c , es menos negativo que el mostrado por su isómero *p*-nitroacetanilida tabla 3. Se propuso como explicación que en la *o*-nitroacetanilida **2d**, el grupo $-NHC(O)CH_3$, ejerce aparentemente un efecto atractor de electrones. Sin embargo en reacciones como la sustitución electrofílica, el grupo acetanilido $-NHC(O)CH_3$, junto con los grupos metilo $-CH_3$ y amino $-NH_2$, tiene un efecto donador de electrones siendo activadores de las posiciones *orto*- y *para*- del anillo aromático. Esto hace pensar que, un factor extra al puramente debido al efecto del sustituyente esté presente. Este factor está asociado con la posible interacción del hidrógeno del grupo acetanilido ($-NHC(O)CH_3$), con uno de los oxígenos del grupo nitro, mediante la formación de puente de hidrógeno intramolecular [76], lo que permite que el anión-radical nitro sea más estable, figura 9.

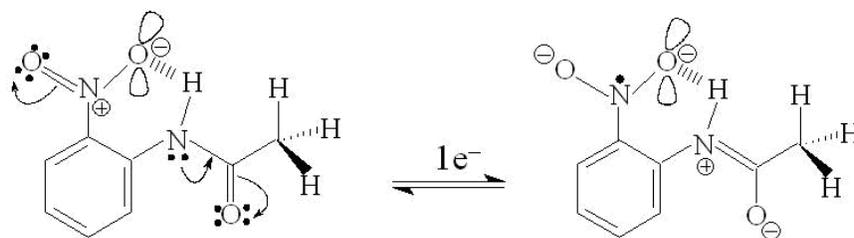


Figura 9. Formación del anión-radical nitro a partir de *o*-nitroacetanilida **2d**, vía transferencia monoeléctrica (onda I_c), ver (Anexo 1, figura A.2.3.). Estructura planar del anión-radical nitro estabilizada por puente de hidrógeno intramolecular.

Por otro lado en el *o*-nitrobenzaldehído **2e**, el proceso de reducción I_c tiene un valor de E_{pI_c} más negativo que el valor encontrado para el *p*-nitrobenzaldehído tabla 3 (pag. 56). Esto es debido a que en el *o*-nitrobenzaldehído **2e**, tanto el grupo $-\text{NO}_2$ y el $-\text{CHO}$ se acomodan fuera del plano del anillo aromático por la repulsión entre un oxígeno del grupo nitro y el carbono del grupo aldehído [73]. La rotación del grupo nitro en el *o*-nitrobenzaldehído **2e**, está relacionada con la interacción entre los dos grupos ($-\text{NO}_2$ y $-\text{CHO}$) para formar un puente de hidrógeno mucho más débil (ver figura 10) [74], que el evidenciado en el derivado **2d**, modificando la influencia electrónica del grupo aldehído. Esto ocasiona una pérdida de resonancia en la estructura. Sin embargo se propone que, la incorporación de un electrón desapareado al sistema π , del *o*-nitrobenzaldehído **1e**, le permitió al anión-radical ganar estabilidad por efectos resonantes, lo que explicaría el valor del cociente de corrientes de pico ($i_{pa}/i_{pc} = 0.98$), que resultó mayor al obtenido para el nitrobenzeno **1a**, tabla 3 (pag. 56).

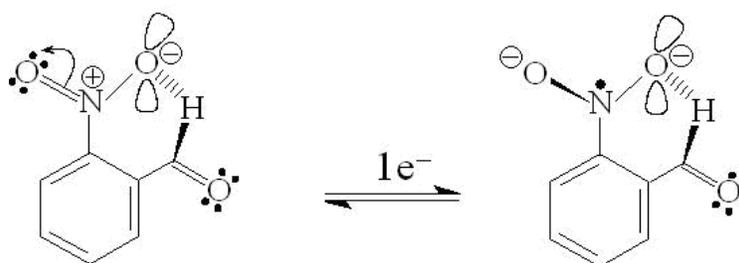


Figura 10. Formación del anión-radical nitro a partir de *o*-nitrobenzaldehído **2e**, vía transferencia monoeléctrica (onda I_c), ver (Anexo 1, figura A.2.4.). Estructura antiplanar del anión-radical nitro estabilizado por puente de hidrógeno intramolecular.

Se ha mencionado en la literatura que en el caso del *o*-nitrobenzaldehido **2e**, el proceso de reducción que ocurre a nivel de la onda II_c, está relacionado con la reducción del grupo aldehído vía dos transferencias monoelectrónicas y dos transferencias de protón. Sin embargo, lo que se observó de sus voltamperogramas es un comportamiento electroquímico similar al presentado por el nitrobenzeno **1a**. Al respecto, el comportamiento voltamperométrico descrito por el compuesto *p*-nitrobenzaldehido, proporcionó más información, figura 11.

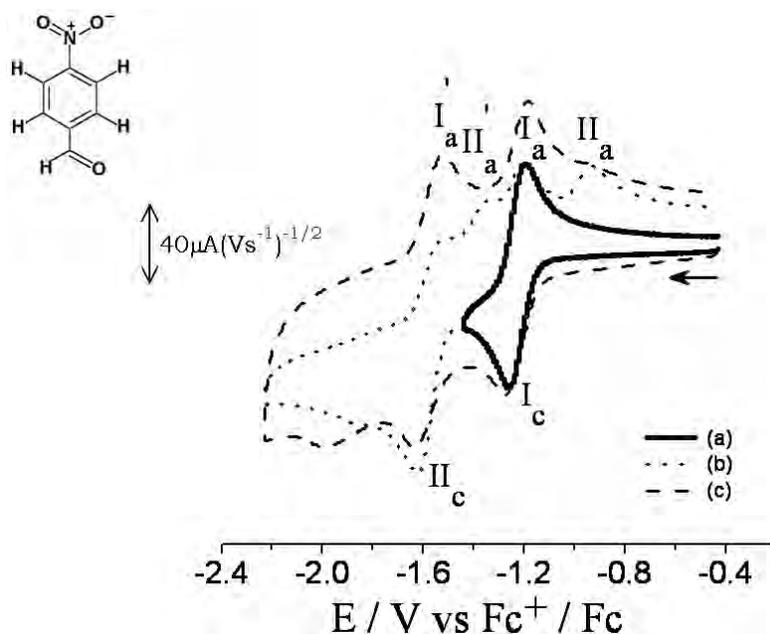


Figura 11. Voltamperograma cíclico de *p*-nitrobenzaldehido 1.0 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), E_i = -0.4 V. (a) E_λ = -1.4 V y v = 0.1 Vs⁻¹, (b) E_λ = -2.2 V y v = 0.1 Vs⁻¹ y (c) E_λ = -2.2 V y v = 10 Vs⁻¹.

En la figura 11-(a) se observa que al invertir el barrido de potencial justo después de la onda I_c, ésta tiene asociadas la señal de oxidación I_a. En la figura 11-(b) la onda II_c, tiene asociadas las señales de oxidación I_{a'}, II_{a'} y II_a. Esto evidenció la alta estabilidad de algún intermediario electrogenerado que se produjo durante la reducción del anión-radical en el segundo proceso de reducción onda II_c. Lo anterior se puede justificar al observar que el segundo proceso de reducción (onda II_c), muestra un comportamiento cuasi-reversible, en donde la relación de corrientes ip_{I_a'}/ip_{II_c} = 0.5, ΔE_{p(I_a'-II_c)} = 0.105V y E_{1/2} = -1.573V, ip_{II_c}/ip_{I_c} = 1.14, figura 11-(b). Además al aumentar la velocidad de barrido de potencial

(figura 11-(c), la señal II_a desaparece y la relación de corrientes de pico ip_{I_a}/ip_{IIc} aumenta su valor acercándose a uno, lo que explica que II_a se debe a un producto de degradación del compuesto que se oxida en I_a'

Cabe señalar que a altas velocidades figura 11-(c), se evidenció una señal de reducción (hombro) a valores de potencial más negativos que el potencial de pico de la onda II_c . Este resultado puede estar relacionado con la reducción del grupo $-CHO$ presente en la molécula.

Los voltamperogramas presentados en el Anexo 1 (figuras A.2.1-A.2.4), ilustraron el comportamiento voltamperométrico que resultó del proceso de transferencia electrónica de los compuestos *o*-nitrobenzenos **2b-e**, en donde se evidenció la influencia del efecto del sustituyente. Asimismo, la comparación del comportamiento electroquímico de los derivados *orto-* y *para-*, en el caso de los compuestos *o*-nitroacetanilida **2d** y *o*-nitrobenzaldehído **2e**, permitió explicar cómo el puente de hidrógeno afectó el valor de E_p .

Como se mencionó anteriormente el propósito principal de este trabajo de tesis es el estudio de los efectos de asociación y de transferencia de protón en la electro-reducción de compuestos nitroaromáticos. Con la finalidad de alcanzar este objetivo, se propuso hacer el estudio electroquímico de algunos derivados del nitrofenol y la estrategia consistió en modular la fuerza ácida del hidrógeno del grupo $-OH$ adyacente al grupo nitro, mediante la presencia de sustituyentes en la posición *para-* al $-OH$.

4.3. Comportamiento electroquímico de derivados del nitrofenol

4.3.1. Estudio electroquímico de *o*-nitrofenol **3a** y *p*-nitrofenol **3h**

En la figura 12, se muestra el voltamperograma cíclico en acetonitrilo, para los compuestos *o*-nitrofenol **3a** y *p*-nitrofenol **3h** a diferentes velocidades

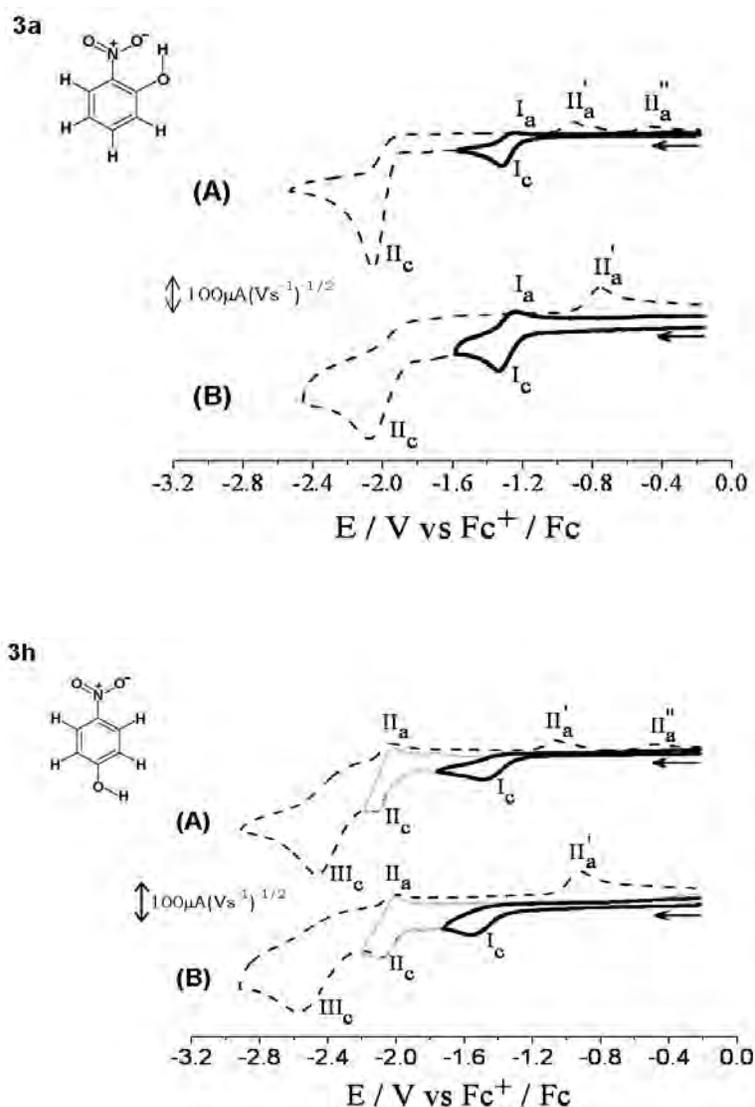
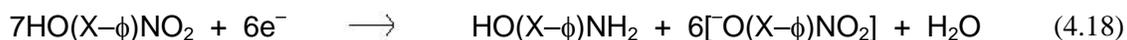


Figura 12. Voltamperograma cíclico de disoluciones de *o*-nitrofenol **3a** 1.0 mM y *p*-nitrofenol **3h** 1.0 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, en electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $v =$ (A) 0.1 V s⁻¹ y (B) 8.0 V s⁻¹.

En el caso del *p*-nitrofenol **3h**, mostró tres ondas de reducción, (I_c, II_c y III_c). En el caso de la onda I_c, presentó características de transferencia irreversible de electrones y se debe a la reducción del grupo -NO₂ y a la presencia del grupo -OH donador de protón, la cual se ha asociado a una serie de transferencias de electrones acopladas a transferencias de protones que se describen por medio de la reacción global (Ec. 4.18), como se ha propuesto en la literatura [34,50]. La inversión del barrido de potencial justo después de la onda I_c ($E_{\lambda} = -7.75$ V), permitió detectar una señal de oxidación a $E_{p_a} = -0.4$ V, $v = 0.1$ V s⁻¹, lo que

sugirió que en acetonitrilo el primer proceso de reducción (onda I_c) del *p*-nitrofenol ocurrió de manera parcial. Este resultado está en concordancia con lo evidenciado por otros investigadores [93].



Por otro lado, la onda II_c describe un comportamiento cuasi-reversible, con $i_{p\text{IIa}}/i_{p\text{IIc}} \neq 1$, y $(E_{p\text{IIa}} - E_{p\text{IIc}}) = 0.1 \text{ V}$. La onda III_c, por ser un proceso multielectrónico, genera especies intermediarias con cierta estabilidad y que son oxidadas a potenciales menos negativos y correspondientes a las ondas II_a' y II_a''. Además, podemos encontrar que al aumentar la velocidad de barrido de potencial ($v = 8.0 \text{ Vs}^{-1}$), la onda II_a', se desplaza hacia valores de potencial menos negativos y la onda II_a'' desaparece (figura 12-(3h-B)). Cabe mencionar que los procesos de reducción asociados a las ondas II_c y III_c, han sido escasamente considerados, probablemente debido a que estos picos aparecen a potenciales muy negativos y en algunos casos, su presencia es sólo mencionada [82]. La onda II_c, se ha relacionado con la reducción del anión nitrofenolato en dianión-radical vía una transferencia monoelectrónica [93]. Este dianión-radical altamente reactivo no se protona en la interface porque a un potencial de reducción más negativo que el valor de $E_{p\text{Ic}}$, no hay *p*-nitrofenol sobre la superficie del electrodo y/o por lo tanto puede ser reducido en el siguiente proceso de reducción a potenciales más negativos (onda III_c). Esto se confirmó mediante el estudio del *p*-nitrofenolato de tetraetilamonio, (figura A.4.1., Anexo 1).

En el otro caso, el *o*-nitrofenol **3a** se reduce en dos procesos de transferencia de electrones I_c y II_c como lo muestra el voltamperograma de la figura 12-(3a) (pag. 59). Se observa que al hacer la inversión de potencial, justo después del primer pico voltamperométrico, se detectó una señal de oxidación (onda I_a), asociada a la onda I_c. En tanto que la segunda onda (señal II_c), tiene asociadas las señales de oxidación II_a' y II_a'' ($v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$, figura 12-(3a-A)). Sin embargo, al aumentar la velocidad de barrido, la corriente de pico $i_{p\text{Ia}}$ crece, como sucede para un sistema en el cual ocurren reacciones químicas acopladas después del primer proceso de transferencia electrónica [83]. Además la onda II_a'' desaparece y la onda II_a' se desplaza hacia valores de potencial menos negativos (8 Vs^{-1}

¹, figura 12-(3a-B). Es importante señalar que en la mayoría de los estudios realizados a la fecha, el análisis voltamperométrico se ha restringido a la ventana de potencial donde aparece el primer proceso de reducción [84-86]

En la figura 13, se muestra para los compuestos *o*- y *p*-nitrofenol a $v = 8 \text{ Vs}^{-1}$, la señal voltamperométrica que se obtuvo cuando se invirtió el potencial justo después de la primera onda I_c , (figura 13-A) y se presenta la variación del cociente de recuperación $i(2\theta)/i(\theta)$ a diferentes valores de tiempo de pulso θ , determinado usando la técnica de cronoamperometría de doble pulso de potencial (CDP) (figura 13-B).

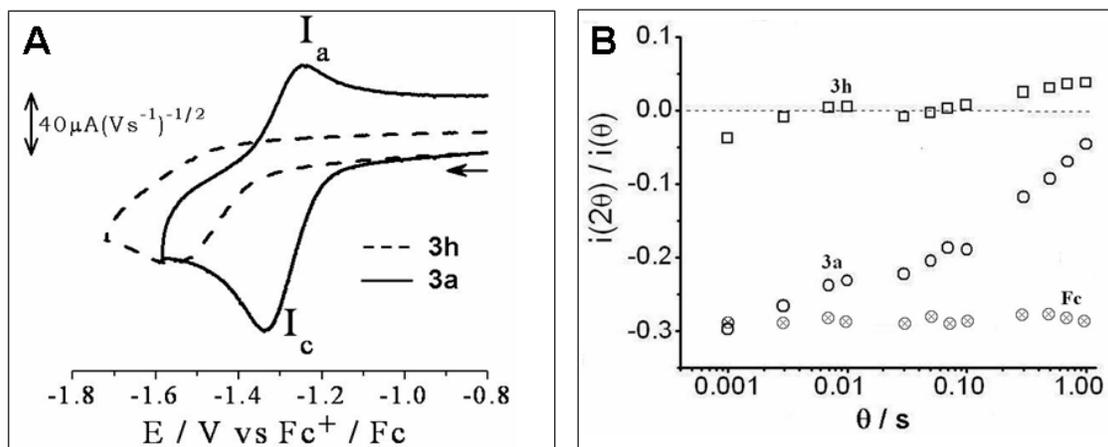


Figura 13. (A) Voltamperograma cíclico de *p*-nitrofenol **3h** 1 mM, y *o*-nitrofenol **3a** 1 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2) a $v = 8 \text{ Vs}^{-1}$. (B) Variación del cociente $i(2\theta)/i(\theta)$ a diferentes valores de tiempo de pulso θ , para *p*-nitrofenol **3h** 1 mM, $E_{\text{pulso directo}}: -1.715\text{V}$, $E_{\text{pulso inverso}}: -1.215\text{V}$ y *o*-nitrofenol **3a** 1 mM, $E_{\text{pulso directo}}: -1.564 \text{ V}$, $E_{\text{pulso inverso}}: -1.060 \text{ V}$, \otimes limite experimental obtenido para un sistema monoelectrónico reversible (ferroceno 0.289).

Se observa recuperación de la corriente de oxidación (señal I_a) en el *o*-nitrofenol y total irreversibilidad en el *p*-nitrofenol Este resultado indica que, en el caso del *o*-nitrofenol alguna de las especies electrogeneradas durante el primer proceso de reducción, es electroactiva y tiene cierta estabilidad que le permite ser oxidado en la onda I_a .

Por otro lado, de los experimentos de cronoamperometría de doble pulso de potencial, para el primer proceso de reducción (señal I_c) del *o*-nitrofenol **3a**, se logró la recuperación

de un producto electroactivo ($i(2\theta)/i(\theta) \sim 0.289$ recuperación máxima), que disminuye conforme aumenta el tiempo. Este porcentaje de recuperación puede explicarse por el hecho de que la mayor parte de la corriente faradaica medida en estos experimentos está asociada a la reducción en I_c . A tiempos mayores de 0.001s, el análisis cronoamperométrico confirma la estabilidad del sistema I_a/I_c como un proceso monoelectrónico y reversible. Esto significa que, a nivel interfacial, el anión-radical nitro electrogenerado en la onda I_c , presenta cierta estabilidad permitiendo ser detectado en tiempos del orden de 1 ms. Contrario a esto, no es posible detectar al anión-radical nitro del *p*-nitrofenol, en la interfase, aun a tiempos muy cortos ($i(2\theta)/i(\theta) \sim 0$) figura 13-(B), debido a una mayor velocidad de la reacción protonación.

En estas condiciones experimentales y para estos potenciales, en el *o*-nitrofenol el proceso de reducción en la onda I_c es cualitativamente similar a lo reportado para el *p*-nitrofenol. La diferencia importante es la estabilidad del anión-radical nitro, que debe estar relacionada con la interacción intramolecular entre el grupo hidroxilo en C-1 y el grupo nitro en C-2. Este factor estructural, junto con el efecto de la autoprotónación ocasiona que el potencial de pico E_{pI_c} de la onda I_c en *o*-nitrofenol, sea menos negativo que el E_{pI_c} de *p*-nitrofenol, figura 13-A. Otra interesante diferencia, es la que se puede encontrar en las corrientes de pico I_{pI_c} de I_c , en donde I_{pI_c} de *o*-nitrofenol es mayor que I_{pI_c} de *p*-nitrofenol. Este hecho permite proponer que el puente de hidrógeno intramolecular influye en el primer proceso de reducción (onda I_c) del *o*-nitrofenol **3a**, estabilizando al anión-radical nitro.

Hasta aquí puede decirse que el primer proceso de reducción (onda I_c), está influenciado drásticamente por las reacciones de autoprotónación. Sin embargo la formación de puente de hidrógeno intramolecular, permite al anión-radical del *o*-nitrofenol, ganar cierta estabilidad pudiendo ser detectado mediante cronoamperometría de doble pulso de potencial en tiempos del orden de 1 ms, y mediante la voltamperometría cíclica a velocidades hasta del orden de 0.1 Vs^{-1} . Lo anterior significa que dependiendo de la acidez del hidrógeno del grupo hidroxilo en C-1, es posible estabilizar o desestabilizar al anión-radical nitro de un nitrofenol dado. Por lo tanto la modulación de la acidez de este

hidrógeno, permitiría una mayor estabilización del anión-radical o la desestabilización total debido a la autoprotonación.

Con el objeto de influir en la estabilidad del anión-radical y el mecanismo de reducción, se buscó modular este factor estructural en el *o*-nitrofenol, mediante la sustitución en la posición C-4 con respecto al grupo hidroxilo en C-1, de grupos funcionales que tienen capacidad de atraer o donar electrones al anillo aromático.

4.3.2. Efecto del sustituyente en la reactividad de aniones-radical electrogenerados de *o*-nitrofenoles sustituidos en acetonitrilo

Una interesante alternativa para regular la estabilidad del anión-radical nitro, es modificar la acidez del protón fenólico en un nitrofenol dado. En el caso de los 2-nitrofenoles sustituidos, esto se logra mediante la modificación del grupo sustituyente en la molécula, el cual puede atraer o donar densidad electrónica al grupo hidroxilo en C-1, el efecto del sustituyente cambia la acidez de la molécula, de manera similar como se ha estudiado en α -OH-quinonas [84,88], modificando el mecanismo de reducción, lo cual puede ser importante para la estabilización de alguna estructura anión-radical.

Aunque ha habido un reciente interés en estudiar la reactividad de compuestos nitro [36,85,89], sólo algunos estudios analizan el efecto del sustituyente en la reactividad electroquímica de tales grupos [86] y muchos menos tratan la influencia de la estructura química en los parámetros cinéticos del proceso de transferencia de electrones [90]. Por consiguiente, es de importancia analizar los efectos electrónicos del sustituyente, para tener una visión más amplia de los parámetros que pueden determinar la reactividad química del grupo nitro.

Frente a este hecho, las técnicas electroanalíticas permiten estudiar el mecanismo de reducción de derivados nitroaromáticos y el efecto del sustituyente. El acoplamiento de éstas a técnicas espectroscópicas (espectroelectroquímicas) como por ejemplo EPR *in situ*,

permiten evidenciar la presencia de la especie radical electrogenerada durante el estudio electroquímico de dichos compuestos.

4.3.2.1. Estudio electroquímico de 4-X-2-nitrofenoles **3a** – **3g**

El comportamiento voltamperométrico típico para el *o*-nitrofenol **3a**, se mostró en la figura 12-(3a) (pag. 59) y fue observado para toda la familia de 4-X-2-nitrofenoles estudiados (figuras A.3.1. a A.3.6. Anexo 1), en donde dos procesos de reducción son observables I_c y II_c . Sin embargo, para cada compuesto el comportamiento electroquímico cambia con la velocidad de barrido de potencial (v).

En el caso del compuesto 4-CH₃-2-nitrofenol **3c** (figuras A.3.2., Anexo I), la onda I_c describió un comportamiento voltamperométrico similar al mostrado por el *o*-nitrofenol **3a**, lo cual indica que en estos compuestos el mecanismo de reducción para la onda I_c , es análogo. En el compuesto 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d** (figuras A.3.3. Anexo 1), al invertir el potencial justo después de la onda I_c , el primer proceso de reducción alcanza un comportamiento reversible, a velocidad de barrido de potencial menor que la condición de velocidad, a la que el *o*-nitrofenol alcanza un comportamiento similar.

Al invertir el barrido de potencial justo después de la onda II_c , éstos compuestos (**3c** y **3d**), sólo mostraron una señal de oxidación (II_a') a una velocidad de barrido de 0.1 Vs⁻¹, diferente al caso del *o*-nitrofenol **3a**, donde dos señales de oxidación aparecen. La señal de reducción II_c , muestra un comportamiento irreversible a las velocidades de barrido de potencial empleadas (figuras A.3.2. a A.3.3. Anexo 1).

EL comportamiento voltamperométrico del compuesto 4-CF₃-2-nitrofenol **3e**, 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f** y 4-CN-2-nitrofenol **3g** (figuras A.3.4. a A.3.6. Anexo 1), resultó similar. Para el compuesto **3e**, se puede detectar una señal de oxidación (I_a) asociada a la onda de reducción I_c , a $v = 8.0$ Vs⁻¹, mientras que a esa misma velocidad, en los compuestos 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f** y 4-CN-2-nitrofenol **3g**, no se detectó la señal I_a .

No obstante, en el caso del derivado 4-CN-2-nitrofenol **3g**, la señal de oxidación reversible asociada al pico I_c , se detectó a velocidades de barrido del orden de 30Vs^{-1} .

La inversión de barrido de potencial justo después de la onda II_c , muestra solamente una señal de oxidación (II_a'). Esta señal desaparece al aumentar la velocidad de barrido, pero simultáneamente aparece una señal de oxidación (II_a''), a velocidades de barrido mayores que 1Vs^{-1} (figuras A.3.4. a A.3.6. Anexo 1).

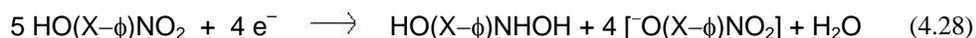
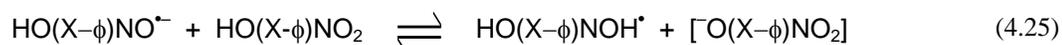
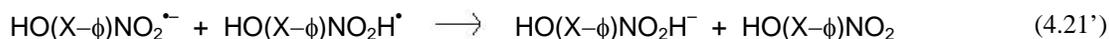
Estos resultados indicaron que el mecanismo involucrado en la transferencia electrónica para los compuestos 4-CF₃-2-nitrofenol **3e**, 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f** y 4-CN-2-nitrofenol **3g**, es similar pero la velocidad de la etapa limitante del proceso electroquímico es diferente del caso presentado arriba para los compuestos *o*-nitrofenol **3a**, 4-CH₃-2-nitrofenol **3c** y 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d**.

Cabe mencionar el comportamiento voltamperométrico del derivado 4-NH₂-2-nitrofenol **3b**, (figura A.3.1., Anexo 1). Este compuesto, mostró un comportamiento similar al descrito por los 4-X-2-nitrofenoles **3c** ($-X = -\text{CH}_3$) y **3d** ($-X = -\text{OCH}_3$). Aunque son apreciables algunas diferencias, como por ejemplo las ondas de reducción I_c y II_c y la señal de oxidación I_a , aparecen a valores de potenciales menos positivos que en el caso de los demás 4-X-2-nitrofenoles. Esto puede deberse al efecto del sustituyente electrodonador $-\text{NH}_2$ (σ_m y $\sigma_p \ll 0$). La onda de reducción II_c , resultó asociada además de la onda II_a' , a otras ondas de oxidación anchas una de ellas podría corresponder a la señal II_a'' , encontrada en el estudio del *o*-nitrofenol **3a**, a 0.1Vs^{-1} .

Los voltamperogramas mostrados en las (figuras A.3.1. a A.3.6. Anexo 1), ilustran la complejidad del mecanismo involucrado en la transferencia electrónica de los *o*-nitrofenoles sustituidos estudiados y muestran la influencia del efecto inductivo del sustituyente.

Con el fin de analizar estos cambios en términos de las propiedades de los sustituyentes presentes, es importante tomar en consideración toda la secuencia que ocurre

en la onda de reducción I_c , que ha sido propuesta anteriormente por Amatore et al [34] como sigue, para el caso del derivado 4-X-2-nitrofenol **3a**, donde $-X = -H$,



La ecuación (4.28), corresponde a la reacción global que se propone que ocurre en la onda I_c . La estequiometría electrónica en esta señal de reducción involucra el consumo de $4/5 e^-$ por mol de nitrofenol reducido, donde sólo $1/5$ de *o*-nitrofenol se reduce a fenilhidroxilamina, mientras $4/5$ de mol de nitrofenol son desprotonados en el proceso. Este tipo de procesos es conocido como autoprotónación [34,59,79], donde el compuesto original actúa como la fuente de protones durante las reacciones de protonación (Ecs. 4.20, 4.22, 4.25 o 4.27). Estos productos son responsables del siguiente proceso de reducción que ocurre en la onda II_c , en donde otros intermediarios son los que se oxidan en las señales de oxidación (II_a' , II_a'' , II_a''') observadas experimentalmente (figuras A.3.1. a A.3.5. Anexo 1). El aumento en intensidad de la señal I_a , con la velocidad de barrido sugiere que se encuentra relacionada con la oxidación del primer intermediario anión-radical nitro electrogenerado (Ec. 4.19), conforme se evita la secuencia de autoprotónación por disminución de la escala de tiempo del experimento. Por lo tanto las señales de oxidación están relacionadas con la oxidación de los productos electrogenerados durante toda la secuencia, tales como la hidroxilamina (Ec. 4.27) o el anión nitrofenolato en (Ecs. 4.20,

4.22, 4.25 o 4.27). Como puede verse (figuras A.3.1. a A.3.6. Anexo 1), la velocidad de formación de éstos productos es dependiente de la estructura molecular y de la escala de tiempo del experimento, por lo que es más útil evaluar los cambios en el comportamiento experimental de las señales de reducción de los compuestos en estudio, para obtener relaciones más cuantitativas, y la siguiente discusión se enfocará en ésta materia.

4.3.2.2. Análisis de la reducción de 4-X-2-nitrofenoles a hidroxilamina

Análisis de las pendientes de la función $E_{p_{I_c}} = f(\log v)$

Una primera aproximación para discernir la etapa determinante de la velocidad en el proceso de autoprotonación asociado a la onda I_c , en los nitrofenoles, consiste en el análisis de las pendientes de la función $E_{p_{I_c}} = f(\log v)$ [34,59,79]. En el caso de los compuesto 4-CF₃-2-nitrofenol **3e** y 4-CN-2-nitrofenol **3g** los valores de las pendientes (**3e**: -41 mV dec^{-1} ; **3g**: -33 mV dec^{-1}) son más negativos que los valores obtenidos para los compuestos: *o*-nitrofenol **3a** (-3 mV dec^{-1}), 4-CH₃-2-nitrofenol **3c** (-13 mV dec^{-1}) y 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d** (-10 mV dec^{-1}). Sin embargo, ambos valores son más altos que los esperados para un mecanismo tipo ECE/DISP [59,79], el cual está en el orden de -19.7 a $-29.6 \text{ mV dec}^{-1}$. Esto indica que los valores de las pendientes están determinados por la cinética de transferencia electrónica heterogénea aunque en estos casos el mecanismo de reducción es también determinado por la protonación homogénea del anión-radical (Ec. 4.20).

En el caso del compuesto *o*-nitrofenol **3a**, la función $E_{p_{I_c}} = f(\log v)$ mostró una pendiente de -3 mV dec^{-1} . Es interesante notar que este valor es diferente del reportado por Amatore y colaboradores en DMSO [34], donde se encontró una pendiente de -15 mV dec^{-1} y que está de acuerdo con el mecanismo de DISP [79]. Esta diferencia sugiere que el mecanismo de reducción en esta señal (onda I_c), es fuertemente dependiente del disolvente empleado y este valor sirve sólo como un punto de referencia para el resto de los compuestos empleados. El valor experimental de la pendiente para la función $E_{p_{I_c}} = f(\log v)$ del compuesto *o*-nitrofenol **3a**, sugiere que el mecanismo de reducción observado está aparentemente asociado a una etapa puramente monoelectrónica.

Como se describió anteriormente, en el caso de los compuestos 4-CH₃-2-nitrofenol **3c** y 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d**, los valores de las pendientes son más negativas que el valor obtenido para el compuesto *o*-nitrofenol **3a**. Debe notarse que ambos compuestos **3c** y **3d**, muestran en la onda I_c, un comportamiento voltamperométrico más reversible que los compuestos 4-CF₃-2-nitrofenol **3e** y 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f**. Por lo tanto el cambio en los valores de potencial de pico con la velocidad de barrido para los 4-X-2-nitrofenoles indica una influencia de la cinética de transferencia electrónica heterogénea durante la formación del correspondiente anión-radical.

Esto se confirmó por la determinación de los valores de k^0 (constante de velocidad estándar de transferencia de carga heterogénea) de los correspondientes *m*-nitrobencenos sustituidos como un modelo sencillo para el estudio de nitrofenoles. Aunque los valores de k^0 de los compuestos modelo están en el orden de 0.1 a 0.05 cm s⁻¹ (tabla 2, pag. 51), compatibles con procesos de transferencia de carga cuasi-reversibles a las velocidades empleadas, la ausencia de una relación directa con las pendientes experimentales de la función $E_{p_{I_c}} = f(\log v)$ no es un criterio suficiente para mostrar de una manera clara la influencia de la velocidad de la etapa de protonación en los resultados experimentales de los 4-X-2-nitrofenoles estudiados.

Es importante mencionar que una compensación ineficiente de la caída óhmica en el experimento, podría ser la causa de las dificultades en la evaluación de la cinética de transferencia de electrones en el valor de las pendientes presentadas, ni la particular influencia química del sustituyente durante el proceso de transferencia de electrones. Sin embargo, estos datos pueden resultar útiles para clasificar cualitativamente a los compuestos estudiados en dos clases: la primera clase involucra los compuestos 4-X-2-nitrofenoles, **3a** (-X = -H), **3c** (-X = -CH₃) y **3d** (-X = -OCH₃), caracterizados por pendientes menos negativas y un comportamiento voltamperométrico más reversible en la onda I_c. El segundo grupo incluye a los compuestos 4-CF₃-2-nitrofenol **3e** y 4-CN-2-nitrofenol **3g**, los cuales muestran pendientes más negativas y comportamiento voltamperométrico menos reversible en I_c.

Análisis cronoamperométrico de doble pulso de potencial (CDP)

Para obtener más información para cada compuesto sobre el papel de un sustituyente, en particular durante el proceso de transferencia de electrón, se empleó la técnica de cronoamperometría de doble pulso de potencial (CDP) [59,91], que ha demostrado ser una alternativa muy interesante cuando es posible aplicar pulsos de potencial en una región de valores de potencial donde el proceso estudiado está limitado por difusión [83]. A continuación la figura 14, muestra la gráfica de $i(2\theta)/i(\theta) = f(\theta)$ para el *o*-nitrofenol **3a**, en diferentes disolventes

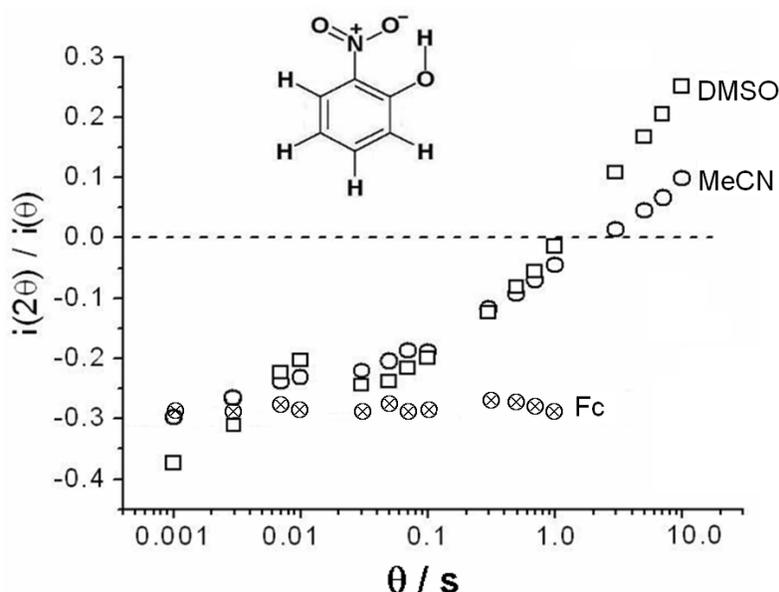


Figura 14. Variación del cociente $i(2\theta)/i(\theta)$ vs θ , para *o*-nitrofenol **3a** 1.0 mM + 0.1 M Et₄NBF₄, $E_{\text{pulso directo}}$: - 1.564 V, $E_{\text{pulso inverso}}$: - 1.060 V, (⊗) límite experimental obtenido para un sistema monoeléctrico reversible (ferroceno 0.289).

Para estudiar el papel de un sustituyente en particular durante el proceso de transferencia de electrón por CDP, se seleccionaron dos compuestos con grupos sustituyentes electrodonadores (4-OCH₃-2-nitrofenol **3d**, y 4-CH₃-2-nitrofenol **3c**), y dos con grupos electroattractores (4-CF₃-2-nitrofenol **3e**, y 4-CN-2-nitrofenol **3g**). El pulso de potencial directo se fijó 200 mV más negativo que el valor de potencial de pico E_{p_c} correspondiente a la onda I_c. El pulso inverso se estableció 200 mV más positivo que el valor del potencial de pico E_{p_c} de la onda I_{a'} excepto para el compuesto 4-CN-2-nitrofenol **3g**, donde el pulso de potencial se fijó 200 mV mas positivo que el potencial de pico E_{p_c} ,

de la onda I_c. La cantidad $i(2\theta)/i(\theta)$ se determinó a partir de los transitorios obtenidos, siendo $i(\theta)$ y $i(2\theta)$ la corriente medida al final del pulso directo y la corriente medida a dos veces la duración del pulso directo, respectivamente. A continuación la figura 15, muestra la variación de $i(2\theta)/i(\theta)$ a diferentes valores de θ

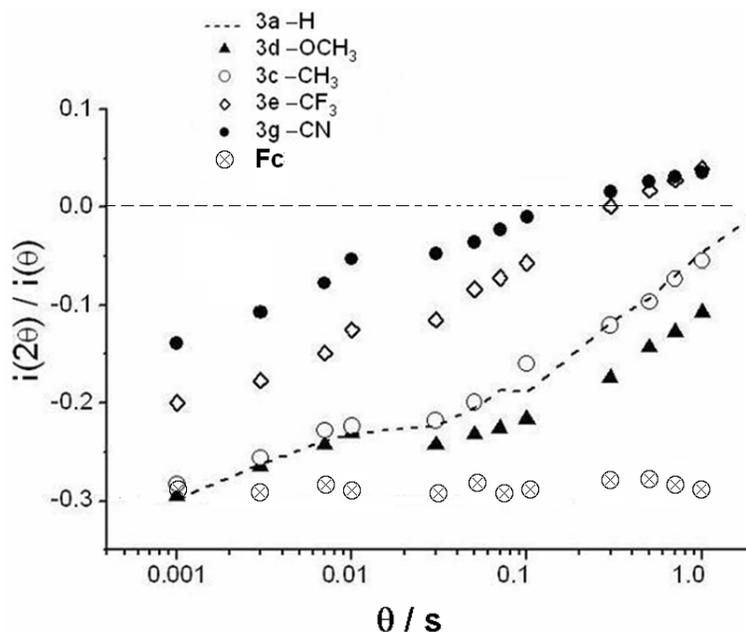


Figura 15. Variación del cociente $i(2\theta)/i(\theta)$, para diferentes valores de tiempo de pulso (θ), en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), para 4-X-2-nitrofenol 1.0 mM en $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1 \text{ M Et}_4\text{NBF}_4$, **3a**, $E_{\text{pulso directo}}: -1.564 \text{ V}$, $E_{\text{pulso inverso}}: -1.060 \text{ V}$; **3d**, $E_{\text{pulso directo}}: -1.561 \text{ V}$, $E_{\text{pulso inverso}}: -1.051 \text{ V}$; **3c**, $E_{\text{pulso directo}}: -1.575 \text{ V}$, $E_{\text{pulso inverso}}: -1.090 \text{ V}$; **3e**, $E_{\text{pulso directo}}: -1.330 \text{ V}$, $E_{\text{pulso inverso}}: -0.890 \text{ V}$; **3g**, $E_{\text{pulso directo}}: -1.271 \text{ V}$, $E_{\text{pulso inverso}}: -0.881 \text{ V}$; \otimes limite experimental obtenido para un sistema monoelectrónico reversible (ferroceno 0.289).

La relación $i(2\theta)/i(\theta)$ disminuye a medida que se incrementa el tiempo del pulso directo, esto indica una pérdida en la estabilidad del anión-radical electrogenerado para los compuestos estudiados, debido a la secuencia de autoprotonación (Ec. 4.19 a 4.27).

En el caso del 4-CH₃-2-nitrofenol **3c**, en el que el grupo -CH₃, tiene un efecto inductivo electrodonador ($\sigma_m < 0$) a tiempos cortos, el cociente $i(2\theta)/i(\theta)$ es cercano al valor esperado para un proceso de transferencia de carga monoelectrónica (0.289), sin reacciones químicas acopladas.

En el otro caso, para los compuestos conteniendo sustituyentes electro-atradores (**3e**, **3g**, $\sigma_m > 0$), la corriente recuperada no alcanza el valor de 0.289, aun a tiempos cortos, indicando un consumo más cuantitativo del anión-radical debido a la alta velocidad de las reacciones de autoprotónación (Ec. 4.20 y 4.22). A pesar de esto, es congruente que el 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d** en el que el grupo -OCH₃ tiene un efecto mixto electro-atractor y electro-donador ($\sigma_m > 0$ y $\sigma_p < 0$), muestre una recuperación aun más alta que el o-nitrofenol **3a** y 4-CH₃-2-nitrofenol **3c**, por lo que el carácter inductivo de un sustituyente dado cambia la acidez del grupo fenoxi y por consiguiente, la velocidad de la reacción de protonación presentada en (Ec. 4.20). Lo anterior está en acuerdo con los cambios en los valores de pK_a de los correspondientes fenoles en acetonitrilo. Puede mencionarse que los resultados presentados sugieren que la naturaleza química del primer intermediario electrogenerado en la secuencia de autoprotónación podría ser afectada por la combinación de los efectos inductivos del sustituyente.

Los resultados presentados arriba confirman que, los cambios en la estabilidad del primer anión-radical electrogenerado, están relacionados con la estructura química de los 4-X-2-nitrofenoles estudiados, a pesar de la complejidad involucrada durante la secuencia de transferencia electrónica de la onda I_c (Ec. 4.28). A su vez los cambios en la velocidad de protonación están relacionados con los efectos estructurales del correspondiente anión-radical el cual se genera durante el transitorio de corriente en los experimentos de CDP.

Análisis soportado mediante simulación de las variaciones en el valor del potencial de pico $E_{p_{I_c}}$ y la relación de corrientes $I_{p_{I_a}}/I_{p_{I_c}}$

De los voltamperogramas presentados (figuras A.3.1 a A.3.5., Anexo 1), el efecto más notable observado es el desacoplamiento a altas velocidades de barrido de la secuencia de autoprotónación (Ec. 4.19 a 4.27, pag. 69), obteniéndose una respuesta voltamperométrica cuasi-reversible. En este tipo de esquemas, la velocidad del proceso global (Ec. 4.28, pag. 69) puede ser determinada por una de las siguientes etapas: la velocidad de autoprotónación del anión-radical (Ec. 4.20) y la competencia entre la transformación del radical neutro en un anión mediante la transferencia electrónica heterogénea (Ec. 4.21) o por la dismutación entre el radical neutro y el anión-radical (ec.

4.21') [34,59,79]. En el análisis de las respuestas obtenidas para sistemas que presentaron esta competencia, las señales analizadas mostraron poca variación en la región donde ocurre la transición EC, mientras la presencia de los procesos de reducción (Ec. 4.21 o 4.21') es favorecida debido al valor de potencial menos negativo de la transferencia electrónica en (Ec. 4.21) [79]. Sin embargo, el esquema presentado parece ser más complejo, ya que la deshidratación previa a la formación del derivado nitroso (Ec. 4.23) o la autoprotónación del anión-radical nitroso (Ec. 4.25) deben también ser etapas determinantes de la velocidad. En el caso de (Ec. 4.24) se sabe que la reducción del derivado nitroso ocurre a valores de potencial menos negativos que la reducción de la función nitro [92,93]. La fácil reducción de tal intermediario podría actuar como la fuerza directriz (junto con la formación de agua, la cual es una molécula muy estable) para que la (Ec. 4.23) sea cambiada a la derecha de la secuencia de reacción. En el caso de las etapas de protonación (Ec. 4.25 y 4.27), se espera que la basicidad del anión-radical nitroso sea menor que la presentada por el anión-radical nitro, y tales reacciones de protonación deben actuar como etapas determinantes pero a escalas de tiempo más amplias debido a los altos requerimientos del *o*-nitrofenol el cual demanda que la capa de reacción considerando estos procesos podría ser mayor que en el caso de la primera mitad de la secuencia (Ec. 4.19 a 4.22).

Es interesante notar que los voltamperogramas sugieren que en la escala de tiempo del experimento, la primera reacción de protonación (Ec. 4.20, pag. 69) parece ser la etapa determinante de la velocidad, por la recuperación de la señal de oxidación del anión-radical (I_a). Con el propósito de obtener un valor aproximado de la constante de velocidad correspondiente la cual puede denominarse como k_1^+ , se simuló el mecanismo empleando el programa DigiElch® Version 3.0, considerando tales etapas determinantes de la velocidad. Este tipo de simulación considerando el mecanismo descrito en la secuencia (Ec. 4.19 a 4.27, pag. 69), no ha sido considerado en la literatura, aunque la aproximación de que la primera reacción de protonación es la etapa determinante de la velocidad fue empleada por Amatore y colaboradores [34], para describir algunos sistemas donde el mecanismo de autoprotónación está involucrado. De estos voltamperogramas simulados, la evaluación de las variaciones en el valor del potencial de pico $E_{p_{1c}}$ y la relación de

corrientes $I_{p_{1a}}/I_{p_{1c}}$ se determinaron como una función del parámetro cinético λ ($\lambda = (C^*RT/F) k_1^+ / \nu$), considerando una cinética de segundo orden, lo cual permitió la construcción de curvas teóricas que representan el comportamiento general del mecanismo (líneas continuas en la figura 16A y 16B).

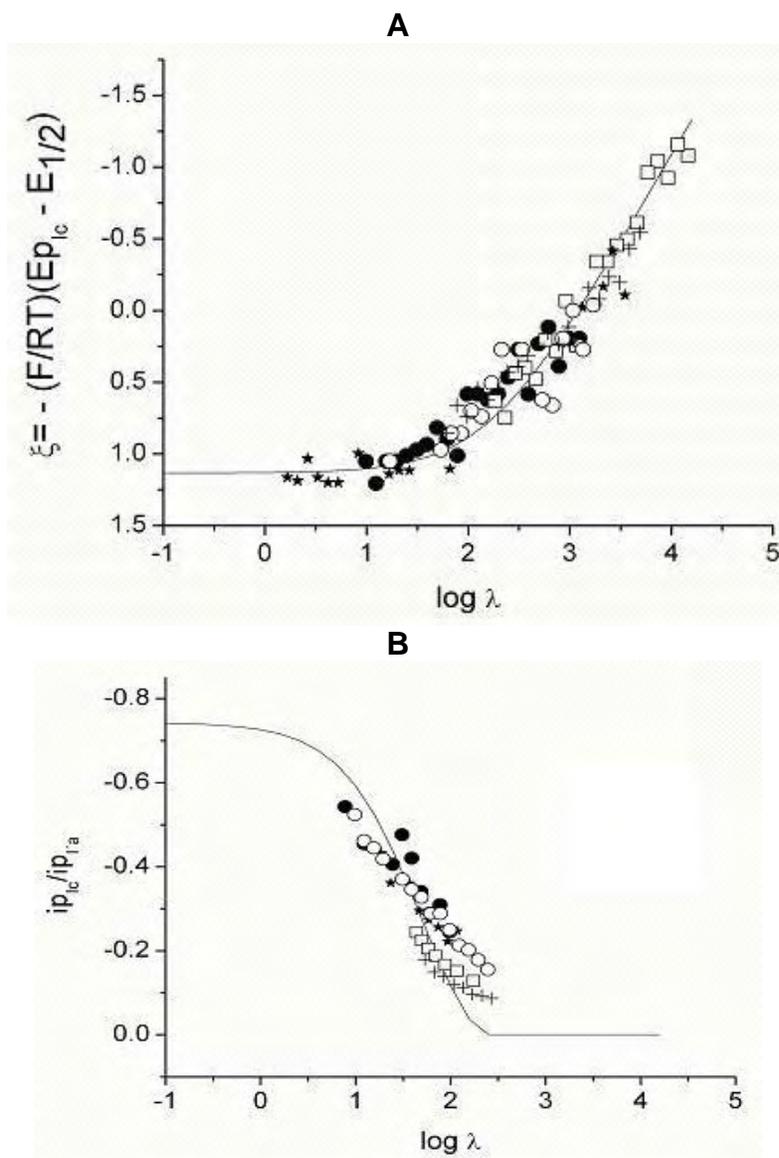


Figura 16. (A) Variación del potencial de pico y (B) variación de la relación de corrientes de pico $i_{p_{1c}} / i_{p_{1a}}$ para *o*-nitrofenol **3a** (★); 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d** (●); 4-CH₃-2-nitrofenol **3c** (○); 3-CF₃-2-nitrofenol **3e** (+) y 4-CN-2-nitrofenol **3g** (□) como una función del parámetro cinético λ [$\lambda = (C^*RT/F) (k^+ / \nu)$]. La línea continua representa la variación teórica considerando la secuencia mecanística representada por (Ec. 4.19 a 4.27, pag. 69).

En cada figura C^* es la concentración en el seno de la solución de los nitrofenoles estudiados. El dato experimental fue ajustado en cada figura obteniéndose un valor de k_1^+ (figura 16). Los valores de k_1^+ , calculados así, se presentan en la tabla 4. Debe ser notado que las variaciones experimentales del $E_{p_{Ic}}$ y la relación de valores de corriente $i_{p_{Ia}}/i_{p_{Ic}}$ presentan un muy buen ajuste con las respuestas simuladas (figura 16), y sugieren que, en una escala de tiempo dada ($-3 < \lambda < 1$), asumir que la primera reacción de protonación (Ec. 4.20) es la etapa determinante de la velocidad, es una muy buena aproximación.

Tabla 4. Datos obtenidos del análisis voltamperométrico de los compuestos 4-X-2-nitrofenoles

	$E_{1/2 I_c}^a / V$	$E_{p_{Ic}}^b / V$	$k_1^{+c} / M^{-1} s^{-1}$	σ_p^d	σ_m^d	pK_a^e
3d	-1.27	-2.06	0.7 - 0.8	-0.27	0.12	24.87±0.09
3c	-1.31	-2.06	1.0 - 1.2	-0.17	-0.07	25.11±0.08
3a	-1.29	-2.06	1.2 - 1.7	0.0	0.0	23.83±0.32
3e	-1.09	-1.95	5.0 - 5.5	0.54	0.43	19.36±0.14
3g	-1.05	-2.03	15 - 20	0.66	0.56	18.50±0.20

3a. -X = -H
 3b. = -NH₂
 3c. = -CH₃
 3d. = -OCH₃
 3e. = -CF₃
 3f. = -C(O)CH₃
 3g. = -CN



^a $E_{1/2} = (E_{p_{Ic}} + E_{p_{Ia}})/2$ en V vs Fc⁺/Fc en **3d**: $\nu = 4 \text{ Vs}^{-1}$; **3c**: $\nu = 4 \text{ Vs}^{-1}$; **3a**: $\nu = 4 \text{ Vs}^{-1}$; **3e**: $\nu = 6 \text{ Vs}^{-1}$; **3g**: $\nu = 80 \text{ Vs}^{-1}$.

^b en V vs Fc⁺/Fc a $\nu = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$.

^c Obtenidos del análisis de la variación del potencial de pico $E_{p_{Ic}}$ y la relación de corrientes de pico $i_{p_{Ia}}/i_{p_{Ic}}$ como función de la velocidad de barrido

^d Tomado de referencia [70]

^e Valor experimental de pKa en solución de acetonitrilo

El dato obtenido de k_1^+ (tabla 4) no muestra una correlación lineal con el correspondiente valor de σ_m [70]. Sin embargo, la relación con el correspondiente valor de

σ_p de un sustituyente dado, conduce a una muy buena correlación con el dato experimental obteniéndose la siguiente relación: $\log k_1^+ = 1.207\sigma_p - 0.227$ ($r^2 = 0.9741$) (figura 17).

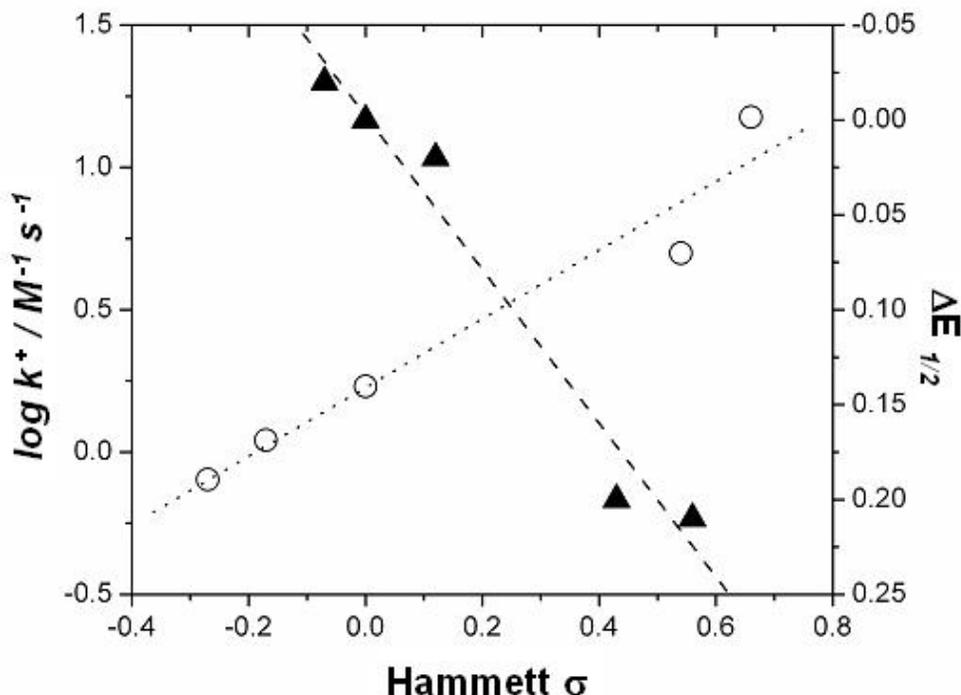


Figura 17. Variación del logaritmo de la constante de velocidad de formación k_1^+ de la primera etapa de protonación (○) y del valor de $\Delta E_{1/2}$ ($\Delta E_{1/2} = (E_{1/2})_X - (E_{1/2})_H$), obtenido a altas velocidades de barrido (▲) con el correspondiente valor σ Hammett (σ_p para los datos de k_1^+ , σ_m para los valores de $E_{1/2}$).

A velocidades de barrido suficientemente altas (entre 1 y 30 Vs^{-1}), fue posible evaluar el valor del potencial de media onda ($E_{1/2}$) como el promedio de los valores de potencial E_{p1c} y E_{p1a} . Como a tales velocidades el comportamiento de la cinética de transferencia electrónica del proceso de reducción I_c , no es afectado por la secuencia de autoprotónación, estos valores podrían representar solamente la energía requerida durante el primer proceso de transferencia electrónica, (Ec. 4.19, pag. 69), y pueden estar relacionados al correspondiente parámetro sigma de Hammett, σ_m , [70]. Para la onda I_c , esta correlación mostró que el compuesto 4- CH_3 -2-nitrofenol **3c**, el cual tiene un efecto inductivo electrodonador de electrones (**3c**, $\sigma_m < 0$) tiene un potencial de pico E_{pc} , cuyo valor es más negativo que los compuestos 4-X-2-nitrofenoles que tienen un efecto inductivo electroatractor de electrones ($-OCH_3$: **3d**, $-CF_3$: **3e**, $-C(O)CH_3$: **3f** y $-CN$: **3g** con $\sigma_m > 0$).

Usando la ecuación de Hammett-Zuman [44], (Ec. 1.10, ver sección 1, pag: 17). Se encontró que ésta relación presentó un comportamiento lineal con respecto a los valores de σ_m . ($\Delta E_{1/2}$) = $0.405\sigma_m - 0.003$ ($r^2 = 0.9822$). Para la onda Π_c , no hubo correlación entre σ_m y $E_{p\Pi_c}$, probablemente debido a que no fue posible desacoplar el proceso químico asociado al electrónico. A pesar de la correlación obtenida entre ($\Delta E_{1/2}$) vs σ_m , el comportamiento voltamperométrico descrito por cada derivado 4-X-2-nitrofenol, sugiere cambios en la estabilidad de los intermediarios electrogenerados durante el proceso de transferencia de carga I_c . Sin embargo, estos cambios no pueden ser fácilmente correlacionados con el efecto inductivo de un sustituyente dado, en términos de la sigma de Hammett, por ejemplo, el comportamiento voltamperométrico del 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d** ($\sigma_m > 0$), tiene un comportamiento similar al 4-metil-2-nitrofenol **3c** ($\sigma_m < 0$). Además la recuperación de corriente por el proceso asociado con la reoxidación del anión-radical electrogenerado (Ec. 4.19, pag. 69) (pico I_a), mostró diferencias en función del compuesto analizado, así como la velocidades requeridas para observar este proceso fueron diferentes para cada compuesto.

Es posible notar que una relación lineal similar puede lograrse al comparar los datos de $pK_a^{CH_3CN}$ obtenidos experimentalmente en acetonitrilo (tabla 4), con los compuestos menos ácidos 4-X-2-nitrofenoles (-H: **3a**, -OCH₃: **3d** y -CH₃: **3c**), los que presentan un efecto bajo de la reacción de protonación (un valor de k^+ bajo), mientras que el efecto opuesto ocurre para los más ácidos 4-X-2-nitrofenoles (-CF₃: **3e** y -CN: **3g**). Este resultado sugiere que, aunque la energética del proceso de reducción está determinada por el efecto inductivo del sustituyente en la posición C-4 (*meta*- con respecto al grupo nitro, tabla 4), la cinética del proceso de transferencia electrónica podría estar determinada por la velocidad de la primera etapa de protonación, en la cual el nivel de acidez de cada fenolato es un factor determinante, regulado por el efecto inductivo del sustituyente en la posición C-4 (*para*- con respecto al grupo -OH, tabla 4). Debe señalarse que el dato obtenido de k_1^+ es dos órdenes de magnitud más bajo que el valor reportado en solución de DMSO ($k_1^+ = 7.2 \times 10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) [34]. Sin embargo, el valor de pK_a de *o*-nitrofenol en CH₃CN ($pK_a^{ACN} = 23.8$) es mayor que su valor de pK_a en DMSO ($pK_a^{DMSO} = 11.0$) [62], indicando que la reacción de protonación en CH₃CN debe ocurrir a una velocidad más baja que en el DMSO, lo que explicaría la diferencia observada.

Los resultados presentados anteriormente confirman que a pesar de la complejidad durante la secuencia de transferencia electrónica en el potencial del pico I_c (Ec.4.19 a 4.27, pag. 69), fue posible analizar los cambios en la estabilidad del primer anión-radical electrogenerado, la cual está directamente influenciada por la estructura química de los 4-X-2-nitrofenoles estudiados. Estos efectos están relacionados con los cambios en la velocidad de protonación del correspondiente anión-radical el cual es generado durante los experimentos de voltamperometría. La estabilidad del anión-radical se considerará en mayor extensión durante el estudio de espectroelectroquímica EPR *in situ*. Para completar el análisis del proceso de reducción electroquímico de los 4-X-2-nitrofenoles, se llevó a cabo el estudio del comportamiento voltamperométrico del segundo proceso de reducción.

4.3.2.3. Análisis del segundo proceso de reducción de 4-X-2-nitrofenoles

Considerando la secuencia de reacciones presentada arriba (Ec. 4.19 a 4.27), el proceso de reducción que ocurre en la onda II_c , se ha relacionado con la reducción del ión nitrofenolato desprotonado [$O(X-\phi)NO_2$] [50]. Esto fue confirmado desarrollando los experimentos con una solución del compuesto *o*-nitrofenol **3a**, en presencia de un equivalente de hidróxido de tetrabutilamonio y mediante la reducción de la sal *o*-nitrofenolato de tetraetilamonio sintetizada químicamente.

Los voltamperogramas presentados en la figura 18-(B-C), muestran que la molécula aniónica correspondiente [$O(X-\phi)NO_2$] se reduce aproximadamente en el mismo valor de potencial de pico E_{p_c} de la onda II_c del compuesto neutro **3a**, figura 18-(A). La diferencia en el valor de $E_{p_{II_c}}$, debe estar relacionada con algún exceso de base que estuviera presente en las soluciones figura 18- (B-C). El mismo comportamiento fue obtenido para los 4-X-2-nitrofenoles (-OCH₃: **3d**, -CH₃: **3c**, -CF₃: **3e** y -CN: **3g**). Cabe mencionar que la secuencia de reducción que ocurre en la onda II_c , no ha sido descrita en detalle en la literatura.

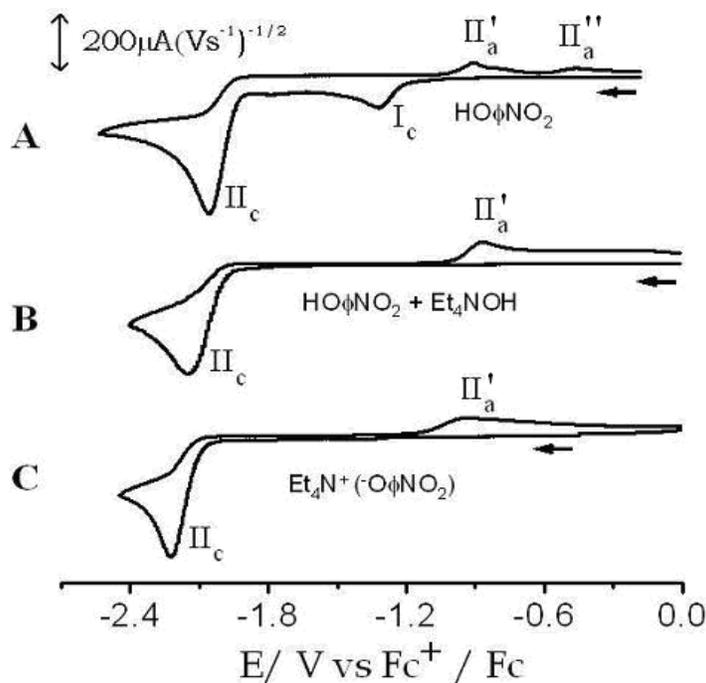
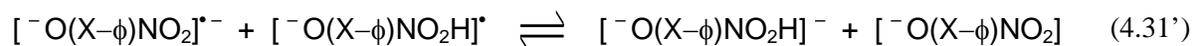
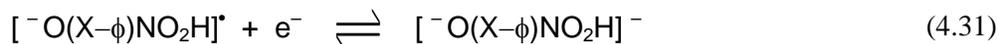
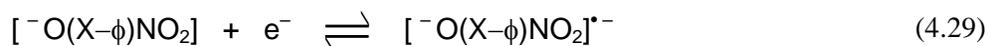


Figura 18. Voltamperograma cíclico de (A) Una solución de *o*-nitrofenol **3a** 1.0 mM en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M; (B) Una solución de **3a** 1.0 mM + un equivalente de hidróxido de tetraetilamonio en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M; (C) Una solución de *o*-nitrofenolato de tetraetilamonio 1.0 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2),

Debido al comportamiento irreversible de la onda II_c a este valor de potencial, el mecanismo de reducción para los compuestos 4-X-2-nitrofenoles, debe involucrar una secuencia similar a la presentada para el compuesto neutro en I_c .



De (Ec. 4.31 ó 4.31') se observa que la secuencia de reducción puede seguir etapas de protonación/reducción. Sin embargo, es importante notar que en este caso la protonación del dianión-radical electrogenerado ($[\text{O}^-(\text{X}-\phi)\text{NO}_2]^{\bullet-}$ (Ec. 4.29), probablemente es mediada por el disolvente empleado (CH_3CN , (Ec. 4.30). Esta propuesta resulta del hecho que a

valores de potencial del pico E_{p_c} correspondiente a la onda II_c , la interface está libre de moléculas de 4-X-2-nitrofenoles [$HO(X-\phi)NO_2$], y por lo tanto el disolvente es la única fuente de protones. Por esta razón, fue necesario estudiar por un método espectroscópico, la estructura química de esta especie radical.

4.3.2.4. Estudio electroquímico EPR *in situ* de 4-X-2-nitrofenoles

Para estudiar en solución la estabilidad de los aniones-radical electrogenerados de los correspondiente 4-X-2-nitrofenoles, los estudios de EPR *in situ*, se hicieron variando el potencial aplicado en la región de la onda I_c .

A valores de potencial justo al comenzar la onda I_c , ninguna señal de la especie radical fue detectada por EPR, aunque los tiempos de acumulación empleados fueron altos (aprox. 10 minutos). Este resultado se obtuvo para toda la serie de nitrofenoles estudiados indicando que en la escala de tiempo de los experimentos de EPR *in situ*, la especie anión-radical electrogenerada en el pico I_c (Ec. 4.19), no es estable en solución para alcanzar una alta población de espín para poder ser detectado. Sin embargo, en estudios previos desarrollados en DMF ó DMSO como disolvente la señal de EPR procedente del anión-radical nitro ha sido detectada en el *o*-nitrofenol sin sustituyentes en la posición C-4 [50,56], lo cual sugiere que la estabilidad del anión-radical es dependiente del disolvente empleado.

Por otra parte se ha informado en la literatura [91,94], que el dianión-radical electrogenerado a partir de la reducción de otros compuestos orgánicos como por ejemplo la α -hidroxiquinona desprotonada, pudo ser detectado por EPR *in situ*. Sin embargo, para el *o*-nitrofenol desprotonado no se ha evidenciado la señal espectroscópica de su correspondiente dianión-radical por EPR. Por lo tanto, el presente estudio electroquímico se efectuó a valores de potencial cercanos al E_{p_c} de la onda II_c .

La especie dianión-radical nitro es conocido para el *p*-nitrofenol en disolvente de

DMSO, pero en el caso del *o*-nitrofenol y de *o*-nitrofenoles sustituidos, no se ha reportado información con respecto a la generación electroquímica de ésta especie y su simultánea identificación espectroscópica. Con el fin de validar aún más la propuesta de la reacción (Ec. 4.29), la especie desprotonada del *o*-nitrofenol, se generó *in situ* a través de la adición de la base hidróxido de tetraetilamonio (Et_4NOH), a la solución que contiene el *o*-nitrofenol.

En la región de potencial aplicado (cerca a E_{IIc}), se lograron detectar señales de EPR para el dianión-radical de cada compuesto, lo cual fue sorprendente, debido a que la onda II_c , muestra un comportamiento irreversible (figuras 18-(A) y ver (Anexo 1. figuras A.3.1. a A.3.5.)). Esto sugiere que la transferencia electrónica bajo estas condiciones de potencial está asociada a la reacción (Ec. 4.29) y el dianión-radical es estable en el medio aprótico empleado y es fácilmente detectado.

En el caso del *o*-nitrofenol **3a**, en la figura 19-(I) se presentan los contornos de densidad de espín basados en los valores de HFCC obtenidos experimentalmente y en la figura 19-(II) se muestra el espectro de EPR obtenido experimentalmente.

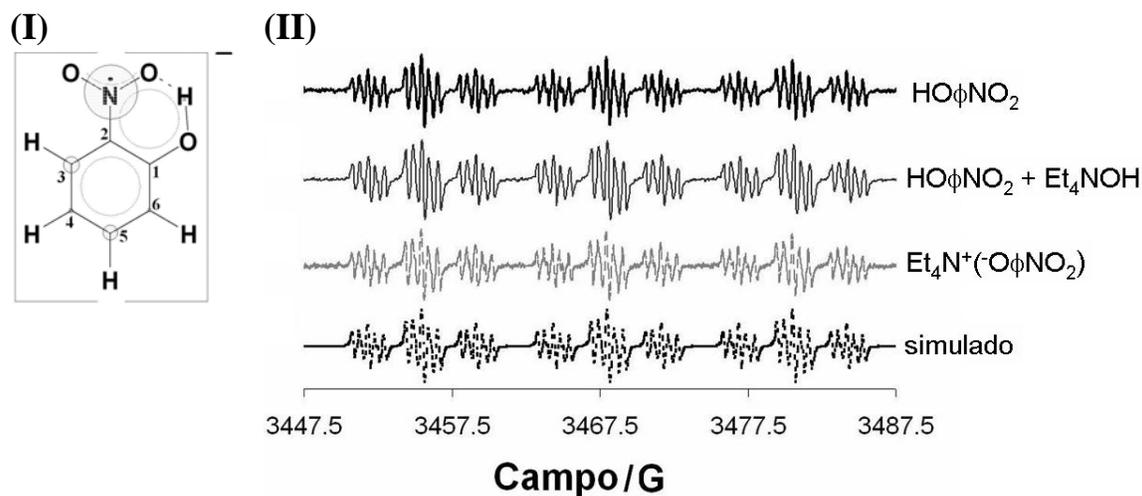


Figura 19. (I) Estructura del anión-radical del *o*-nitrofenol **3a**, mostrando los contornos de densidad de espín, determinados con un nivel de cálculo B3LYP//6-31G(d,p) (tabla 5). (II) Espectro de EPR del anión-radical del *o*-nitrofenol **3a**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M; a -2.1 V vs Fc^+/Fc , en diferentes condiciones experimentales:

El mismo espectro fue obtenido mediante la reducción de una disolución de *o*-nitrofenol **3a** en presencia de 1 equivalente de hidróxido de tetraetilamonio figura 19-(I.B) y reduciendo la sal de *o*-nitrofenolato de tetraetilamonio, figura 19-(I.C). Esta estructura espectral fue simulada, empleando cinco constantes de acoplamiento hiperfino espín-protón (HFCC), y el valor HFCC correspondiente a la interacción entre el electrón desapareado aceptado por el grupo nitro y el nitrógeno del mismo grupo en la posición C-2. Los valores de HFCC usados en la simulación se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Valores experimentales de las constantes de acoplamiento hiperfino (HFCC) obtenidos del espectro de EPR de las especies radicales detectadas durante los experimentos de EPR de los compuestos 4-X-2-nitrofenoles ^a

	-X	a_N / G	a_{H-3} / G	a_{H-4} / G	a_{H-5} / G	a_{H-6} / G	$a-CX_3 / G$	a_{OH} / G	g
3d	-OCH ₃	11.98 (9.82)	4.01 (3.78)	NA	3.34 (3.22)	0.65 (0.26)	NA	0.48 (0.78)	2.0046
3c	-CH ₃	12.42 (10.09)	3.77 (4.00)	NA	3.54 (3.43)	0.67 (0.03)	1.01 (0.56) ^c	0.47 (0.6)	2.0046
3a	-H	12.52 (10.15)	3.69 (3.91)	1.04 (1.45)	3.6 (3.56)	0.65 (0.08)	NA	0.45 (0.8)	2.0044
3e	-CF ₃	14.02 (8.80)	2.32 (3.46)	NA	3.43 (4.92)	ND (0.08)	ND	ND (1.0)	2.0044
3g	-CN	13.4 (6.19)	2.02 (3.14)	NA	3.88 (5.25)	0.4 (0.16)	NA	ND (1.0)	2.0043
3c^b	-CH ₃	11.9 (9.83)	4.01 (3.78)	NA	3.34 (3.22)	0.65 (0.26)	NA	ND	2.0045
3a^b	-H	12.39 (10.5)	3.67 (3.91)	1.06 (1.45)	3.66 (3.56)	0.68 (0.08)	NA	ND	2.0046

^a Ver figura 3 (pag. 33) para la numeración correspondiente a la posición. NA: No aplicable; ND: No detectado. ^b Datos obtenidos en solución de Et₄NBF₄ / CD₃CN. Datos en paréntesis representa la densidad de espín calculada empleando el método B3LYP//6-31(d,p) para una estructura anión-radical. ^c: X=H, corresponde a la señal de multiplicidad cuarteto debido al grupo CH₃.

Con la colaboración del Dr. Frontana inicialmente para la optimización de la geometría de la estructura radical detectada experimentalmente, se realizaron cálculos ZINDO/1 [63,64] con HyperChem Versión. 7.51 (HyperCube Inc.) empleando cálculos UHF (Unrestricted Hartree-Fock). Se desarrolló el análisis vibracional para verificar que la estructura obtenida estuviera de acuerdo con el conformero de menor energía, caracterizado por la ausencia de frecuencias vibracionales negativas. Estas estructuras fueron la base para

cálculos de energía puntual. Estos cálculos de energía se realizaron con el método MP2/6-31G(d,p) [65] usando el funcional híbrido de Becke and Lee Yang-Parr (B3LYP) [66] para considerar la correlación electrónica. De estos datos se evaluaron los valores de densidades de espín como la diferencia entre las densidades de espín α y β (orbitales tipo s para el caso de átomos de H y de los valores obtenidos de los orbitales p_x , p_y , p_z para átomos de N), multiplicado por la constante de acoplamiento hiperfino correspondiente entre el átomo involucrado y el electrón desapareado en la fase gaseosa (506.9 Gauss para átomos de H y 549.5 Gauss para átomos de N [67]).

Los valores de las constantes de acoplamiento hiperfino (HFCC) correspondientes fueron calculados a nivel B3LYP//6-31G(d,p) tabla 5, mostrando una buena correlación con los datos experimentales, por lo tanto confirma la presencia de la estructura del anión-radical al valor de potencial aplicado.

El resultado obtenido es interesante (figura 19), debido a que en presencia del grupo nitro (-NO₂) en la posición C-2, las especies que son reducidas en las condiciones experimentales de la onda voltamperométrica II_c, carecen de un protón en esa posición (Ec. 4.29, pag. 69) y deben presentar sólo cuatro valores de HFCC. Por lo tanto, este resultado indica que el dianión-radical electrogenerado (Ec. 4.29) es lo suficientemente básico en acetonitrilo, como para ser protonado por éste, generando la estructura del anión-radical a valores de potencial más negativos que los reportados en DMF ó DMSO [50,56]. Esto fue confirmado por comparación de los valores de HFCC correspondientes a cada posición con el dato reportado en la previamente literatura [50,56]. Sin embargo, la estabilidad de esta especie demostró ser muy baja ya que al detener la imposición de potencial, el anión-radical decae rápidamente ($t_{1/2} \approx 1$ minuto). Este resultado implica que la formación de tales especies ocurre de manera transitoria en acetonitrilo. Hasta donde sabemos este comportamiento no ha sido considerado en trabajos previos con derivados 4-X-2-nitrofenoles. Esto también demuestra que la protonación del dianión-radical (Ec. 4.30), es la etapa determinante en la secuencia asociada al proceso de reducción II_c, de una manera semejante como se mostró anteriormente durante el análisis del primer proceso de reducción I_c.

Dada la complejidad de los espectros de EPR *in situ*, encontrados para los compuestos 4-NH₂-2-nitrofenol **3b** y 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f**, éstos no se tomaron en cuenta en el análisis realizado en la presente sección. Para los compuestos restantes los espectros de EPR fueron obtenidos aplicando valores de potencial en el inicio de la onda voltamperométrica II_c. No obstante, las estructuras espectrales revelaron diferencias en la naturaleza química del radical electrogenerado. En el caso del derivado 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d**, se obtuvo una estructura correspondiente a un anión-radical, caracterizado por la presencia de cuatro valores de HFCC, asociados al acoplamiento del electrón desapareado con los protones en las posiciones C-3, C-5, C-6 y el grupo (-OH) en C-1, además del valor de HFCC debido a la interacción entre el electrón desapareado y el átomo de nitrógeno del grupo nitro (-NO₂), en la posición C-2, (tabla 5). La especie radical electrogenerada a partir del derivado 4-CH₃-2-nitrofenol **3c** mostró una estructura espectral de EPR consistiendo de seis valores de HFCC, una de ellas aparece como un cuádruplete relacionada con el acoplamiento del electrón desapareado con los átomos de hidrógeno del grupo metilo en la posición C-4, otra con el átomo de nitrógeno del grupo nitro (-NO₂) en la posición C-2 y el resto están asociadas al acoplamiento con los protones de las posiciones C-3, C-5, C-6 y el grupo (-OH), en C-1.

Estos resultados revelan que para ambos compuestos 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d** y 4-CH₃-2-nitrofenol **3c**, el dianion-radical electrogenerado a valores de potencial cercanos al Ep_c de la onda II_c, se protona rápidamente para formar el correspondiente anión-radical, de una manera similar como lo describe el derivado *o*-nitrofenol **3a**. Una vez más, los valores de HFCC calculados a nivel B3LYP//6-31G(d,p) para estas estructuras de aniones-radical (tabla 5) se relacionan bastante con los datos experimentalmente obtenidos, y por consiguiente confirma la presencia de estas especies.

El efecto de la protonación del disolvente, propuesto anteriormente, fue confirmado al obtener el espectro de EPR de los *o*-nitrofenol **3a** y 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d**, en acetonitrilo deuterado (figura B.3.1., Anexo 1). Para este experimento, el derivado 4-CH₃-2-nitrofenol **3c**, no se tomó en cuenta debido a la sospecha de que el grupo -CH₃, puede generar una estructura espectral más complicada. El espectro obtenido a partir de *o*-nitrofenol **3a** y 4-

OCH₃-2-nitrofenol **3d**, carece de un valor de HFCC en comparación a los espectros obtenidos en CH₃CN (tabla 5). Estos valores de HFCC que aparecen, se asocian a los valores más pequeños de HFCC de los aniones-radical correspondientes, relacionados con el acoplamiento del electrón desapareado con el átomo de hidrógeno del grupo (-OH) en C-1.

En el caso de los compuestos 4-CF₃-2-nitrofenol **3e** y 4-CN-2-nitrofenol **3g**, el espectro obtenido reveló diferencias en la naturaleza química del radical electrogenerado. En el caso de 4-CF₃-2-nitrofenol **3e**, el espectro de EPR solamente muestra la presencia de dos valores de HFCC, asociados al acoplamiento del electrón desapareado y los protones de las posiciones C-3 y C-5, y el correspondiente valor de HFCC asociado al acoplamiento del electrón desapareado con el átomo de nitrógeno N del grupo nitro (-NO₂) en la posición C-2 (tabla 5).

Es interesante notar que la estructura espectral no muestra el acoplamiento entre el espín del electrón desapareado y los átomos de F, lo que indica que la densidad de espín no es alta en el sitio cercano al sustituyente -CF₃. Para el compuesto 4-CN-2-nitrofenol **3g**, la estructura espectral indica la presencia de tres valores de HFCC, asociados al acoplamiento entre el espín del electrón desapareado y los átomos de hidrógeno de las posiciones C-3, C-5 y C-6, en la estructura química de la especie radical y un valor de HFCC debido a la interacción del espín del electrón desapareado y el átomo de nitrógeno del grupo nitro (-NO₂), en la posición C-2, tabla 5).

La falta de señales de EPR sugiere que la estructura detectada corresponde a especies dianión-radical. Este resultado fue confirmado calculando los valores de HFCC para cada posición en la molécula empleando el método B3LYP//6-31G(d,p) el cual permitió encontrar valores de HFCC, asociados al acoplamiento entre el electrón desapareado y el átomo de nitrógeno en el grupo nitro (-NO₂) en la posición C-2, más bajos que los datos experimentales (tabla 5). Esto indica que la densidad de espín en el caso experimental es más alta que el dato que predice el método empleado, por lo tanto revela la presencia de especies que portan una mayor carga negativa, consistente con la estructura del dianión-

radical.

Cabe señalar que solamente para el derivado 4-CN-2-nitrofenol (**3g**, figura 20-B) se obtuvo a velocidades de barrido mayores a 5 Vs^{-1} , un comportamiento cuasi-reversible para la señal de reducción II_c , lo cual pone en evidencia la formación de una estructura estable del dianión-radical.

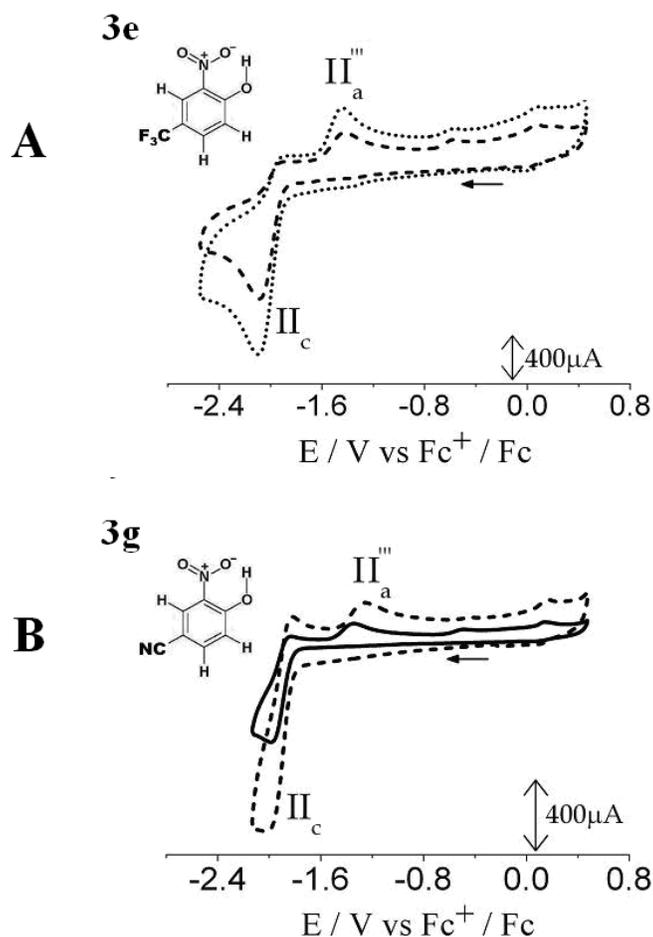


Figura 20. Voltamperogramas cíclicos obtenidos en $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1 \text{ M Et}_4\text{NBF}_4$ en un electrodo de carbon vítreo (0.07 cm^2) en la presencia de (A) una solución de 4-CF₃-nitrofenol (**3e**) y (B) solución de 4-CN-2-nitrofenol (**3g**) 2.0 mM 2.0 mM + 2 equivalentes de hidróxido de tetraetilamonio, $v = 1 \text{ Vs}^{-1}$ (—), 5 Vs^{-1} (- - -) y 10 Vs^{-1} (.....).

Los resultados obtenidos indican que la presencia de los grupos $-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_3$ incrementan la basicidad del dianión-radical electrogenerado frente a la acidez del acetonitrilo (Ec. 4.29), y el intermediario detectado es la especie protonada generada

durante la reacción (Ec. 4.30). Esta estructura puede ser estabilizada mediante la formación de un puente de hidrógeno intramolecular como ha sido encontrado durante el estudio del anión-radical del *o*-nitrofenol [34,93]. En el otro caso, la presencia de los grupos -CN y -CF₃ en la posición C-4, disminuye la basicidad del dianión-radical evitando la protonación y confirmando que la especie radical obtenida durante la reducción electroquímica de los derivados 4-X-2-nitrofenoles procede a través de la formación del dianión-radical. Por consiguiente los sustituyentes -OCH₃ y -CH₃ actúan como electrodonadores mientras los grupos -CF₃ y -CN se comportan como electroattractores frente a la estructura del dianión-radical electrogenerado, de una manera semejante como se presentó en el análisis de la reactividad del primer anión-radical electrogenerado (sección 4.3.2.2., pag. 70). Estos efectos “inductivos puros” muestran un interesante resultado en términos de los valores de HFCC del átomo de N en C-2 (a_N , tabla 5) el cual indica un aumento de la densidad de espín en esa posición por aumento del carácter electrotractor del sustituyente (excepto para el derivado con sustituyente -CN, ver abajo), considerando la validez de la relación de McConnell [95,96].

$$a_H = Q\rho \quad (4.32)$$

En donde a_H es la constante de acoplamiento hiperfino de protón, Q es un parámetro semiempírico en el orden de 2.4 mT y ρ es la densidad de espín en un orbital de simetría π sobre un átomo de carbono adyacente al átomo de hidrógeno [97-99].

Este efecto ocurre en dos diferentes tipos de especies radical electrogeneradas a partir de *o*-nitrofenoles sustituidos por electro-donadores (anión-radical) y electro-attractores (dianión-radical). Este resultado es exactamente opuesto al caso de los aniones-radicales electrogenerados de nitrobenzenos sustituidos [41], e implica que los cambios en la naturaleza química del anión-radical electrogenerado son reflejados en la variación de la densidad de espín experimental del átomo de N en la posición C-2 para diferentes tipos de especies electrogeneradas. Sin embargo, el efecto inductivo de los sustituyentes puede ser

detectado en el caso de los valores HFCC en la posición C-3 (entre la función nitro reducida y el sustituyente), donde se sigue la relación esperada.

Otro resultado interesante está relacionado con la densidad de espín en el sitio C-6 (a_{H-6} , tabla 5), el cual muestra que en el caso del dianión-radical de 4-CF₃-2-nitrofenol **3e**, ésta posición tiene un muy bajo valor de densidad de espín y no se detecta experimentalmente un valor de HFCC. Sin embargo, ésta posición muestra un valor de HFCC en el caso de especies radicales sustituidas con -CN (a_{H-6} , tabla 5). Cabe mencionar que el valor de HFCC del átomo de N (a_N , tabla 5) en el último caso es más bajo que el caso del compuesto sustituido con -CF₃, lo cual sugiere que el sustituyente -CN tiene cierto carácter resonante, que disminuye la densidad de espín en N-2 y la distribuye más efectivamente en la especie radical que el -CF₃.

En este punto de la investigación se encontró que el estudio voltamperométrico y de EPR in situ de los 4-X-2-nitrofenoles (X = -H, -OCH₃, -CH₃, -CN, -CF₃) en acetonitrilo permitió evidenciar el efecto de los sustituyentes en la reactividad de las especies radicales (anión ó dianión-radical) electrogeneradas durante el proceso de reducción. El análisis voltamperométrico a nivel del primer proceso de reducción mostró diferencias en la secuencia de reducción para cada 4-X-2-nitrofenol, siendo el valor de $E_{1/2}$ determinado por el efecto inductivo del sustituyente en la posición *meta*- con respecto al grupo nitro, mientras la cinética de transferencia electrónica fue determinada por la velocidad de protonación (k^+) de la estructura del anión-radical electrogenerado. La nueva secuencia en orden decreciente de estabilidad del anión-radical es: -CN < -CF₃ < -H < -CH₃ < -OCH₃. Sin embargo, a valores de potencial cercanos al primer pico de reducción no se detectó señal de EPR de alguna especie radical que fuera estable, indicando la inestabilidad de las especies radicales en solución. A pesar de esto se detectó una señal de EPR muy intensa generada en el segundo pico de reducción, indicando la reducción monoelectrónica del 4-X-2-nitrofenol correspondiente desprotonado.

Las estructuras de acoplamiento hiperfino revelaron diferencias en la naturaleza química del radical electrogenerado: mientras los sustituyentes -CF₃ y -CN inducen la

formación de una estructura de dianión-radical, los sustituyentes $-H$, $-CH_3$ y $-OCH_3$ provocan la formación de una estructura de anión-radical debido a la protonación por moléculas de acetonitrilo, de la especie dianión-radical inicialmente electrogenerada. Este comportamiento fue confirmado al obtener el espectro de EPR en acetonitrilo deuterado (figura B.3.1., Anexo 1) y por el desarrollo de cálculos cuánticos de las densidades de espín de cada sitio de los aniones-radical electrogenerados, tabla 5 (pag. 84).

4.3.3. Comportamiento electroquímico de derivados del nitrofenol en presencia de aditivos ácidos y básicos

Cuando se encuentran donadores de protones, en el medio donde se lleva a cabo la electroreducción de los nitrofenoles, como el metanol esto puede permitir, si son posibles, la competencia entre interacciones de puente de hidrógeno intramoleculares e intermoleculares. Este tipo de competencia puede ser ejemplificado mediante estudios de voltamperometría cíclica de especies electroactivas en presencia de diferentes concentraciones de metanol actuando como un donador de puente de hidrógeno. Con el interés de conocer el comportamiento electroquímico de nitrofenoles en presencia de aditivos ácidos se realizó el estudio voltamperométrico del *o*-nitrofenol **3a**, en presencia de diferentes concentraciones de metanol. Para complementar la información obtenida se realizaron experimentos EPR *in situ* de disoluciones de *o*-nitrofenol **3a** 1mM en acetonitrilo, adicionando alícuotas de disoluciones de hidróxido de tetrabutilamonio en agua ($Bu_4NOH_{(ac)}$) y en metanol ($Bu_4NOH_{(Met)}$).

Por otro lado, la adición de aditivos básicos al medio electrolítico puede permitir la neutralización de los protones en la electro-reducción de los nitrofenoles. La neutralización de los protones conduce a una especie que ya no es un nitrofenol sino un nitrofenolato y que tiene un mecanismo de reducción distinto al del nitrofenol. Para el caso de los derivados del *o*-nitrofenol se utilizaron dos tipos de aditivos con diferente fuerza básica. Primero se usaron dos sales sintetizadas químicamente mediante la reacción ácido-base entre el hidróxido de tetraetilamonio (Et_4NOH) y el fenol o el ácido ftálico para obtener

fenolato de tetraetilamonio (TEAFen) y monohidrógeno ftalato de tetraetilamonio (TEAFtalH), respectivamente.

4.3.3.1. Comportamiento voltamperométrico del *o*-nitrofenol 3a, en presencia de MeOH

Poco se ha reportado en la literatura acerca del efecto de donadores de protón externos en el comportamiento electroquímico de nitrofenoles, que contienen donadores internos de protón. Sin embargo, ha sido determinado que el comportamiento electroquímico de especies orgánicas redox, es fuertemente dependiente de su entorno químico. En el caso de sistemas con características reversibles, resultan sensibles a la presencia de donadores de protón tanto internos como externos. Por otra parte, las moléculas donadoras de puente de hidrógeno afectan los requerimientos energéticos en los procesos donde el intercambio de electrones tiene lugar, pero no afecta la reversibilidad del proceso redox. Esto puede ser visto en el desplazamiento del valor de potencial de media onda hacia valores de potencial menos negativos. Como por ejemplo, en el caso de β -hidroxinaftoquinonas, tal efecto es más evidente en el comportamiento del segundo proceso de reducción [100].

La interacción por puente de hidrógeno que se puede establecer entre una especie cargada y una especie neutra (CH_3OH), por su naturaleza parcialmente electrostática, es mucho más fuerte que la que puede presentarse entre moléculas neutras. Es por ello, que esta característica condiciona el efecto de la asociación ion-molécula neutra, sobre el potencial de media onda. Las variaciones de potencial son suficientemente pronunciadas y pueden ser analizadas con modelos de asociación, tales como el de equilibrios sucesivos. Una forma de intensificar las interacciones por puente de hidrógeno, es incrementando la fuerza básica de la especie redox, o la fuerza ácida del donador. Sin embargo, al incrementarse algunas de estas propiedades ácido-base, los intermediarios electrogenerados pueden experimentar reacciones de protonación. En términos voltamperométricos, estas reacciones tienen el efecto de desplazar el potencial redox de la especie electroactiva hacia

valores menos negativos. Las reacciones de protonación de los intermediarios electrogenerados provocan un comportamiento electroquímico irreversible, en donde, el grado de desplazamiento es una medida directa de tales reacciones. Bajo estas condiciones resulta difícil desacoplar las variaciones de potencial debidas a la protonación de las variaciones de potencial debidas a la asociación de la especie aniónica. Por lo que poner en evidencia el proceso asociativo mediante la medida del potencial es poco viable.

Con el propósito de evidenciar interacciones asociativas en especies orgánicas redox con donadores internos de protón se realizó adiciones de metanol a disoluciones de *o*-nitrofenol. El *o*-nitrofenol es una molécula modelo, de tales especies orgánicas, mientras los alcoholes, como el metanol permiten inducir procesos de asociación por puente de hidrógeno del tipo ion-especie neutro. A continuación se presenta en la figura 21, el comportamiento voltamperométrico de *o*-nitrofenol **3a**, al adicionarle concentraciones de metanol.

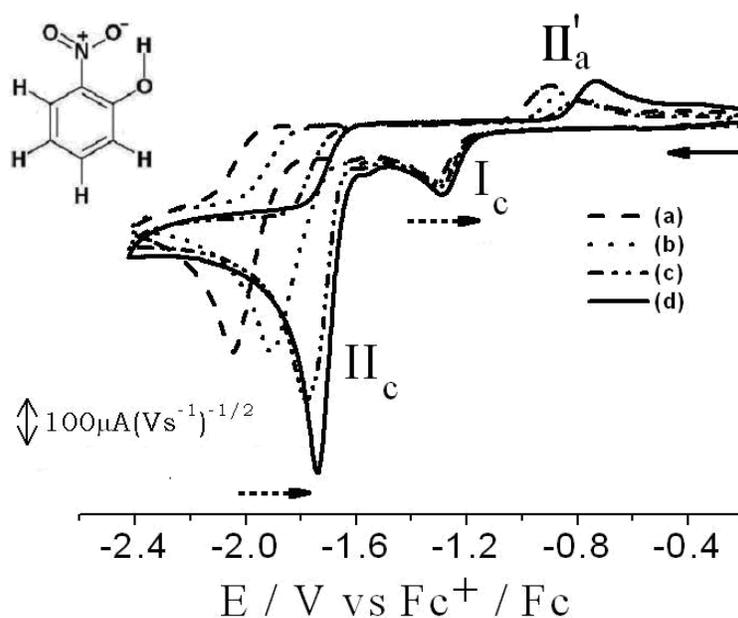


Figura 21. Señal voltamperométrica de *o*-nitrofenol **3a** 1.0mM en CH₃CN + 0.1 M Et₄NBF₄, a diferentes adiciones de CH₃OH, en electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$ para las adiciones: (a) 0.0 μL (b) 30.0 μL (c) 120.0 μL (d) 360.0 μL . La flecha punteada indica la dirección del desplazamiento de las ondas I_c y II_c.

En ausencia del donador de protones (CH_3OH), figura 21-(a), la reducción del compuesto *o*-nitrofenol **3a** presenta el comportamiento típico descrito anteriormente (pag. 63) (dos ondas de reducción I_c y II_c que están relacionadas con los intermediarios anión y dianión-radical, respectivamente). Conforme se adicionan cantidades crecientes de (CH_3OH), las señales voltamperométricas I_c y II_c , reflejan su efecto en el valor de potencial de reducción y la corriente de pico. Los valores de $E_{p\text{I}_c}$ y $E_{p\text{II}_c}$, se desplazan hacia potenciales menos negativos siendo más importante el desplazamiento de la onda II_c . En este caso el valor del potencial de pico E_{p_c} de II_c , se hace menos negativo a bajas concentraciones de metanol (figura 21-(b)-(c)) y termina siendo constante a mayores concentraciones de (CH_3OH) (figura 21-(d)). Simultáneamente, el valor de potencial de la señal II_a' , asociada a la onda de reducción II_c , se desplaza hacia valores menos negativos.

El comportamiento de la onda II_c , está relacionado con la estabilización del dianión-radical por el metanol y el proceso de protonación de esta especie radical. Al adicionar metanol se incrementa la rapidez de transferencia de protón y eso provoca los desplazamientos de potencial. En cuanto a la corriente, los picos (onda II_c) se vuelven más finos y por lo tanto crecen, lo cual está en acuerdo con un régimen cinético puro, donde el metanol sería la fuente de protones. Dado que el desplazamiento de potencial no permite desacoplar los procesos de asociación de los procesos de protonación, sí puede considerarse como un parámetro para evidenciar una mayor rapidez en los procesos de protonación a través del metanol adicionado comparado con el acetonitrilo. Este hecho explicaría el desplazamiento de la onda de oxidación II_a' , el cual puede deberse a la protonación de los intermediarios responsables de dicha señal.

Como se mencionó anteriormente (sección 4.3.2.4., pag. 82), en acetonitrilo es posible la detección del espectro de EPR del dianión-radical electrogenerado a partir del *o*-nitrofenol a nivel de segundo proceso de reducción, señal II_c . Para complementar la información obtenida se realizaron experimentos EPR *in situ* de disoluciones de *o*-nitrofenol **3a**, 1mM en acetonitrilo, adicionando alícuotas de disoluciones básicas de hidróxido de tetrabutilamonio en agua ($\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{ac})}$) y metanol ($\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{Met})}$). Esto con el objetivo de encontrar información que permita evidenciar procesos asociativos a través de

puentes de hidrógeno intermoleculares ión-neutro, en solución.

4.3.3.2. Adición de hidróxido de tetrabutilamonio en agua ($\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{ac})}$) e hidróxido de tetrabutilamonio en metanol ($\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{Met})}$) 1.0 M a *o*-nitrofenol

Debido a que las propiedades electroquímicas de la señal de reducción II_c , observada en la (figura 21, pag. 86), dependen de la secuencia química que ocurre en el primer proceso de reducción señal I_c , además de las propiedades químicas del dianión-radical electrogenerado, es necesario emplear condiciones donde la secuencia de autoprotonación no afecte el comportamiento de la especie desprotonada (anión nitrofenolato). Con el fin de evitar estas complicaciones, se realizó el estudio de EPR *in situ*, adicionando alícuotas de disoluciones básicas de hidróxido de tetrabutilamonio en agua ($\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{ac})}$) y metanol ($\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{Met})}$), que desprotonan al *o*-nitrofenol, de forma similar a como se muestra en (figura 18-B, pag. 81). La adición de 1 equivalente del compuesto básico a la solución de *o*-nitrofenol, provocó la desaparición de la señal I_c . En la figura 22, se puede observar el comportamiento de la constante de acoplamiento de nitrógeno (a_N / G) del anión-radical electrogenerado a valores de potencial cercanos a la onda II_c , con respecto a las adiciones de la base en agua y en metanol (tabla 6).

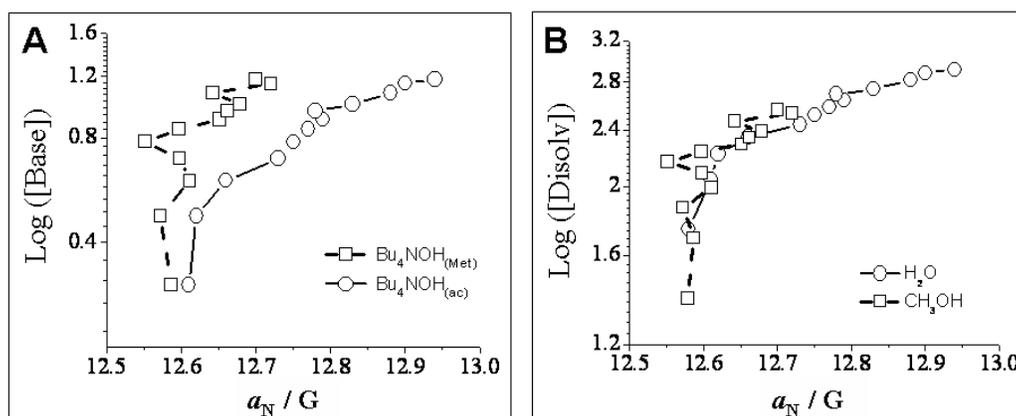


Figura 22. Variación del valor de (a_N/G) del anión-radical con (A) hidróxido tetrabutilamonio en metanol $\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{Met})}$ y hidróxido de tetrabutilamonio en agua $\text{Bu}_4\text{NOH}_{(\text{ac})}$, $[\text{Base}] / \text{mM}$ y (B) H_2O y CH_3OH , $[\text{Disolv}] / \text{M}$ Adición de alícuotas de base ($5\mu\text{L}$) a 5mL de una solución de *o*-nitrofenol **3a**, en $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1 \text{ M Et}_4\text{NBF}_4$, ver tabla 6.

Tabla 6. Valores experimentales de las constantes de acoplamiento hiperfino obtenidos del espectro de EPR de la especie radical detectada durante los experimentos de EPR*

(μL)	mmoles x 10 ⁻²	[Base]/ [HO(φ)NO ₂]	Bu ₄ NOH _(ac)		Bu ₄ NOH _(Met)	
			a _N / G	[H ₂ O] / M	a _N / G	[CH ₃ OH] / M
0	0	0	12.58	0	12.56	0
5	0.5	1	12.58	55	12.58	20
10	1	2	12.61	110	12.59	49
15	1,5	3	12.62	166	12.57	73
20	2	4	12.66	221	12.61	98
25	2.5	5	12.73	276	12.6	122
30	3	6	12.75	331	12.55	147
35	3.5	7	12.77	385	12.6	171
40	4	8	12.79	440	12.65	195
45	4.5	9	12.78	495	12.66	219
50	5	10	12.83	549	12.67	244
60	6	12	12.88	658	12.64	292
70	7	14	12.9	766	12.72	340
75	7.5	15	12.93	820	12.7	364

* Electrólisis (EPR *in situ*) de una solución de *o*-nitrofenol 1.0 mM + alícuotas de Bu₄NOH_(ac) 1.0M y Bu₄NOH_(Met) 1.0M a potenciales cercanos al potencial de pico E_pc de la onda II_c.

Como se puede observar en la figura 22, para el anión-radical electrogenerado a partir del ión *o*-nitrofenolato (transferencia monoelectrónica), la constante de acoplamiento de nitrógeno (a_N / G), aumenta su magnitud a medida que se realizan las adiciones de base en agua y metanol. Sin embargo, las adiciones de base en agua, permiten evidenciar un efecto mayor sobre el valor de dicha constante (a_N / G). Esto significa que a medida que se realiza la adición de base, en condiciones acuosas el aumento en la densidad de espín electrónico en el átomo de nitrógeno es mucho mayor que en condiciones metanólicas.

Aún cuando este resultado sobre los procesos asociativos no es concluyente, sí pone de manifiesto el efecto que tiene la presencia de aditivos ácidos en el medio electrolítico, sobre la distribución de densidad de espín electrónico en la estructura del anión-radical electrogenerado a nivel de segundo proceso de reducción (onda II_c).

Por otra parte es importante mencionar que mediante el estudio de voltamperometría cíclica de *o*-nitrofenol en acetonitrilo, el efecto de adicionar agua (en igual proporción

como se hizo con metanol), provoca que las dos ondas de reducción (I_c y II_c), emerjan en una sola onda. Este comportamiento muestra que la interacción del agua con las especies radicales ($HO(X-\phi)NO_2^{\bullet-}$ y $[^-O(X-\phi)NO_2]^{\bullet-}$) es tan fuerte que no es posible diferenciar asociación de protonación. Sin embargo un efecto menos drástico del donador de protón pudo observarse con el metanol. Cualitativamente los espectros de EPR *in situ*, obtenidos adicionando alícuotas de disoluciones de hidróxido de tetrabutilamonio en agua ($Bu_4NOH_{(ac)}$) y metanol ($Bu_4NOH_{(Met)}$), revelaron una mayor multiplicidad de las señales (probable aumento de número de constantes de acoplamiento de protón) a medida que se realizaban las adiciones.

Todo lo anterior permite plantear que en el segundo proceso de reducción (onda II_c), los cambios de acidez a nivel interfacial provocados por el agua y el metanol, revelan el fenómeno combinado de protonación con posibles procesos de asociación, mientras que en solución, el estudio de EPR *in situ* revela que en realidad los procesos asociativos con el anión-radical sí están ocurriendo. A pesar de que la simulación de tales señales espectrales resultó difícil, debido a la alta multiplicidad de la señal espectral.

De acuerdo a lo anterior, bajo la presencia de donadores de protón internos y externos y donadores de puente de hidrógeno, la magnitud de su efecto sobre el comportamiento electroquímico de compuestos nitroaromáticos depende del valor de la constante de acidez (pK_a), de los intermediarios electrogenerados y del aditivo ácido presente en el medio electrolítico. En este sentido es posible estudiar el comportamiento electroquímico de compuestos nitroaromáticos en diferentes condiciones de acidez.

4.3.3.3. Adición de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen)

En la figura 23A-C se pueden observar los voltamperogramas obtenidos para *o*-nitrofenol **3a** 1 mM, en presencia de diferentes concentraciones 0.0, 0.6, 1.2 y 2.0 mM de una solución de TEAFen 0.1M en acetonitrilo.

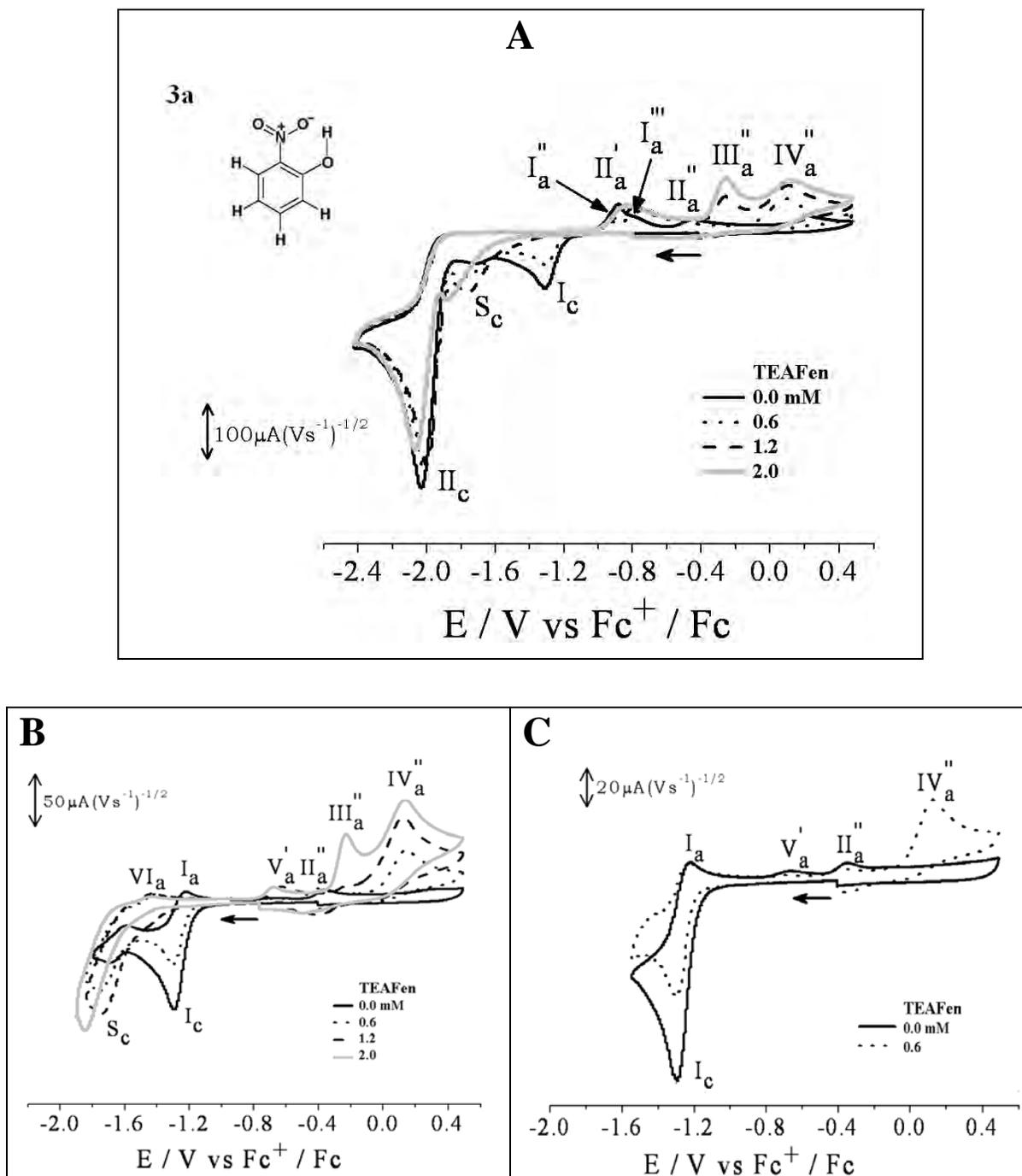


Figura 23. Señal voltamperométrica de *o*-nitrofenol **3a** 1.0 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, a diferentes adiciones de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen) 0.1 M, en electrodo de carbono vítreo (0.07 cm^2), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$. (A) $E_\lambda \sim -2.6 \text{ V}$, (B) $E_\lambda \sim -2.0 \text{ V}$ y (C) $E_\lambda \sim -1.75 \text{ V}$

En ausencia de TEAFen, además de las señales I_c , II_c , II_a' y II_a'' ($E_{pI_c} \sim -1.325$ V, $E_{pII_c} \sim -2.06$ V, $E_{pII_a'} \sim -0.905$ V y $E_{pII_a''} \sim -0.465$ V), mencionadas en la sección 4.3.1. (pag 61), se evidenció un pequeño pre-pico (señal S_c) con $E_{pS_c} \sim -1.77$ V y con corriente de pico I_{pS_c} , muy pequeña, lo que en un comienzo del estudio de los derivados 4-X-2-nitrofenoles, hizo a esta señal de reducción despreciable en el análisis (figura 23, a 0.0 mM). Además se muestra que al ampliar la ventana de potenciales, aparece la onda de oxidación del anión nitrofenolato (figura 23-A, señal IV_a'' , $E_{pa} \sim 0.0$ V). La apertura de la ventana de electroactividad y la inversión del barrido de potencial justo después de cada uno de los potenciales de pico de las ondas I_c , S_c , y II_c , permitió en el caso de la onda I_c ($E_\lambda \sim -1.75$ V), evidenciar las señales de oxidación (señales V_a' y II_a'' , con corrientes de pico muy pequeñas), además de la señal de oxidación I_a (figura 23-C). Al invertir el barrido de potencial en $E_\lambda \sim -2.0$ V, se encontró una señal de oxidación S_a' con $\Delta E_{p(S_a' - S_c)} \sim 0.09$ V y desapareció la señal de oxidación V_a' .

Cuando la concentración de la sal TEAFen es 0.6 mM, el proceso de reducción I_c se inhibe en un 50%, la señal II_a'' permanece invariable y desaparece la señal V_a' (figura 23-C). Se inhibe el proceso de oxidación II_a' y sorprendentemente se desdobra en dos nuevas señales de oxidación I_a'' y I_a''' (figura 23-A). Al aumentar la concentración de la sal TEAFen a 1.2 mM, se inhibe completamente el proceso de reducción I_c , (figura 23-C) y aparece la señal V_a' (figura 23-B). Se inhibe el proceso de oxidación II_a'' y sorprendentemente aparece una nueva onda de oxidación asociada al proceso de reducción en II_c (señal III_a'' , figura 23-A).

En el caso de los derivados 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f**, y 4-NH₂-2-nitrofenol **3b** la respuesta voltamperométrica se muestra en las figuras A.5.1.A-C y A.5.2.A-C, del Anexo 1.

En ausencia de TEAFen (TEAFen 0.0 mM), al invertir el barrido de potencial, justo después de la onda I_c se evidenció en el caso del compuesto (**3f**: X = C(O)CH₃), la señal de oxidación V_a' asociada a I_c , mientras que en el compuesto (**3b**: X = NH₂), la señal II_a'' , con

corrientes de pico muy pequeñas, además de la señal de oxidación I_a (figuras A.5.1.C y A.5.2.C del Anexo 1). Al invertir el barrido de potencial justo después de la onda S_c se encontró una señal de oxidación S_a' para (**3f**: $X = C(O)CH_3$, $\Delta E_{p(S_a' - S_c)} \sim 0.08$ V) y para (**3b**: $X = NH_2$, $\Delta E_{p(S_a' - S_c)} \sim 0.09$ V) (figuras A.5.1.B y A.5.2.B del Anexo 1).

Cuando la concentración de la sal TEAFen es 0.6 mM, en el compuesto (figura A.5.1.C), se inhibió más del 50 por ciento de la onda I_c , y desapareció la señal V_a' . En el caso del compuesto 4- NH_2 -2-nitrofenol **3b**, la onda I_c se inhibió menos en relación al compuesto (**3f**: $X = C(O)CH_3$), en tanto que la intensidad de onda II_a' disminuyó. Al aumentar la concentración de la sal TEAFen a 1.2 mM en la disolución de 4- $C(O)CH_3$ -2-nitrofenol 1 mM, se inhibe completamente el proceso de reducción I_c , (figura A.5.1.B). En el caso del compuesto 4- NH_2 -2-nitrofenol **3b**, aparece la onda V_a'' . En ambos compuestos aparece la onda de oxidación I_a''' (figura A.5.1.A). A concentraciones de sal TEAFen mayores de 1.2 mM, se observó que en ambos compuestos se inhibe completamente la onda de reducción I_c . Además aparece la onda de oxidación III_a'' y la señal de oxidación II_a' , se desdobra en las señales I_a'' y I_a''' .

En general en el estudio de estos tres compuestos adicionando TEAFen, se observó que, las señales S_c y II_c se desplazan hacia potenciales más negativos. La intensidad en la corriente de S_c y II_c aumenta y disminuye respectivamente. Las señales I_a''' , III_a'' y IV_a'' asociadas al proceso de reducción en II_c , se desplazan a valores de potencial más negativo. Además se observó que las señales III_a'' y IV_a'' aumentan de intensidad.

4.3.3.4. Adición de ftalato de tetraetilamonio (TEAFtalH)

Por otro lado, en la figura 24 se pueden observar los voltamperogramas obtenidos para *o*-nitrofenol 1 mM, en presencia de 0.0, 1.2, 2.0 y 50 mM de una solución en acetonitrilo de TEAFtalH 0.1M.

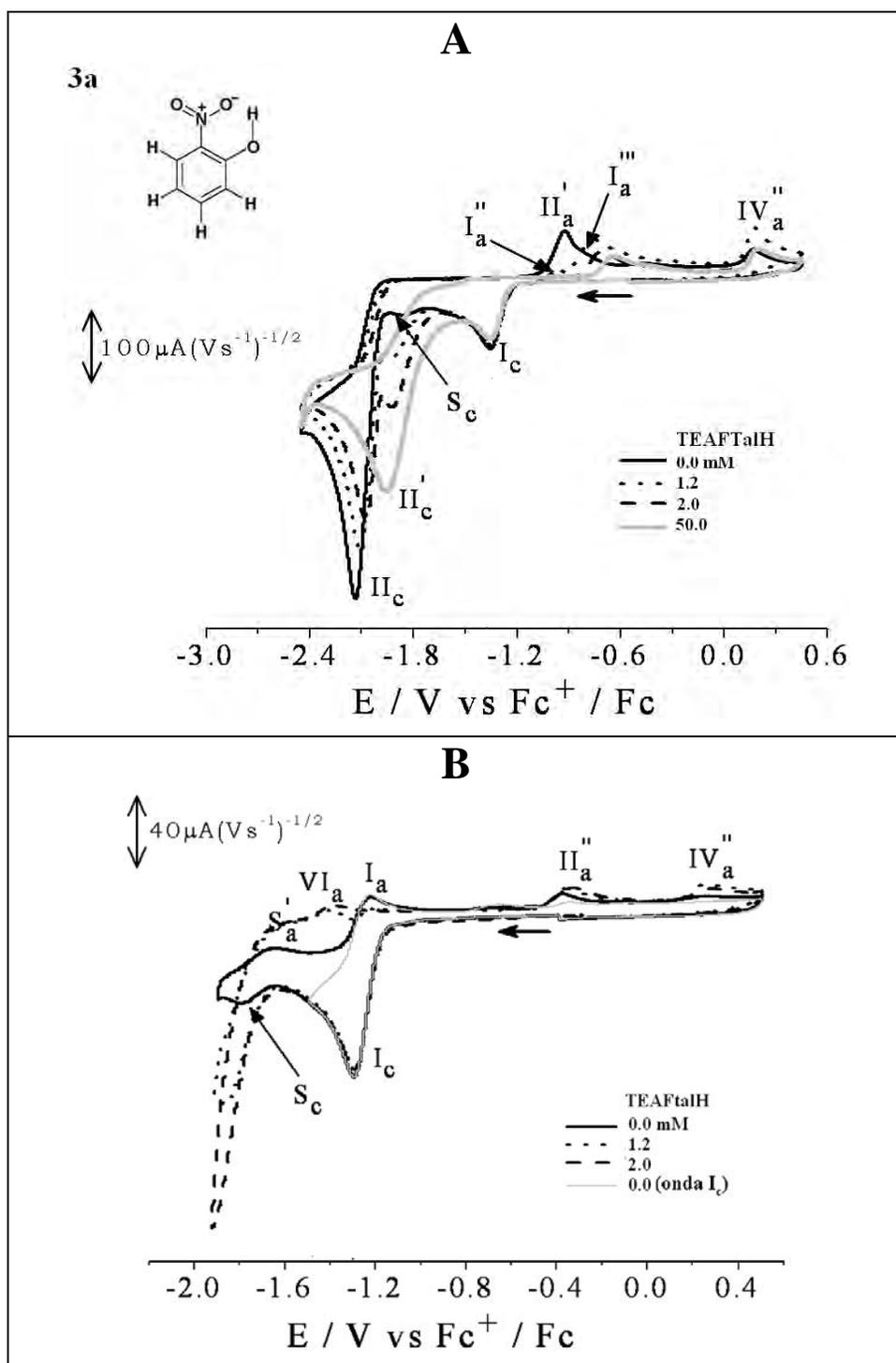


Figura 24. Señal voltamperométrica de *o*-nitrofenol **3a** 1.0 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, a diferentes adiciones de ftalato de tetraetilamonio (TEAFtalH) 0.1 M, con electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$. (A) $E_\lambda \sim -2.4 \text{ V}$ y (B) $E_\lambda \sim -1.9 \text{ V}$.

El comportamiento voltamperométrico del *o*-nitrofenol a nivel del primer proceso de reducción (onda I_c), no mostró modificaciones perceptibles a diferentes concentraciones de TEAFtalH (0 a 50.0 mM, figura 24A-B). Se puede observar que el TEAFtalH no es una base lo suficientemente fuerte como para inhibir las reacciones de autoprotónación en la formación del anión-radical nitro, como lo indica el comportamiento de la onda I_c , cuyas características no son modificadas. Sólo a altas concentraciones (por encima de TEAFtalH 50 mM) comienza a inhibirse el proceso de reducción en I_c . Además el potencial del pico de reducción de la onda S_c se desplaza a valores más negativos y su corriente de pico ip_{S_c} aumenta. A altas concentraciones de TEAFtalH (50 mM), lo que se observa es una nueva onda de reducción (señal II_c'), que contiene a las ondas II_c y S_c , (figura 24-A). La onda II_a' , asociada a II_c describe el mismo comportamiento que se encontró para el *o*-nitrofenol con adiciones de TEAFen 0.1M (figura 23A).

La señal voltamperométrica obtenida a partir de derivados con sustituyentes electroattractores (figura A.6.1.A-B, 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f**) y sustituyentes electrodonadores (figura A.6.2.A-C, 4-NH₂-2-nitrofenol **3b**), reveló que la irreversibilidad y cuasi-reversibilidad de proceso de reducción en I_c , se mantiene a concentraciones de TEAFtalH 2.0 mM. A más alta concentración de TEAFtalH en la solución (50 mM), se observó la inhibición de la onda I_c en el compuesto 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f**. Lo anterior fue posible gracias al efecto del sustituyente en la molécula y a una mayor concentración de TEAFtalH en la solución. Por otro lado, el potencial de reducción correspondiente a la onda II_c , presentó un desplazamiento hacia valores menos negativos, contrario a lo descrito con TEAFen. Esto indica que el proceso de reducción en II_c , es influenciado por el efecto del sustituyente y el segundo protón disociable en la sal de TEAFtalH.

Sorprendentemente cuando se ha adicionado 2.0 mM de TEAFtalH 0.1M a la disolución de nitrofenol (figura A.6.1.B y A.6.2.B. Anexo 1), la inversión del barrido de potencial justo después de la onda S_c , permitió detectar una onda de oxidación (señal VI_a'), la cual puede estar relacionada con la oxidación de un producto de alguna reacción de acoplamiento entre intermediarios electrogenerados en la onda II_c . Esto puede tener sentido si se considera que interfacialmente el nivel de acidez debe modificarse por la presencia de

TEAFtalH que aún contiene al segundo protón en su estructura. Por otra parte la adición de pequeñas cantidades de TEAFen, también permite evidenciar la señal VI_a'. En este caso la aparición se debe al gradiente de fenol que se genera por la neutralización de los protones por parte de la sal TEAFen.

El desplazamiento de la onda de reducción II_c, hacia valores de potencial menos negativos con las adiciones de TEAFtalH, debe tener relación con la interacción del segundo hidrógeno de la sal. Además la aparición de la señal de oxidación VI_a'', asociada a II_c. Este sistema presenta un comportamiento cuasi-reversible con $\Delta E_{p(VI_a'' - II_c)} = 80 \text{ mV}$ y $I_{pa}/I_{pc} = 0.65$. Este interesante resultado sugiere que en esas condiciones experimentales se estabiliza una especie electrogenerada durante el segundo proceso de reducción. El carácter básico del dianión-radical permitió su estabilización a través de interacciones intermoleculares con el hidrógeno ácido presente en la estructura de la sal TEAFtalH adicionada. Además a valores de potencial cercanos a la onda II_c, se observa una pequeña deformación de la base del pico de reducción II_c, mostrando que la señal II_c empieza a desdoblarse en dos ondas de reducción.

Cabe señalar que, en este trabajo de investigación se ha determinado la constante de protonación del anión radical nitro, asumiendo que el mecanismo de reducción involucrado tiene como productos finales la hidroxilamina y el anión nitrofenolao correspondientes, según la secuencia de reacciones (Ec. 4.19 a ec. 4.27, pag. 69). Sin embargo, debido a la estabilidad del anión-radical nitro, es posible que en acetonitrilo, la secuencia de reacciones de reducción también llegue a la amina (Ec. 1.11 a 1.23, sección 1.3. pag 20). Por lo que se debería considerar la deshidratación de hidroxifenilhidroxilamina ($\text{HO}(\text{X}-\phi)\text{NHOH}$) a benzoquinonimina ($\text{O}=(\text{X}-\phi)=\text{NH}$), seguida de transferencia de electrón y de protón produciendo finalmente *o*-hidroxianilinas ($\text{HO}(\text{X}-\phi)\text{NH}_2$) [50].

Es importante resaltar que no hay reportes en la literatura, en donde se identifiquen las especies involucradas en cada uno de los procesos de oxidación asociados al segundo proceso de reducción II_c. Probablemente esto se debe a la presencia de la autoprotónación que hace más complicado el análisis haciendo más complejo el comportamiento

voltamperométrico descrito por los compuestos 4-X-2-nitrofenoles. Como se sabe hasta la fecha, la mayoría de los trabajos sobre el estudio electroquímico de compuestos nitroaromáticos, se han enfocado principalmente al primer proceso de reducción (señal I_c) de los compuestos *o*- y *p*-nitrofenoles. Sin embargo resulta importante proponer que especie es la que se está transformando en cada uno de los procesos de oxidación evidenciados en el estudio de los compuestos 4-X-2-nitrofenoles y aportar más información sobre el comportamiento electroquímico de los compuestos derivados del nitrofenol.

Recientemente se ha reportado, para el compuesto *p*-nitrofenol **3h**, que algunas señales de oxidación asociadas a la onda I_c están relacionadas con la oxidación de la hidroxilamina y el anión *p*-nitrofenolato electrogenerados en el primer proceso de reducción [93]. Sin embargo el *o*-nitrofenol aquí estudiado, mostró que la onda I_c , tiene asociadas las ondas de oxidación V_a' , II_a'' y IV_a'' (figura 23-C). De estas señales se logró identificar experimentalmente a la señal de oxidación IV_a'' , al realizar la comparación de la señal voltamperométrica del *o*-nitrofenol y su anión *o*-nitrofenolato (figura 25)

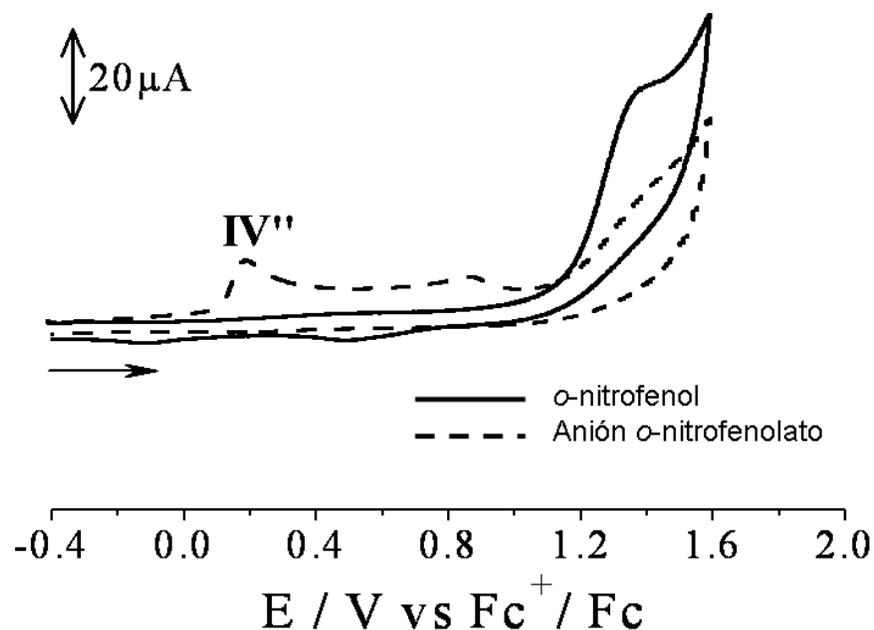


Figura 25. Señal voltamperométrica de *o*-nitrofenol **3a** 1.0 mM y *o*-nitrofenolato de tetraetilamonio 1.0 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, con electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$.

En el estudio voltamperométrico de los compuestos 4-NH₂-2-nitrofenol **3b** y 4-

C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f** descrito anteriormente, las señales de oxidación V_a' y II_a'' (I_pV_a' e I_pII_a'' muy pequeñas en relación a I_pI_c), mostraron dependencia sobre el efecto del sustituyente. Esto significa que en el caso de un sustituyente electroatractor solamente se detectará a la onda de oxidación V_a' y para un sustituyente electrodonador se detectará a la señal II_a''. En tanto que el *o*-nitrofenol mostró a las dos señales. De acuerdo a lo anterior, se propuso que la señal de oxidación II_a'' corresponde a la oxidación de hidroxilamina. La intensidad de II_a'', depende de velocidad de deshidratación de la hidroxilamina, la cual sería mayor con sustituyentes electroattractores y disminuiría con sustituyentes electrodonadores. En consecuencia el mecanismo de reducción en la onda I_c, puede seguir hasta la formación de la hidroxilamina y la onda V_a' correspondería a la oxidación de alguno de los intermediarios electrogenerados durante el transcurso de las reacciones (Ecs. 1.11 a 1.24, sección 1.3. pag 20).

Una explicación similar a la anterior, puede plantearse para la serie de señales de oxidación asociadas a la onda de reducción II_c. Sin embargo ahora el anión nitrofenolato es quien se reduce, por lo que su basicidad es la que condiciona al proceso de reducción a seguir la serie de reacciones hasta hidroxilamina y/o amina. De acuerdo a esto, la onda de oxidación II_a'' se encuentra integrada por dos ondas de oxidación (señales I_a'' y I_a'''), las cuales deben corresponder a la amina e hidroxilamina desprotonada respectivamente. La onda III_a'', por tener un potencial de pico de oxidación más positivo que la onda II_a'' y menos positivo que la onda de oxidación IV_a'', debe estar relacionada con el proceso de oxidación del nitrosfenolato electrogenerado a partir de la hidroxilamina desprotonada.

Del comportamiento anterior se puede plantear una escala de acidez figura 26, de acuerdo con los valores de pK_a^{MeCN} de los compuestos 4- C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f**, *o*-nitrofenol **3a** y 4-NH₂-2-nitrofenol **3b** respectivamente. Esto como consecuencia de la facilidad de desprotonación del TEAFen, y una vez formado su ácido conjugado (fenol), éste por su acidez intrínseca, podría estar participando como un donador de protón en el proceso de reducción en la II_c. La rapidez de protonación dependerá de la basicidad de la base conjugada y de las especies electrogeneradas a partir de ella.

FenH	fenol
[Fen] ⁻	fenolato
FtalH ₃	Ácido ftálico
[FtalH] ⁻	monohidrógeno ftalato
[Ftal] ⁼	ftalato
2-NF	<i>o</i> -nitrofenol
[2-NF] ⁻	<i>o</i> -nitrofenolato
4-C(O)CH ₃ -2-NF	4-acetil-2-nitrofenol
[4-C(O)CH ₃ -2-NF] ⁻	4-acetil-2-nitrofenolato
4-NH ₂ -2-NF	4-amino-2-nitrofenol
[4-NH ₂ -2-NF] ⁻	4-amino-2-nitrofenolato

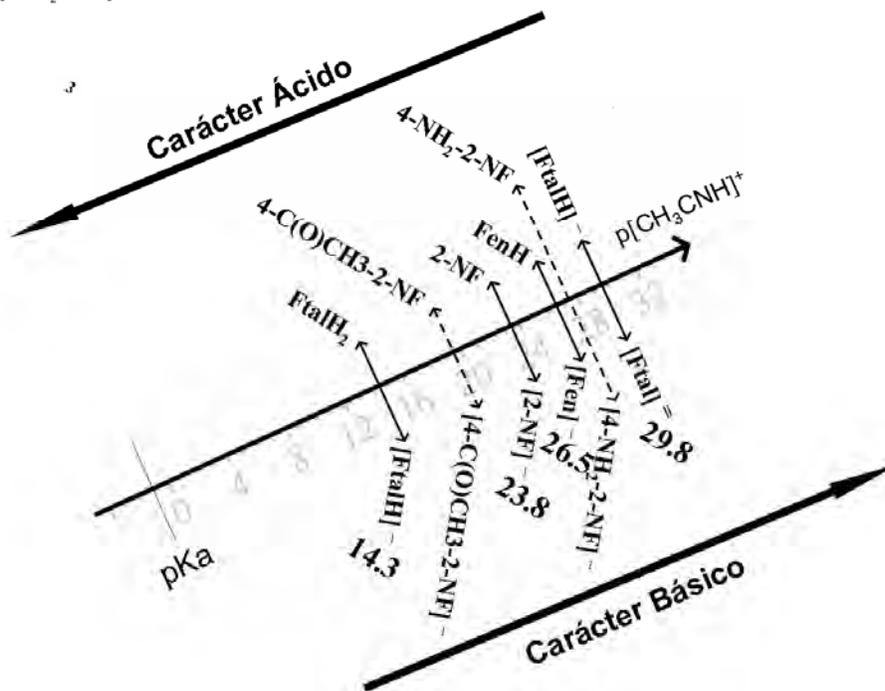
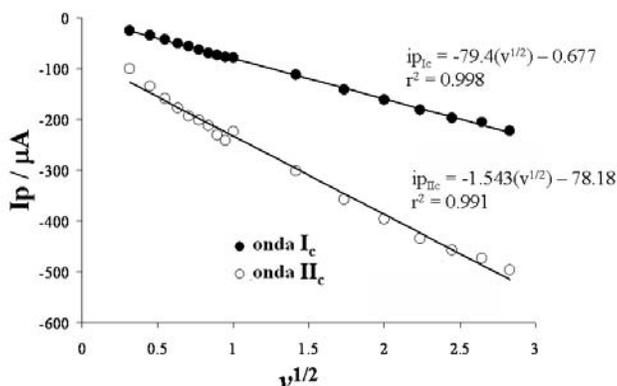


Figura 26. Escala de acidez en acetonitrilo, teniendo en cuenta los valores de pK_a de fenol/fenolato, ácido ftálico/ftalato y los valores de pK_a^{MeCN} de los compuestos 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f**, *o*-nitrofenol **3a** y 4-NH₂-2-nitrofenol **3b** respectivamente.

Por otro lado, dentro de las características de la voltamperometría cíclica, se ha establecido que la presencia de preondas puede ser el resultado de la adsorción de los productos del proceso de transferencia de carga [100]. En este caso es posible que la señal S_c , esté relacionado con la adsorción de alguna de las especies que se producen en el segundo proceso de reducción en la onda II_c , debido a que la corriente de pico de adsorción (i_{pSc}) es observada a potenciales más positivos que la corriente de pico difusional (i_{pIIc}). Para estudiar la adsorción de alguna especie sobre la superficie del electrodo, se realizó para el caso del *o*-nitrofenol **3a**, el análisis de i_p vs $v^{1/2}$, $\log(i_p)$ vs $\log(v)$, para las señales de reducción I_c y II_c figura. Debido a que la corriente de pico del proceso I_c y II_c , es lineal con respecto a la raíz cuadrada de la velocidad de barrido y el proceso está controlado por

difusión figura 27-A. El valor de la pendiente de la relación $\log(ip_{IIc})$ vs $\log(v)$, es inferior a 0.5 [78], y por lo tanto no se puede detectar la adsorción de alguna de las especies involucradas en cada proceso de reducción figura 27-B.

A



B

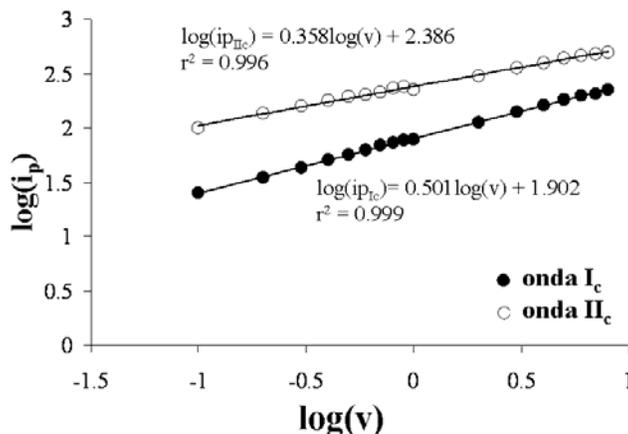


Figura 27. Variación de la i_p vs $v^{1/2}$ y $\log(i_p)$ vs $\log(v)$ para las ondas de reducción (señales I_c y II_c), $0.1 \text{Vs}^{-1} \leq v \leq 9.0 \text{Vs}^{-1}$.

El comportamiento descrito por la señal S_c , a medida que se adiciona TEAFen y TEAFtalH, a la solución, puede estar relacionado con otros factores que influyen en el proceso de reducción del anión *o*-nitrofenolato (señal II_c). Entre ellos se pueden mencionar los cambios de acidez interfaciales, la concentración de cationes tetraetilamonio (Et_4N^+) que puede dar lugar a interacciones o asociaciones iónicas, la baja capacidad de solvatación

que posee el disolvente (CH_3CN) lo que permitiría una mayor posibilidad de que las especies iónicas se encuentren libres en disolución, y el efecto del sustituyente que modula las propiedades ácido-básicas de las especies electrogeneradas.

Muchos estudios de los procesos de reducción electroquímica se han dedicado a la formación de pares-iónicos entre especies iónicas orgánicas [102-105]. Se ha plateado que la presencia de cationes metálicos a menudo afecta la reducción electroquímica de las moléculas orgánicas en disolventes apróticos [106]. Además el cambio en el valor de los potenciales de media onda, proporciona información útil para determinar la constante de asociación y estequiometría de los pares iónicos formados en las cercanías del electrodo. Sin embargo, las respuestas voltamperométricas irreversibles a veces hacen que sea difícil estudiar la interacción de pares-iónicos por métodos electroquímicos [105]. Al respecto en el caso de los compuestos nitroaromáticos y en particular nitrofenoles a la fecha en la literatura no se ha comentado sobre la formación de pares-iónicos en acetonitrilo. Esta posibilidad de asociación resulta interesante, puesto que implica la estabilización del dianión-radical electrogenerado durante el segundo proceso de reducción y además podría ser útil en el transporte de cationes en sistemas celulares.

De los resultados encontrados en el estudio de los compuestos 4-X-2-nitrofenoles, la especie que participa en la asociación con iones del electrolito es el dianión-radical electrogenerado en el segundo proceso de reducción II_c . Se puede proponer que debido a la pobre capacidad de solvatación que tiene el acetonitrilo, éste favorece la interacción del dianión radical con los iones del electrolito [101]. Sin embargo debido a que el ión (Et_4N^+), es significativamente grande, éste debe formar un par-iónico suave. Esta interacción es la responsable de que se pueda detectar la señal de reducción S_c , con una corriente de pico $i_{p_{\text{S}_c}}$ muy pequeña, a valores de potencial menos negativos que la onda II_c y por efecto del sustituyente se encuentre cerca o alejada de la onda II_c , como se observó para el caso del compuesto 4- NH_2 -2-nitrofenol **3b** ($E_{p_{\text{S}_c}} \sim -1.61 \text{ V}$), *o*-nitrofenol **3a** ($E_{p_{\text{S}_c}} \sim -1.77 \text{ V}$) y 4- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ -2-nitrofenol **3f** ($E_{p_{\text{S}_c}} \sim -1.58 \text{ V}$). Como se puede observar, el $E_{p_{\text{S}_c}}$ del compuesto **3b**, es menos negativo que el $E_{p_{\text{S}_c}}$ del compuesto **3a**, lo cual indica que a mayor carácter básico de la especie iónica mayor es la interacción, la estabilidad y mayor es el

desplazamiento de potencial de la señal S_c . Las adiciones de sales como TEAFen y TEAFtalH, ocasionan la disminución de la capacidad de solvatación del acetonitrilo e incrementan la concentración de iones (Et_4N^+) en la disolución, permitiendo que más iones del electrolito interacciones con el dianión-radical nitro electrogenerado durante el segundo proceso de reducción II_c .

En la figura 28, se muestra esquemáticamente un mecanismo sencillo para la reducción del dianión-radical en presencia de iones Et_4N^+ , en donde se propone que el dianión-radical libre y el par-iónico son reducidos en diferentes potenciales de reducción. La reacción puede ser dividida en tres etapas: la asociación/disociación del par-iónico en solución, transferencia de masa del par-iónico y/o especies libres hacia la superficie del electrodo, y reducción del par iónico o especies libres en la superficie del electrodo. Lo anterior de manera análoga a otros sistemas redox [107].

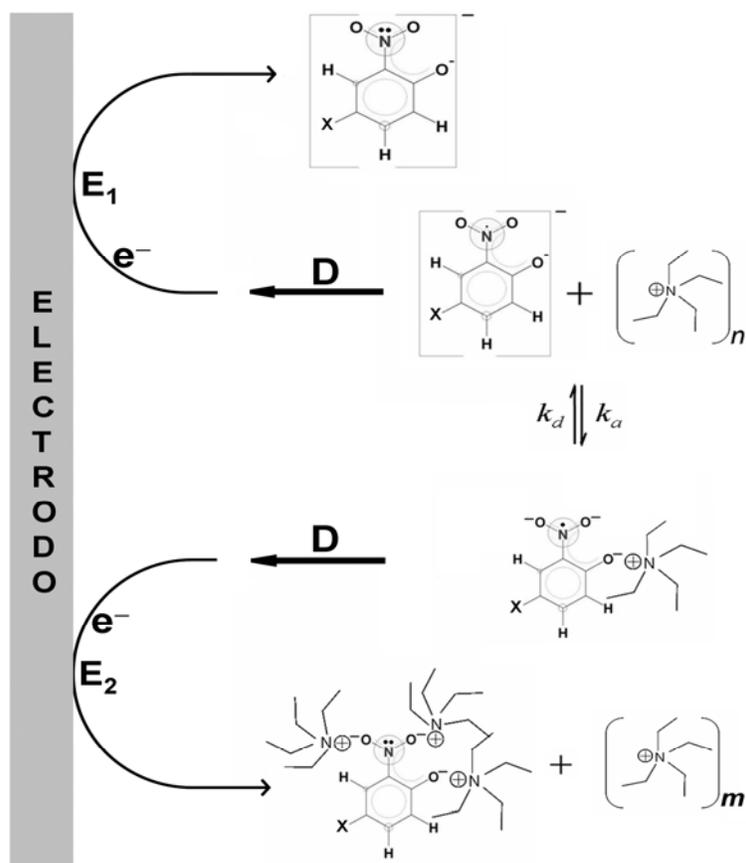


Figura 28. Reacción electroquímica y formación de par-iónico entre el dianión-radical y el ión Et_4N^+ .

4.3.4. Incidencia biológica de los aniones-radical de *o*-nitrofenoles sustituidos

Teniendo en cuenta que, en la fosforilación oxidativa, algunos derivados del nitrofenol son agentes desacoplantes, porque tienen la capacidad de aislar el flujo de los electrones y el bombeo de H^+ de la síntesis de ATP, disipando el gradiente de H^+ y reduciendo la producción de ATP. Sin embargo las evidencias encontradas sobre el efecto del sustituyente en la reactividad de los compuestos 4-X-2-nitrofenoles aquí estudiados, junto con la detección de las especies anión y dianión-radical, permite proponer que, la presencia de éstas especies radicales, en la ruta de acción de los fármacos al interior de la mitocondria durante el proceso de respiración, podría influir en la actividad biológica de estos compuestos.

En la actualidad se está investigando el mecanismo de acción neurotóxico de la 2-nitrotirosina que es un marcador biológico que sirve para diagnosticar su gravedad de diversas enfermedades como por ejemplo Alzheimer's. En la figura 29 se muestra a manera de ejemplo como la 3-nitrotirosina podría actuar como un agente desacoplante de la fosforilación oxidativa.

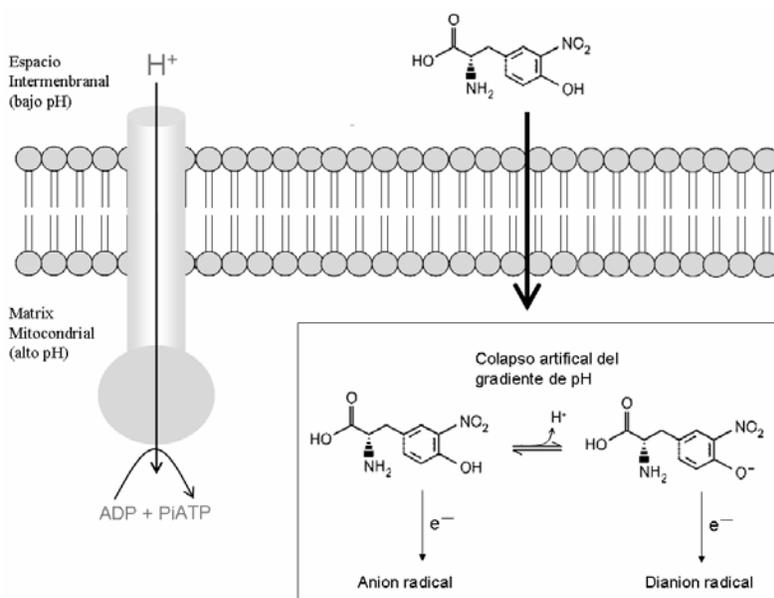


Figura 29. Mecanismo de acción de los agentes desacoplantes de la fosforilación oxidativa.

5. CONCLUSIONES

5. Conclusiones

La principal aportación de este trabajo de investigación ha resultado del análisis de los efectos electrónicos de un determinado grupo de sustituyentes, con el fin de tener una visión más clara de los parámetros que puede determinar la reactividad química del grupo nitro, en compuestos nitroaromáticos que experimentan procesos de protonación y/o de asociación. En este caso se desarrolló una estrategia de estudio de su comportamiento electroquímico, en el que se combina el efecto del sustituyente y el uso de técnicas electroquímicas como la voltamperometría cíclica acopladas a la espectroscopía de resonancia paramagnética EPR, (EC-EPR) *in situ*.

De esta manera se pudo establecer que el efecto electrodonador o electroatractor de un grupo sustituyente modifica el valor del potencial de media onda del primer proceso de reducción de compuestos nitroaromáticos haciéndolo más negativo o menos negativo respectivamente. Otro factor estructural que modifica el potencial de media onda es la interacción de puentes de hidrógeno intra e intermoleculares. La comparación del comportamiento electroquímico de compuestos nitroaromáticos isómeros *orto*- y *para*-, permite explicar como el puente de hidrógeno afecta su comportamiento redox.

El estudio voltamperométrico y de EPR *in situ* de los 4-X-2-nitrofenoles (X = -H, -OCH₃, -CH₃, -CN, -CF₃) en acetonitrilo permitió evidenciar el efecto de los sustituyentes en la reactividad y la naturaleza química de las especies radicales electrogeneradas durante el proceso de reducción. El análisis voltamperométrico del primer proceso de reducción mostró que hay diferencias en la secuencia de reducción para cada 4-X-2-nitrofenol, siendo $E_{1/2}$ determinado por el efecto inductivo del sustituyente en la posición *meta*- con respecto al grupo nitro, mientras que la cinética de transferencia electrónica fue determinada por la velocidad de protonación (k^+) del anión-radical electrogenerado, directamente relacionada con la influencia del sustituyente en la posición *para*- con respecto al -OH. Las estructuras de acoplamiento hiperfino revelaron diferencias en la naturaleza química del radical electrogenerado, mientras grupos electroattractores inducen la formación de una estructura dianión-radical, los sustituyentes electrodonadores provocan la formación de una estructura

de anión-radical debido a la protonación por moléculas de acetonitrilo, de la especie dianión-radical inicialmente electrogenerada.

Del estudio del comportamiento electroquímico de compuestos 4-X-2-nitrofenoles en presencia de aditivos ácidos y básicos. Se pudo establecer que la presencia de metanol, afecta el potencial de reducción del segundo proceso de reducción más que al primero, desplazándolo hacia valores menos negativos. Al adicionar metanol se incrementa la rapidez de transferencia de protón y eso provoca los desplazamientos de potencial. En cuanto a la corriente, los picos (onda II_c) se vuelven más finos y por lo tanto crecen, lo cual está en acuerdo con un régimen cinético puro, donde el metanol sería la fuente de protones. Lo anterior permitió plantear que en el segundo proceso de reducción (onda II_c), los cambios de acidez a nivel interfacial provocados por el metanol, revelan el fenómeno combinado de protonación con posibles procesos de asociación, mientras que en solución, mediante la técnica de EPR *in situ*, el incremento en el valor de la constante de acoplamiento de nitrógeno (a_N/G) y en la multiplicidad de la señal espectral con las adiciones de metanol, revela que en realidad los procesos asociativos con el anión-radical sí están ocurriendo.

Mediante la adición de sales como TEAFen y TEAFtalH se determinó que para los compuestos 4-X-2-nitrofenoles, el efecto del sustituyente, la presencia del grupo OH y el disolvente son factores determinantes en el comportamiento electroquímico y en los procesos de asociación. De esta manera se pudo establecer que el acetonitrilo, permite la interacción del dianión-radical con los cationes del electrolito, originando procesos de asociación por par-iónico en las cercanías del electrodo. Esta posibilidad de asociación resulta interesante, puesto que implica la estabilización del dianión-radical electrogenerado durante el segundo proceso de reducción y además podría ser útil para aplicaciones biológicas. Al respecto en el caso de los compuestos nitroaromáticos y en particular nitrofenoles a la fecha en la literatura nada se ha comentado sobre la formación de pares-iónicos en compuestos 4-X-2-nitrofenoles en acetonitrilo. Probablemente por la dificultad que existe para estudiar este tipo de interacciones en respuestas voltamperométricas bastante irreversibles.

5.1. Perspectivas del Trabajo

Se sugiere en vista de los resultados obtenidos en el presente trabajo:

- Caracterizar los radicales detectados en MeCN, mediante UV-vis e IR *in situ*, para diseñar una metodología electroquímica que permita obtener información sobre las propiedades de absorción de las especies radicales electrogeneradas durante un proceso de reducción.
- Realizar estudios electroquímicos de compuestos nitroaromáticos en acetonitrilo en presencia de cationes, que permitan obtener información sobre la formación de pares iónicos con las especies iónicas electrogeneradas.
- Realizar estudios voltamperométricos controlando el nivel de acidez, e intentar detectar el anión radical, a nivel de la primera onda en acetonitrilo, mediante EPR, UV-vis e IR *in situ*, para obtener información sobre las propiedades de absorción de la especie radical en condiciones apróticas-amortiguadas que mimetizan espacios en sistemas biológicos, en donde la actividad biológica de esta especie radical juega un papel importante.
- Realizar un estudio electroquímico y electroquímico más profundo de los procesos asociativos que pueden estar ocurriendo a nivel del segundo proceso de reducción de los derivados del *o*-nitrofenol.
- Estudiar estructuras químicas, como la 3-nitrotirosina, la cual en la actualidad está llamando la atención a la comunidad científica por su actividad biológica negativa en el organismo.
- En el caso del puente de hidrógeno evidenciado en la *o*-nitroacetanilida por voltamperometría cíclica, es interesante abordar el efecto del puente de hidrógeno modulado a través de sustituyentes de manera similar a los derivados 4-X-2-nitrofenoles. Esto con el fin de hallar más información relacionada con la relación estructura-actividad biológica.

6. REFERENCIAS

6. Referencias

- [1] Q. X. Li, J. M. S. Zhao, S. J. Gee, M. J. Kurth, J. N. Seiber, B. D. Hammock, *J. Agric. Food Chem.* 39 (1991) 1885
- [2] V. Chopineaux-Courtois, F. Reymond, G. Bouchard, P. A. Carrupt, B. Testa, H. H. Girault, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 1743
- [3] H. Nivinskas, R. L. Koder, I. Anusevičius, J. Šarlauskas, A. F. Miller, N. Èenas, *Acta Biochim. Pol.*, 47 (2000) 941
- [4] Z. She, M. Gao, Ch. Jin, Y. Chen, J. Yu, *Process Biochem.* 40 (2005) 3017
- [5] B. Blanchard-Fillion, D. Prou, M. Polydoro, D. Spielberg, E. Tsika, Z. Wang, S.L. Hazen, M. Koval, S. Przedborski, H. Ischiropoulos, *J. Neurosci.* 26 (2006) 6124
- [6] A.K. Sinhababu, D.R. Thakker, *Adv. Drug. Delivery. Rev.*, 19 (1996) 241
- [7] N. Cenas, S. Prast, H. Nivinskas, J. Sarlauskas, E. S. J. Amér., *J. Biol. Chem.* 281 (2006) 5593
- [8] F.C. Abreu, J. Tonholo, O. Bottecchia, C.L. Zani, M.O.F. Goulart, *J. Electroanal. Chem.* 462 (1999) 195
- [9] R.P. Mason, J.L. Holtzman, *Biochemistry.* 14 (1975) 1626
- [10] R.J. Hodgkiss, A.C. Begg, R.W. Middleton, I. Parrick, M. Stratford, P. Wardman, G. Wilson, *Biochem. Pharmacol.* 41 (1991) 553
- [11] J.H. Tocher, *Gen. Pharmac.* 28 (1997) 485
- [12] P. Wardman, *Environ. Health. Perspect.* 64 (1985) 309.
- [13] W.R. Wilson, R.F. Anderson, W. Denny, *J. Med. Chem.* 32 (1989) 23
- [14] P. Olive, *Cancer Res.* 39 (1979) 4512.
- [15] M. Shikata, *Trans. Faraday Soc.* 21 (1925) 42
- [16] H. Lund, Cathodic reduction of nitro and related compounds, in H. Lund, M. Baizer, (Eds), *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker, New York, 3rd. edn., 1990.
- [17] B. Kasterning, Free radicals in organic polarography, in P. Zuman, L. Meites, I.M. Kolthoff, (Eds). *Progress in Polarography*, Vol. 3, Wiley, New York, 1972
- [18] E. Laviron, R. Meunier-Prest, R. Lacasse, *J. Electroanal. Chem.* 375 (1994) 163
- [19] L. Baumane, J. Stradins, R. Gavars, G. Duburs, *Electrochim. Acta.* 37 (1992) 2599
- [20] L.J. Nuñez-Vergara, S. Bollo, A. Alvarez, M. Blazquez, J.A. Squella, *J.*

- Electroanal. Chem.* 345 (1993) 121
- [21] G. Stara, in: D.C. Tosteson (Ed.), *Membrane Transport in Biology*, Vol. 1, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1978 450p.
- [22] R.J. Kessler, C.A. Taylor, D.E. Green, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 73 (1976) 3141
- [23] N. Macias-Ruvalcaba, G. Cuevas, I. González, M. Aguilar-Martínez. *J. Org. Chem.* 67 (2002) 3673
- [24] a) J.J. Inbaraj, R. Gandhidasan, R. Murugesan, *Free Radical Bio.. Med.* 26 (1999) 1072 b) N.U. Frigaard, S. Tokita, K. Matsuura, *Biochem. Biophys. Acta.*, 1413, (1999) 108
- [25] M.O.F. Goulart, C.L. Zani, J. Tonholo, L.R. Freitas, F.C. de Abreu, A.B. Oliveira, D.S. Raslan, S. Starling, E. Chiari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7 (1997) 2043
- [26] L.J. Núñez-Vergara, D. Farias, S. Bollo, J.A. Squella, *Bioelectrochem.*, 53 (2000) 103.
- [27] L.J. Núñez-Vergara, P.A. Navarrete-Encina, M.E. Ortiz, S. Bollo, J.A. Squella, *Chem. Biol. Interact.*, 101 (1996) 89
- [28] L.J. Núñez-Vergara, F. García, M.M. Domínguez, J. de la Fuente, J.A. Squella, *J. Electroanal. Chem.*, 381 (1995) 215.
- [29] G. Pezattini, R. Gidelli, *J. Electroanal. Chem.* 102 (1979) 205
- [30] P. Zuman, Z. Fijalek, D. Domanovic, *Electroanalysis*, 4 (1992) 783
- [31] P. Zuman, Z. Fijalek, *J. Electroanal. Chem.*, 296 (1990) 583.
- [32] W.H. Smith, A.J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 5203
- [33] L. D. Hicks, A. J. Fry, V. C. Kurzweil, *Electrochim. Acta* 50 (2004) 1039
- [34] C. Amatore, G. Capobianco, G. Fernin, G. Sandona, J.M. Savéant, M.G. Severin, E. Vianello, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1815
- [35] E. Laviron, L. Roullier, *J. Electroanal. Chem.* 288 (1990) 165
- [36] J.A. Bautista-Martínez, I. González, M. Aguilar-Martínez, *Electrochim. Acta.* 49 (2004) 3403
- [37] C Frontana, A. Vázquez-Mayagoitia, J. Garza, R. Vargas, I. González *J. Phys. Chem. A* 110 (2006) 9411
- [38] R.I. Walter, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 1923
- [39] P. Neta, D. Melsel, *J. Phys. Chem.*, 80 (1976) 519

- [40] D. H. Geske and A. H. Maki, *J. Am. Chem. Soc.*, 82 (1960) 2671
- [41] A. H. Maki, D. H. Geske, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1960) 1852
- [42] S.M. Halas, L. Okyne, A.J. Fry, *Electrochim Acta* 48 (2003) 1837
- [43] J.Y. Alston, A.J. Fry, *Electrochim Acta* 49 (2004) 455
- [44] P. Zuman, *Substituent Effects in Organic Polarography*, Plenum, New York, 1967.
- [45] H.V. Bekkum, P.E. Verkade, B.M. Wepster, *Rec. Trav. Chim.* 78 (1959) 815
- [46] M.J. Astle, W.V. McConnell, *J. Am. Chem. Soc.* 65 (1943) 35
- [47] M.J. Astle, W.P. Cropper, *J. Am. Chem. Soc.* 65 (1943) 2395
- [48] M. Mastragostino, L. Nadjo, J.M. Savéant, *Electrochim. Acta.* 13 (1968) 721
- [49] P. J. Elving, *Can. J. Chem.* 55 (1977) 3392
- [50] G. Farnia, A. Roque da Silva, E. Vianello, *J. Electroanal. Chem.* 57 (1974) 191
- [51] G. Farnia, G. Mengoli, E. Vianello, *J. Electroanal. Chem.* 50 (1974) 73
- [52] C. K. Mann, K. K. Barnes, *Electrochemical Reactions in Nona-aqueous Systems*, Marcel Dekker: New York, 1973; 347.
- [53] C. Rigol, C. Olea-Azar, F. Mendizábal, L. Otero, D. Gambino, M. González, H. Cerecetto, *Spectrochim Acta A* 61 (2005) 2933
- [54] C. Olea-Azar, H. Cerecetto, A. Gerpe, M. González, V.J. Arán, C. Rigol, L. Opazo, *Spectrochim. Acta A* 63 (2005) 36
- [55] L.H.Piette, P. Ludwig, R.N. Adams., *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 4212
- [56] P. L. Nordio, M. V. Pavan, C. Corvaja, *Trans. Faraday. Soc.*, 60 (1964) 1985
- [57] J. Wang, *Analytical Chemistry*, second ed, Wiley-VCH, 2000, p20
- [58] W. Koch, M.C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, second ed., Wiley-VCH. Verlag GMBH, 2001 (Chapter 11)
- [59] C. Amatore, J. M. Saveant, *J. Electroanal. Chem.*, 107 (1980) 353
- [60] G. Gritzner, J. Küta, *Pure. Appl. Chem.* 56 (1984) 461
- [61] I. M. Kolthoff, M. K. Chantooni, *J. Am Chem Soc.* 87 (1965) 4428
- [62] K. Izutsu, *Acid-Base Dissociation Constants in Dipolar Aprotic Solvents*; Blackwell Scientific, Publications: Oxford, 1990
- [63] J. D. Head, M. C. Zerner, *Chem. Phys. Lett.* 122 (1985) 264
- [64] J. D. Head, M. C. Zerner, *Chem. Phys. Lett.* 131 (1986) 359
- [65] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* 56 (1972) 2257

- [66] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648
- [67] J. E. Wertz, J. R. Bolton, *Electron Spin Resonance*. First edition, Chapman and Hall, New York, 1972.
- [68] J. A. Bautista-Martínez., Tesis de Doctorado en Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., 2005
- [69] E. Steudel, J. Posdorfer, R.N. Schindler, *Electrochim. Acta* 40 (1995) 1587.
- [70] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.*, 91 (1991) 185
- [71] R.S. Nicholson, *Anal. Chem.*, 37 (1965) 1351
- [72] H. Matsuda, Y. Ayabe, *Z. Elektrochem.* 59 (1955) 494
- [73] a) P. Coppens *Acta Cryst.* 17 (1964) 573, b) W. F. Forbes, *Can J. Chem.* 10 (1982) 1891
- [74] S. Pinchas., *J. Am. Chem. Soc.* 67 (1963) 1862
- [75] G. S. Denisov, L. A. Kuzina., *J. Mol. Struct.* 271 (1992) 3
- [76] A. V. Il'yasov, M. Y. Kitaeva, A. A. Vafina, R. M. Zaripova, Y. P. Kitaev, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim*, 6 (1993) 1067
- [77] L. K. Dyal, A. N. Hambly, *Aust. J. Chem.* 11 (1958) 513
- [78] L.J. Nuñez-Vergara, M. Bonta, P.A. Navarrete-Encina, J.A. Squella, *Electrochim Acta.* 46 (2001) 4289.
- [79] C. Amatore, J.M. Saveant, *J. Electroanal. Chem.*, 85 (1977) 27
- [80] M. Aguilar-Martínez, N. A. Macias-Ruvalcaba, J. A. Bautista-Martínez, M. Gómez, F. J. González, I. González, *Curr. Org. Chem.* 8 (2004) 1
- [81] D. H. Geske, J. L. Ragle, M. A. Banbenek, A. L. Balch., *J. Am. Chem. Soc.*, 20 (1964) 987
- [82] A. Baeza, J.L. Ortiz, I. González, *J. Electroanal. Chem.*, 429 (1997) 121
- [83] J. M. Savéant, *Elements of Molecular and Biomolecular Electrochemistry*. Wiley Interscience. New Jersey, 2006.
- [84] J.A. Bautista-Martínez, I. González, M. Aguilar-Martínez, *J. Electroanal. Chem.*, 573 (2004) 289
- [85] M. Bontá, G. Chauviere, J. Périé, L. J. Núñez-Vergara, J. A. Squella, *Electrochim. Acta*, 47 (2002) 4045
- [86] F. S. de Paula, É. M. Sales, M. Vallaro, R. Frutero, M. O. F. Goulart, *J. Electroanal.*

- Chem.*, 579 (2005) 33
- [87] A. J. Bard, L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications*, John Wiley and Sons, New York, **1980**
- [88] M. Aguilar-Martínez, J. A. Bautista-Martínez, N. A. Macias-Ruvalcaba, I. González, E. Tovar, T. Martín del Alizal, O. Collera, G. Cuevas, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 8349
- [89] M. Hromadová,; P. Mořkovská, L. Pospíšil, S. Giannarelli, *J. Electroanal. Chem.*, 582 (2005) 156
- [90] Ch. Kraiya, P. Singh, D. H. Evans, *J. Electroanal. Chem.*, 563 (2004) 203
- [91] C. Frontana, B. A. Frontana-Uribe, I. González, *J. Electroanal. Chem.*, 573 (2004) 307
- [92] M. C. Fialho-Oliveira, *Electrochim. Acta* 48 (2003) 1829
- [93] D. S. Silvester, A. J. Wain, L. Aldous, C. Hardacre, R. G. Compton, *J. Electroanal. Chem* 596 (2006) 131
- [94] C. Frontana, I. González, *J. Electroanal. Chem.* 603 (2007) 155
- [95] H. M. McConnell, *J. Chem. Phys.* 24 (1956) 756
- [96] H. M. McConnell, D. B. Chesnut, *J. Chem. Phys.* 28 (1958) 107
- [97] T. M. McKinney, *Electroanal. Chem.* (1977) 1057
- [98] J. R Bolton, *J. Chem. Phys.* 43 (1965) 309
- [99] J. P. Colpa, J. R Bolton, *Mol. Phys.* 6 (1963) 273
- [100] M. Gómez Hernandez., Tesis de Doctorado en Ciencias, Universidad Autónoma Metropolitana, México D.F., **2005**
- [101] V.S. Bagotsky, *Fundamentals of Electrochemistry*, Second Edition, John Wiley and Sons, New York, **2006**
- [102] M. Oyama, T.Hoshino, S. Okasaki, *J. Electroanal. Chem* 401 (1996) 243
- [103] T Nagaoka, S. Okasaki, *J. Electroanal. Chem*, 158 (1983) 139
- [104] C. Russel, W. Jaenicke, *J. Electroanal. Chem*, 199 (1986) 139
- [105] T. Nagaoka, S. Okasaki, T. Fujinaga, *J. Electroanal. Chem*, 133 (1982) 89
- [106] M. Oyama, F. Marken, R.D. Webster, J.A. Cooper, R.G. Compton, S. Okasaki, *J. Electroanal. Chem*, 451 (1998) 193
- [107] J.J. Watkins, H.S. White, *J. Electroanal. Chem*, 582 (2005) 57

7. ANEXOS

Anexo I

TABLA DE CONTENIDO		<i>Página</i>
		<i>a</i>
A.1.	Voltamperogramas cíclicos de nitrobenceno y <i>m</i> -nitrobencenos en acetonitrilo	129
A.2.	Voltamperogramas cíclicos de <i>o</i> -nitrobencenos en acetonitrilo	132
A.3.	Voltamperogramas cíclicos de 4-X-2-nitrofenoles en acetonitrilo	134
A.4.	Voltamperograma cíclico de <i>p</i> -nitrofenolato de tetraetilamonio en acetonitrilo	137
A.5.	Voltamperogramas cíclicos de 4-X-2-nitrofenoles en acetonitrilo. Adición de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen)	138
A.6.	Voltamperogramas cíclicos de 4-X-2-nitrofenoles en acetonitrilo. Adición de ftalato de tetraetilamonio (TEAFtalH)	140
B.1.	Espectros de EPR de nitrobenceno y <i>m</i> -nitrobencenos en acetonitrilo	142
B.2.	Espectros de EPR de los 4-X-2-nitrofenoles en acetonitrilo	148
B.3.	Espectros de EPR de 4-OCH ₃ -2-nitrofenol y <i>o</i> -nitrofenol, en CD ₃ CN	154

A.1. Voltamperogramas cíclicos de nitrobenzeno y *m*-nitrobenzenos en acetonitrilo

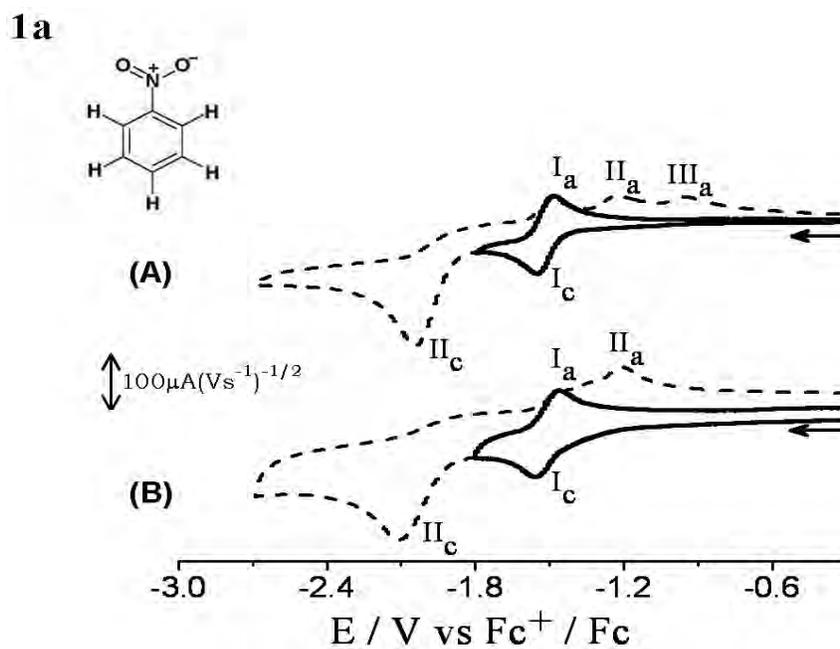


Figura A.1.1. Voltamperograma cíclico de nitrobenzeno 1.0 mM **1a**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs^{-1} y (B) 8.0 Vs^{-1} .

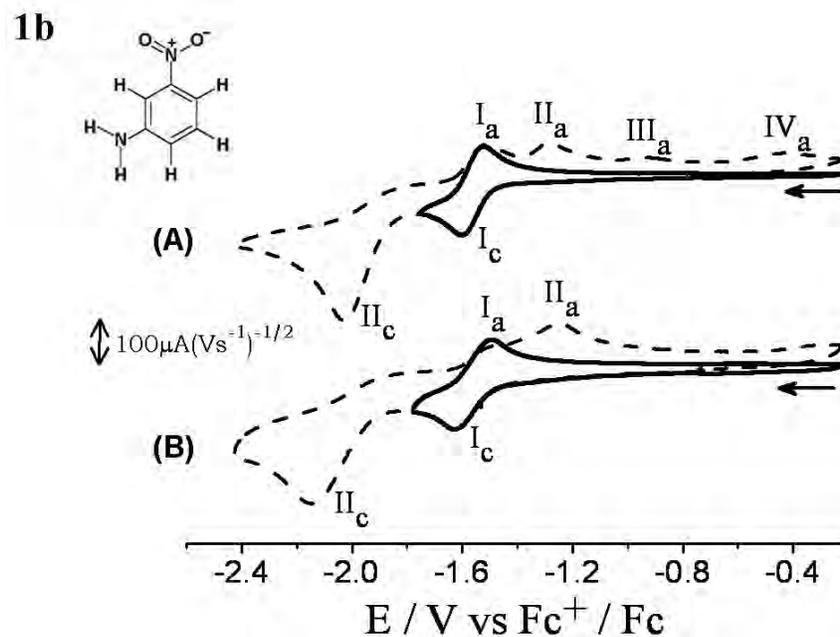


Figura A.1.2. Voltamperograma cíclico de *m*-nitroanilina 1.0 mM **1b**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs^{-1} y (B) 8.0 Vs^{-1} .

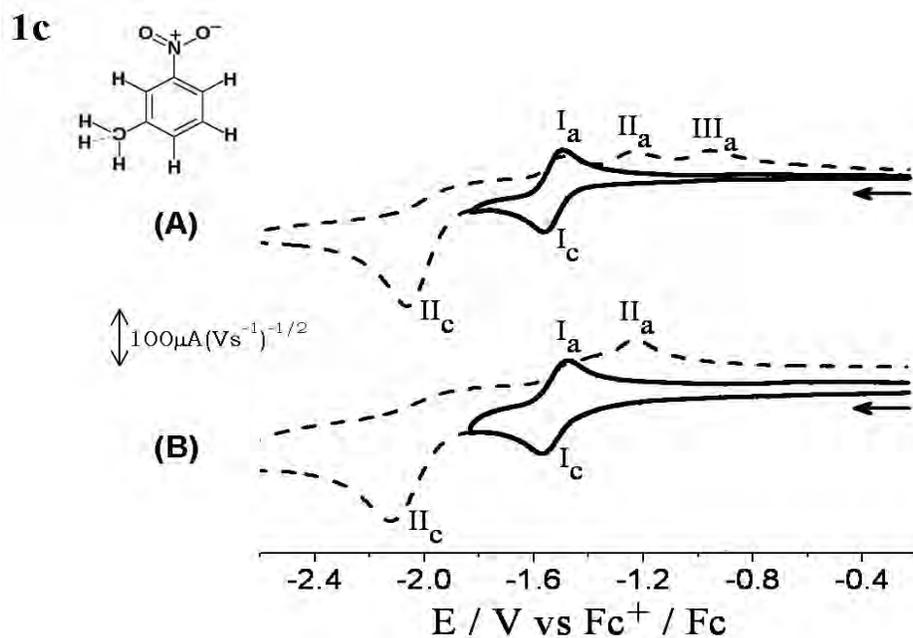


Figura A.1.3. Voltamperograma cíclico de *m*-nitrotolueno 1.0 mM **1c**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs^{-1} y (B) 8.0 Vs^{-1} .

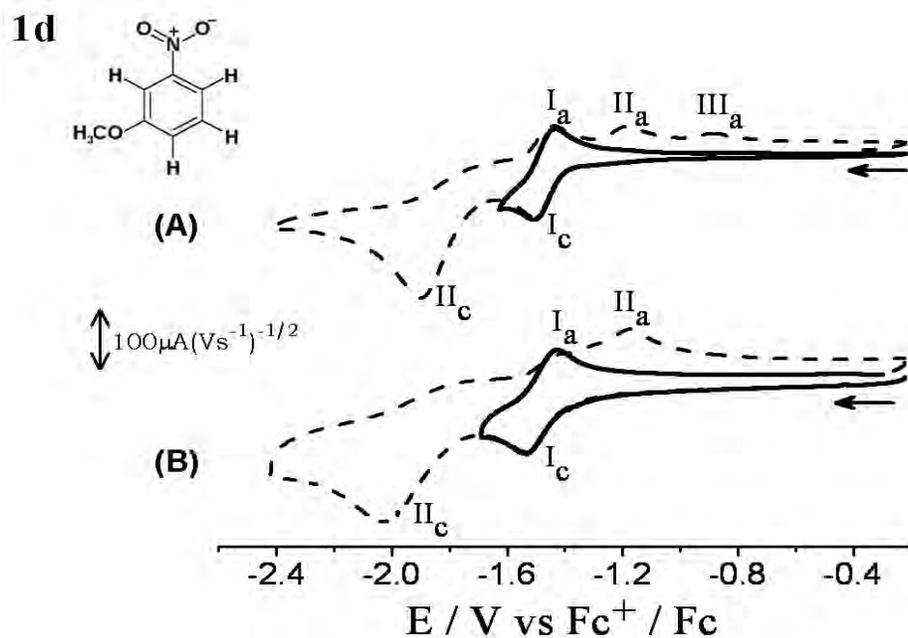


Figura A.1.4. Voltamperograma cíclico de *m*-nitroanisol 1.0 mM **1d**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs^{-1} y (B) 8.0 Vs^{-1} .

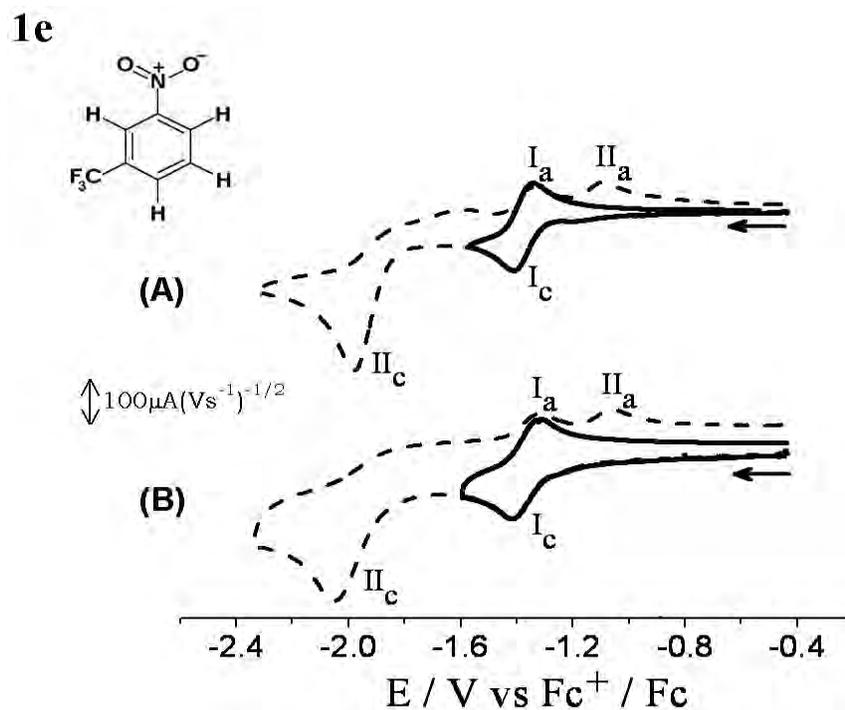


Figura A.1.5. Voltamperograma cíclico de *m*-trifluorometilnitrobenzeno 1.0 mM **1e**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs^{-1} y (B) 8.0 Vs^{-1} .

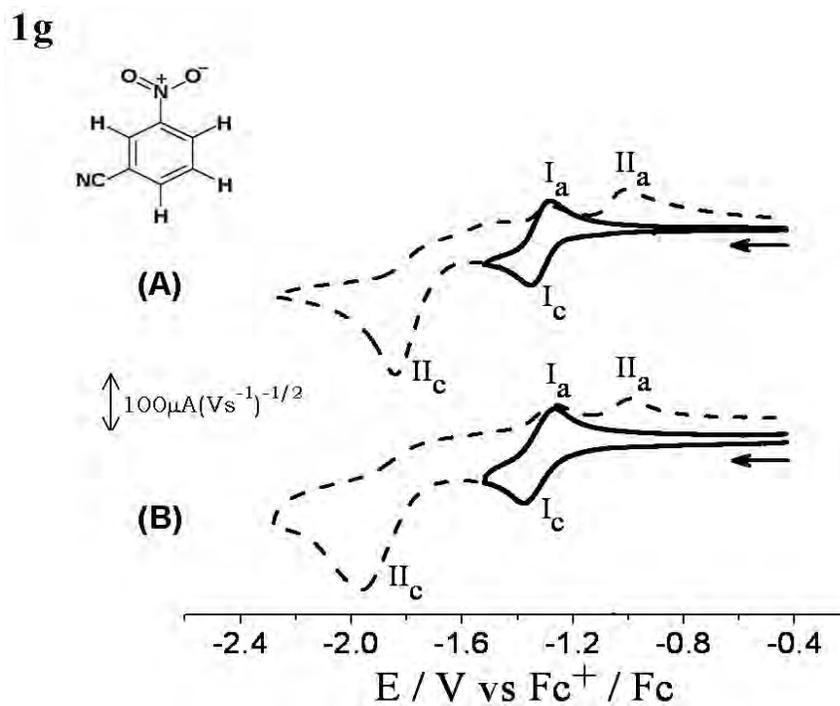


Figura A.1.6. Voltamperograma cíclico de *m*-nitrobenzonitrilo 1.0 mM **1g**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs^{-1} y (B) 8.0 Vs^{-1} .

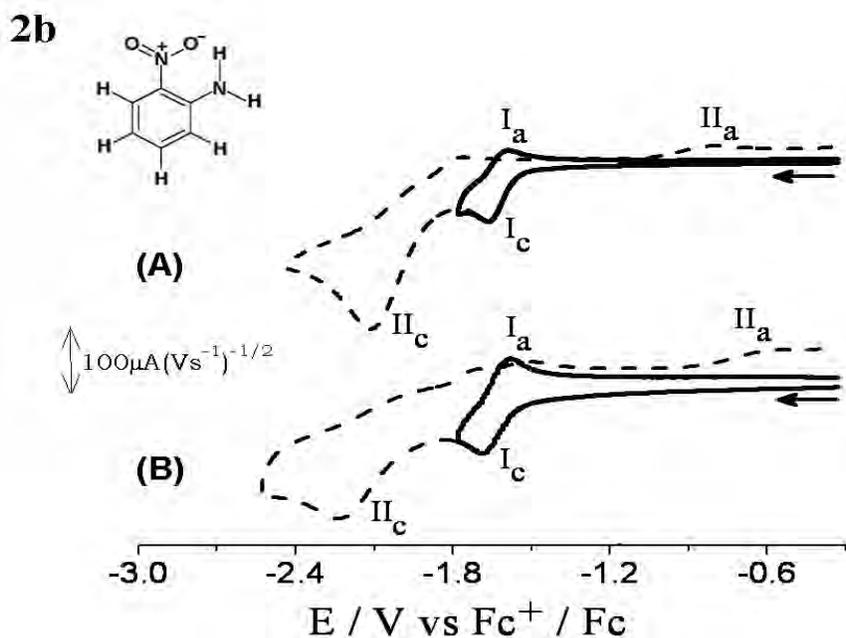
A.2. Voltamperogramas cíclicos de *o*-nitrobenzenos en acetonitrilo

Figura A.2.1. Voltamperograma cíclico de *o*-nitroanilina 1.0 mM **2b**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs^{-1} y (B) 8.0 Vs^{-1} .

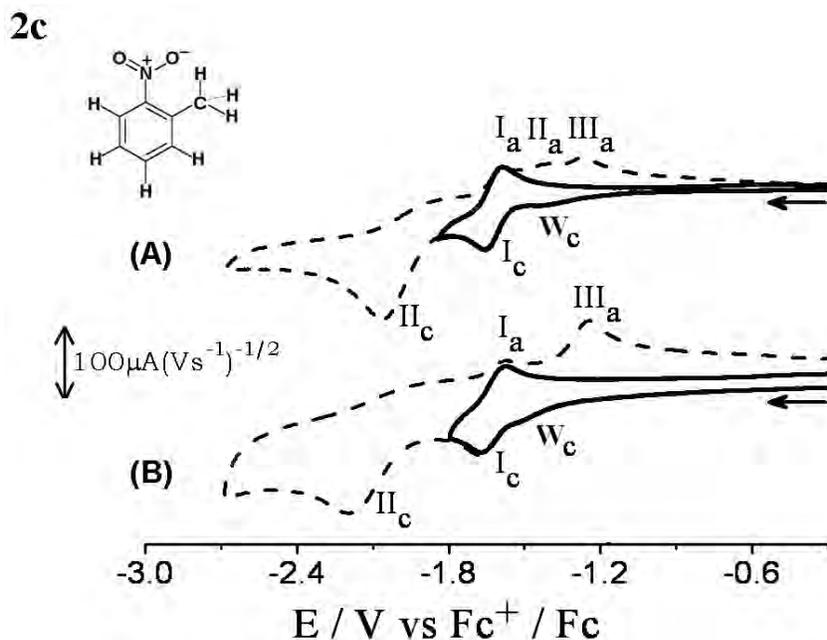


Figura A.2.2. Voltamperograma cíclico de *o*-nitrotolueno 1.0 mM **2c**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs^{-1} y (B) 8.0 Vs^{-1} .

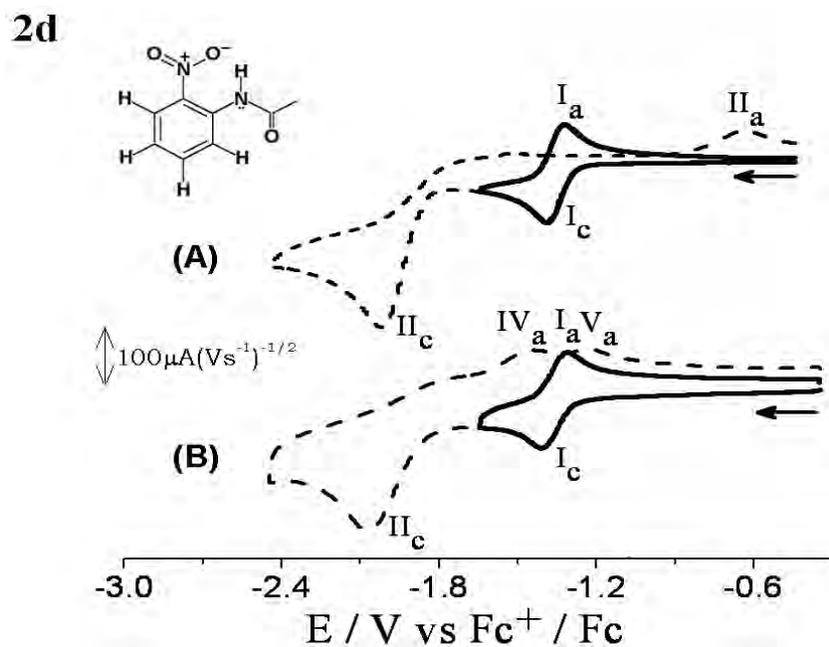


Figura A.2.3. Voltamperograma cíclico de *o*-nitroacetanilida 1.0 mM **2d**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs^{-1} y (B) 8.0 Vs^{-1} .

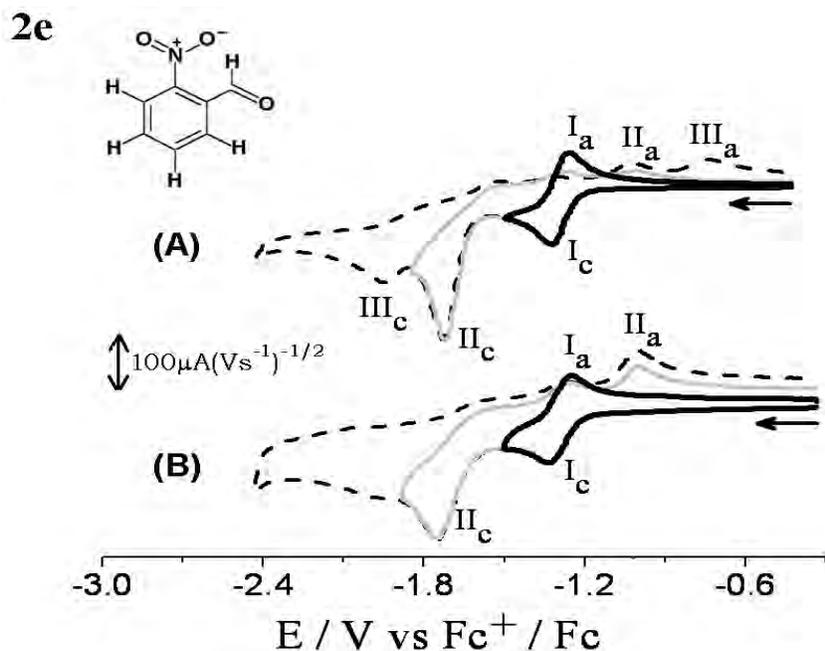


Figura A.2.4. Voltamperograma cíclico de *o*-nitrobenzaldehido 1.0 mM **2e**, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm^2), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs^{-1} y (B) 8.0 Vs^{-1} .

A.3. Voltamperogramas cíclicos de 4-X-2-nitrofenoles en acetonitrilo

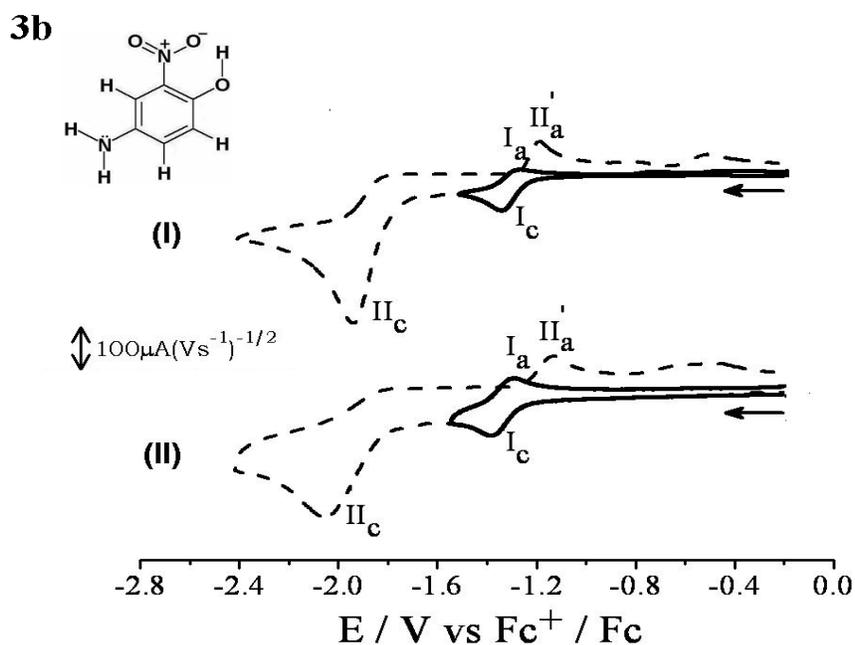


Figura A.3.1. Voltamperograma cíclico de 4-NH₂-2-nitrofenol 1.0 mM **3b**, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs⁻¹ y (B) 8.0 Vs⁻¹.

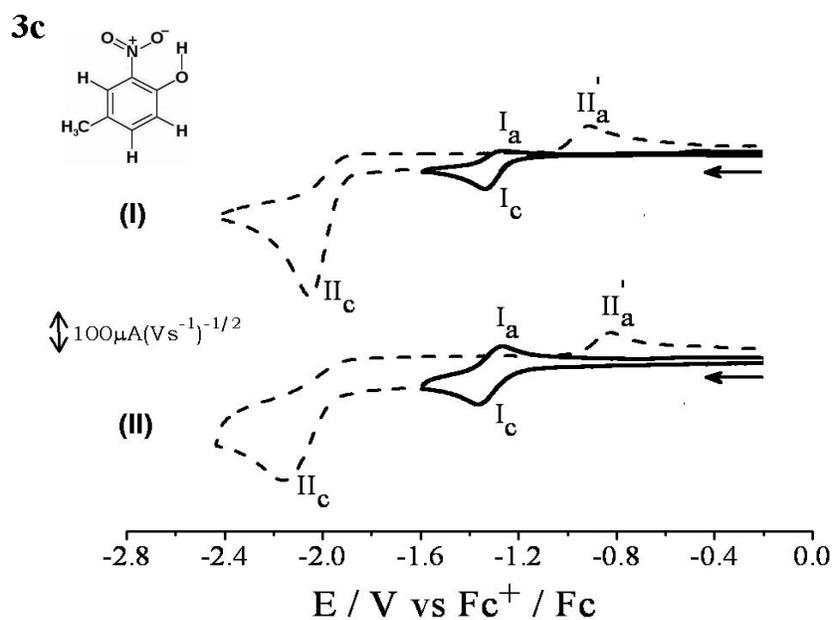


Figura A.3.2. Voltamperograma cíclico de 4-CH₃-2-nitrofenol 1.0 mM **3c**, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs⁻¹ y (B) 8.0 Vs⁻¹.

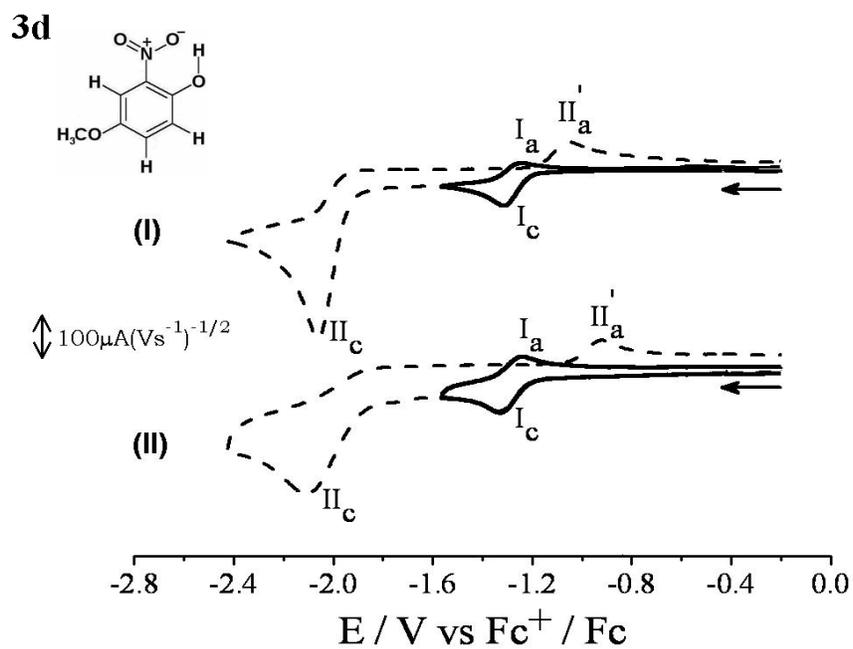


Figura A.3.3. Voltamperograma cíclico de 4-OCH₃-2-nitrofenol 1.0 mM **3d**, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs⁻¹ y (B) 8.0 Vs⁻¹.

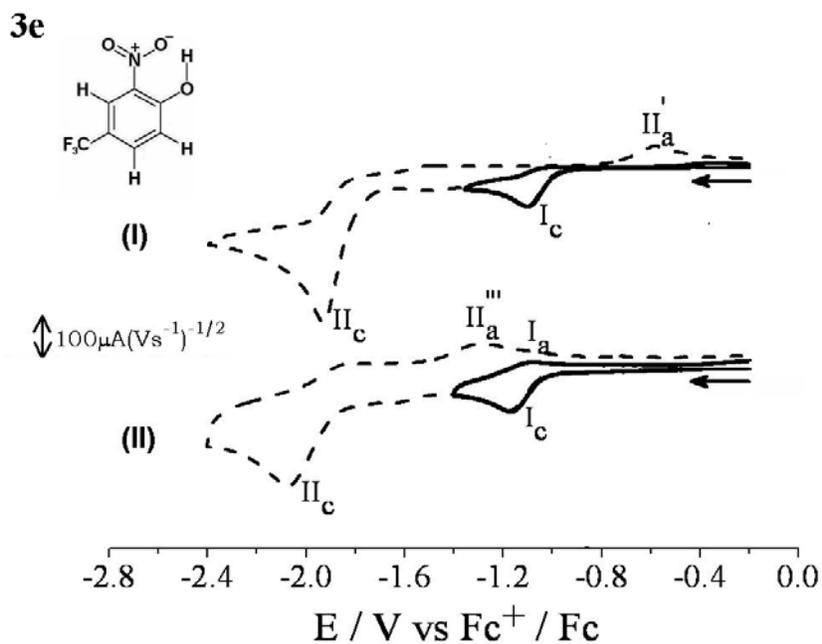


Figura A.3.4. Voltamperograma cíclico de 4-CF₃-2-nitrofenol 1.0 mM **3e**, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs⁻¹ y (B) 8.0 Vs⁻¹.

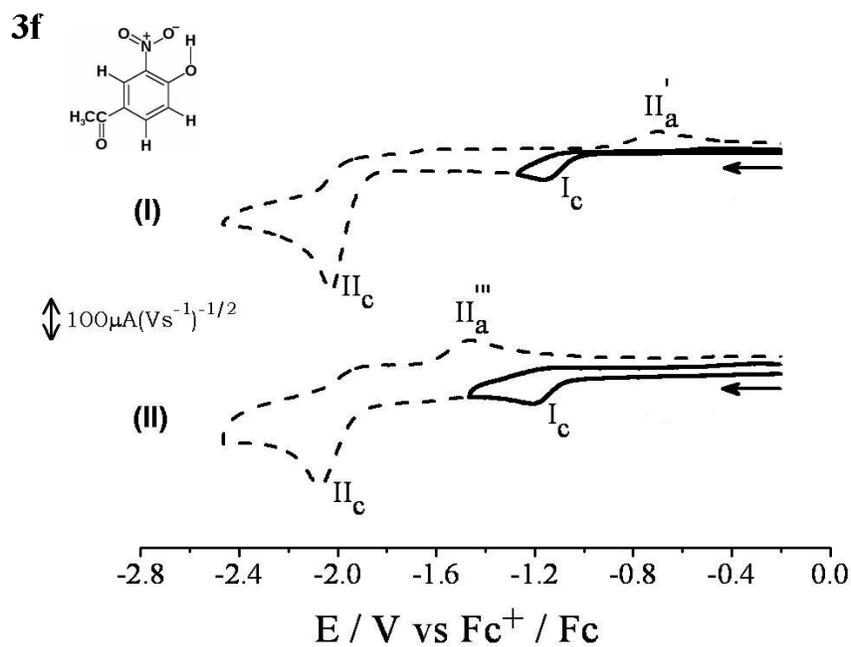


Figura A.3.5. Voltamperograma cíclico de 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol 1.0 mM **3f**, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs⁻¹ y (B) 8.0 Vs⁻¹.

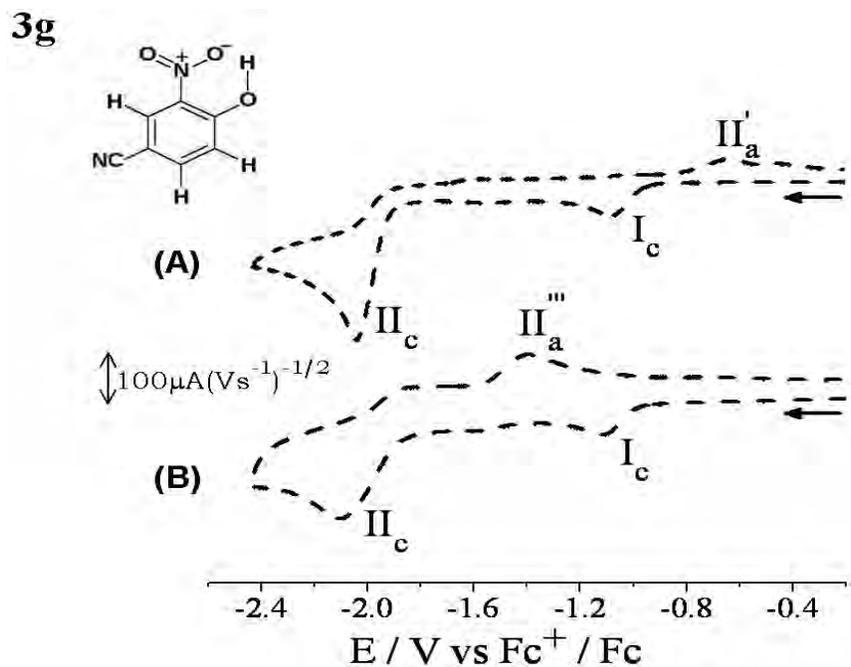


Figura A.3.6. Voltamperograma cíclico de 4-CN-2-nitrofenol 1.0 mM **3g**, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, en un electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $\nu =$ (A) 0.1 Vs⁻¹ y (B) 8.0 Vs⁻¹.

A.4. Voltamperograma cíclico de *p*-nitrofenolato de tetraetilamonio en acetonitrilo

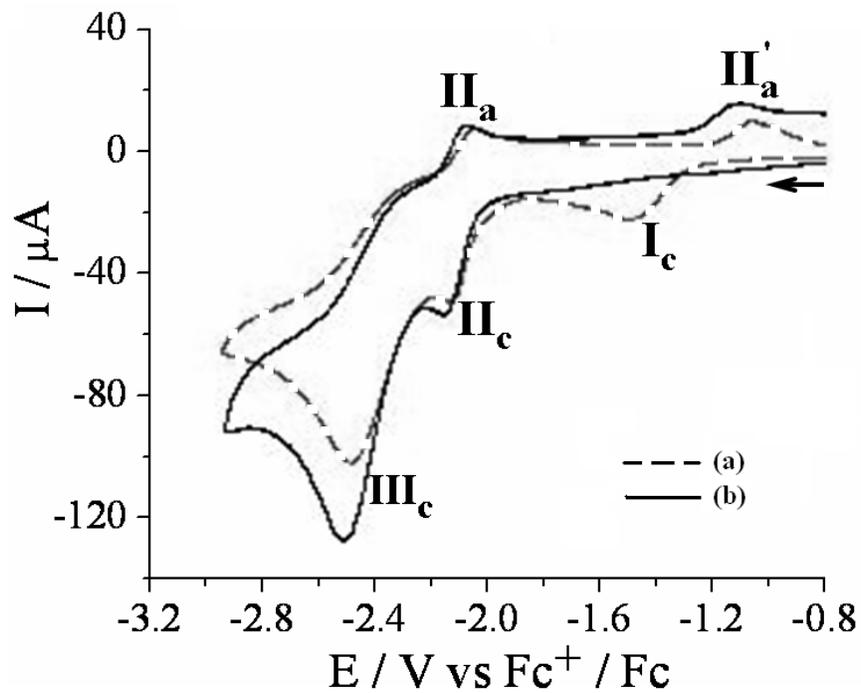


Figura A.4.1. Voltamperograma cíclico de una disolución de (a) *p*-nitrofenol **3h** 1.0 mM y (b) *p*-nitrofenolato de tetraetilamonio 1.0 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, en electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $v = 0.1 \text{ V s}^{-1}$.

A.5. Voltamperogramas cíclicos de 4-X-2-nitrofenoles en acetonitrilo.

Adición de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen)

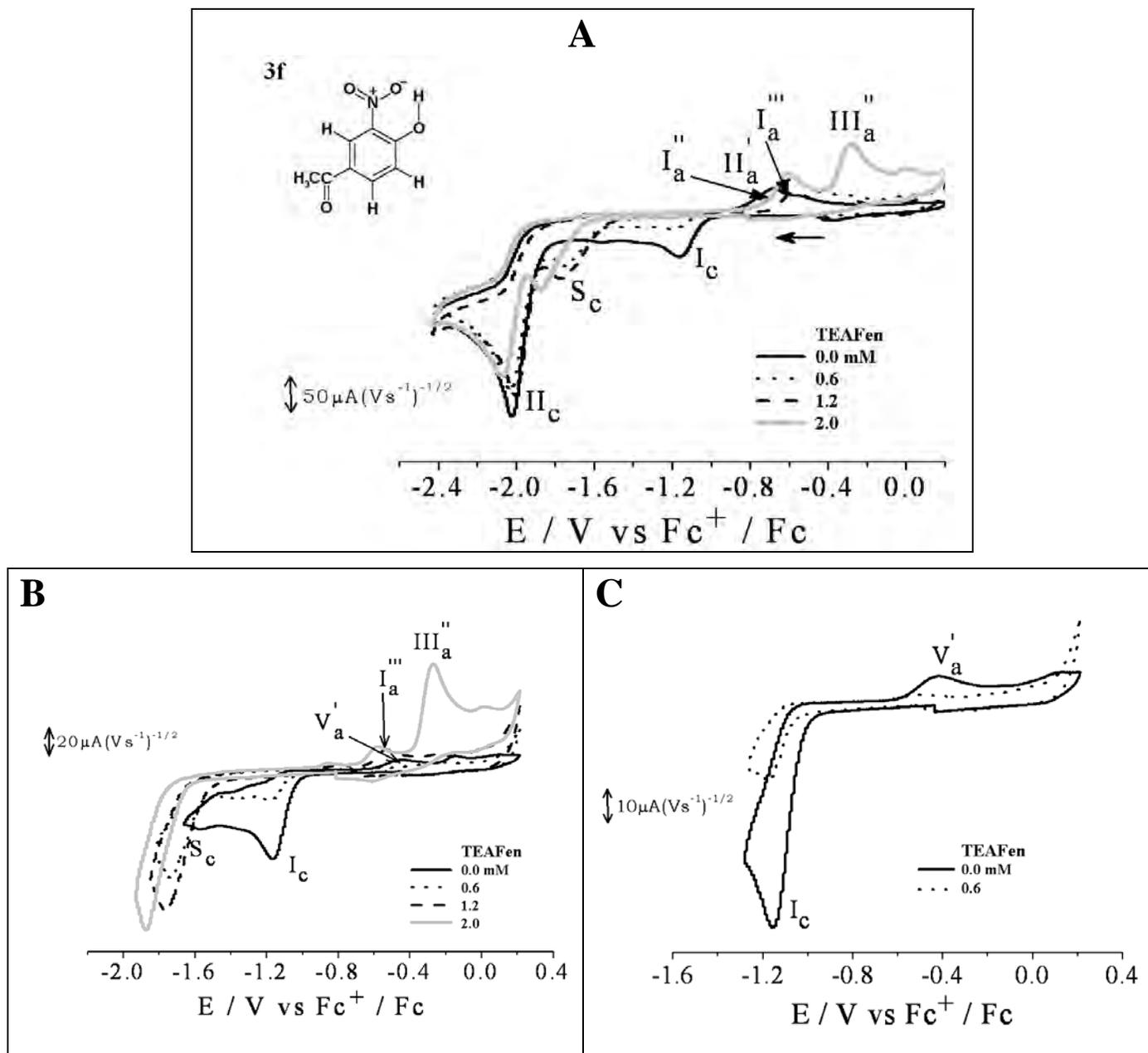


Figura A.5.1. Señal voltamperométrica de 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f** 1.0 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a diferentes adiciones de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen) 0.1 M, en electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$. (A) $E_{\lambda} \sim -2.4 \text{ V}$ y (B) $E_{\lambda} \sim -1.7 \text{ V}$ y (C) $E_{\lambda} \sim -1.3 \text{ V}$.

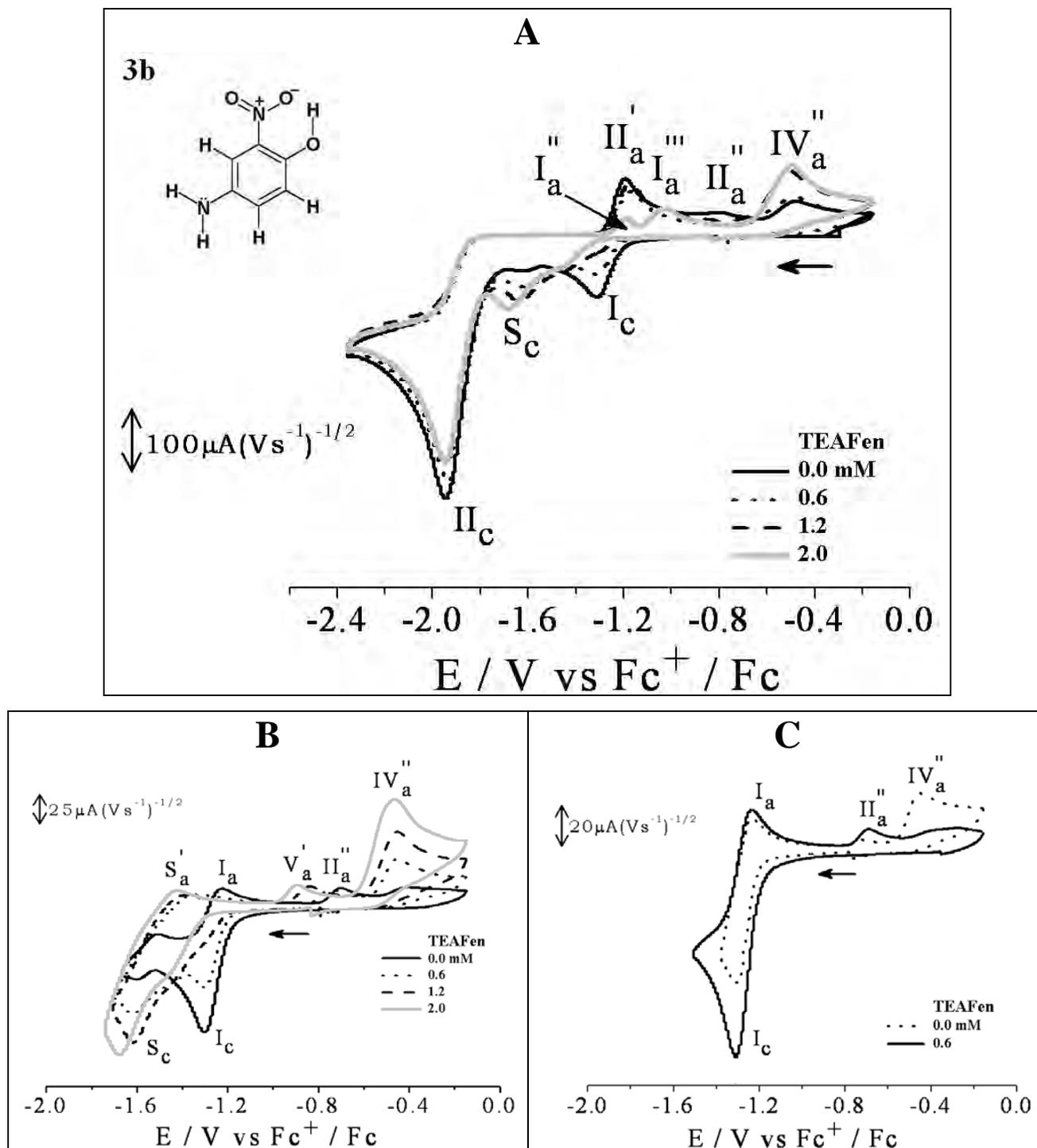


Figura A.5.2. Señal voltamperométrica de 4-NH₂-2-nitrofenol **3b** 1.0 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a diferentes adiciones de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen) 0.1 M, en electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$. (A) $E_{\lambda} \sim -2.4 \text{ V}$ y (B) $E_{\lambda} \sim -1.65 \text{ V}$ y (C) $E_{\lambda} \sim -1.5 \text{ V}$.

A.6. Voltamperogramas cíclicos de 4-X-2-nitrofenoles en acetonitrilo.

Adición de ftalato de tetraetilamonio (TEAFtalH)

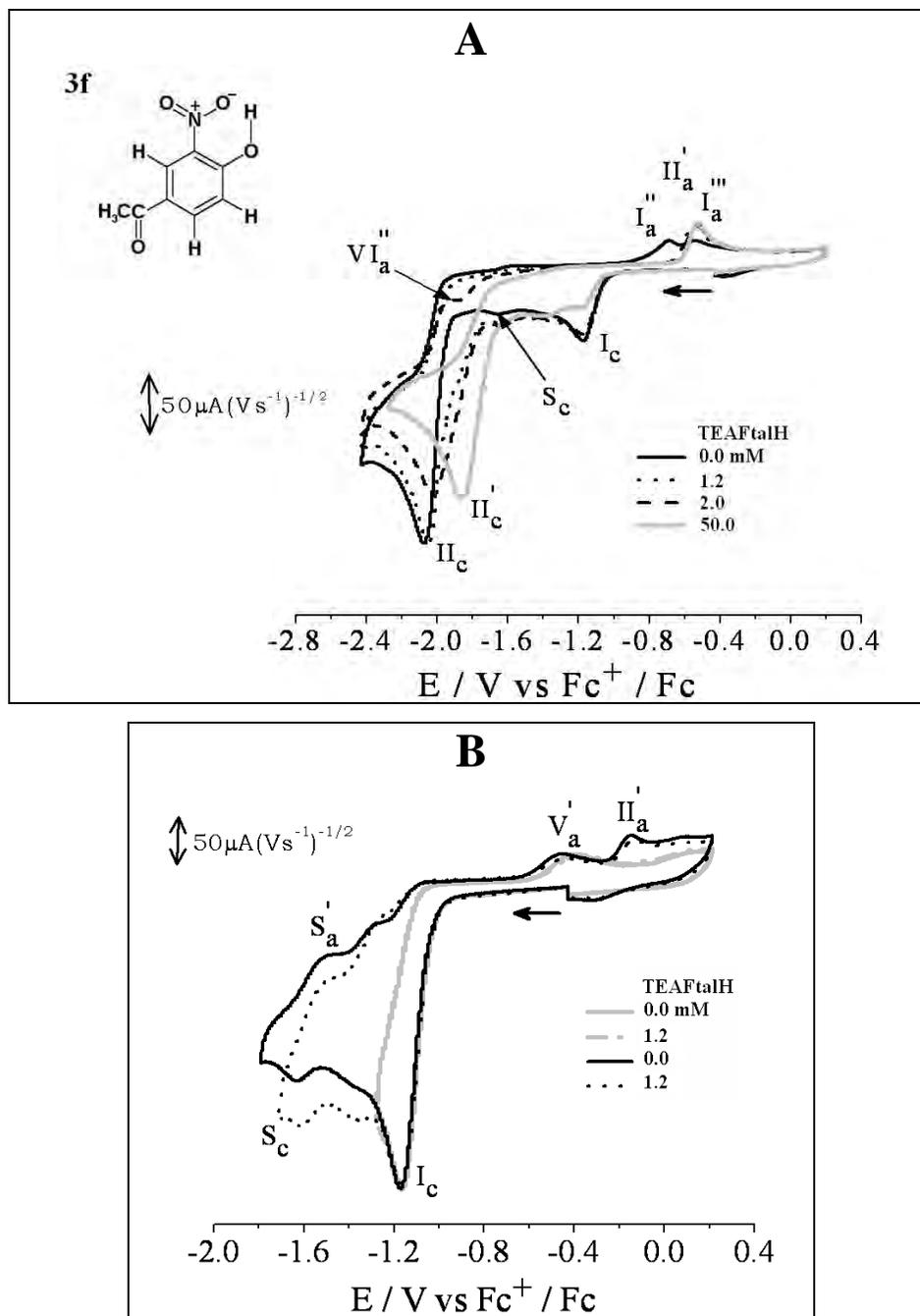


Figura A.6.1. Señal voltamperométrica de 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol **3f** 1.0 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a diferentes adiciones de ftalato de tetraetilamonio (TEAFtalH) 0.1 M, con electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$. (A) $E_{\lambda} \sim -2.4 \text{ V}$ y (B) $E_{\lambda} \sim -1.8 \text{ V}$ y $E_{\lambda} \sim -1.3 \text{ V}$.

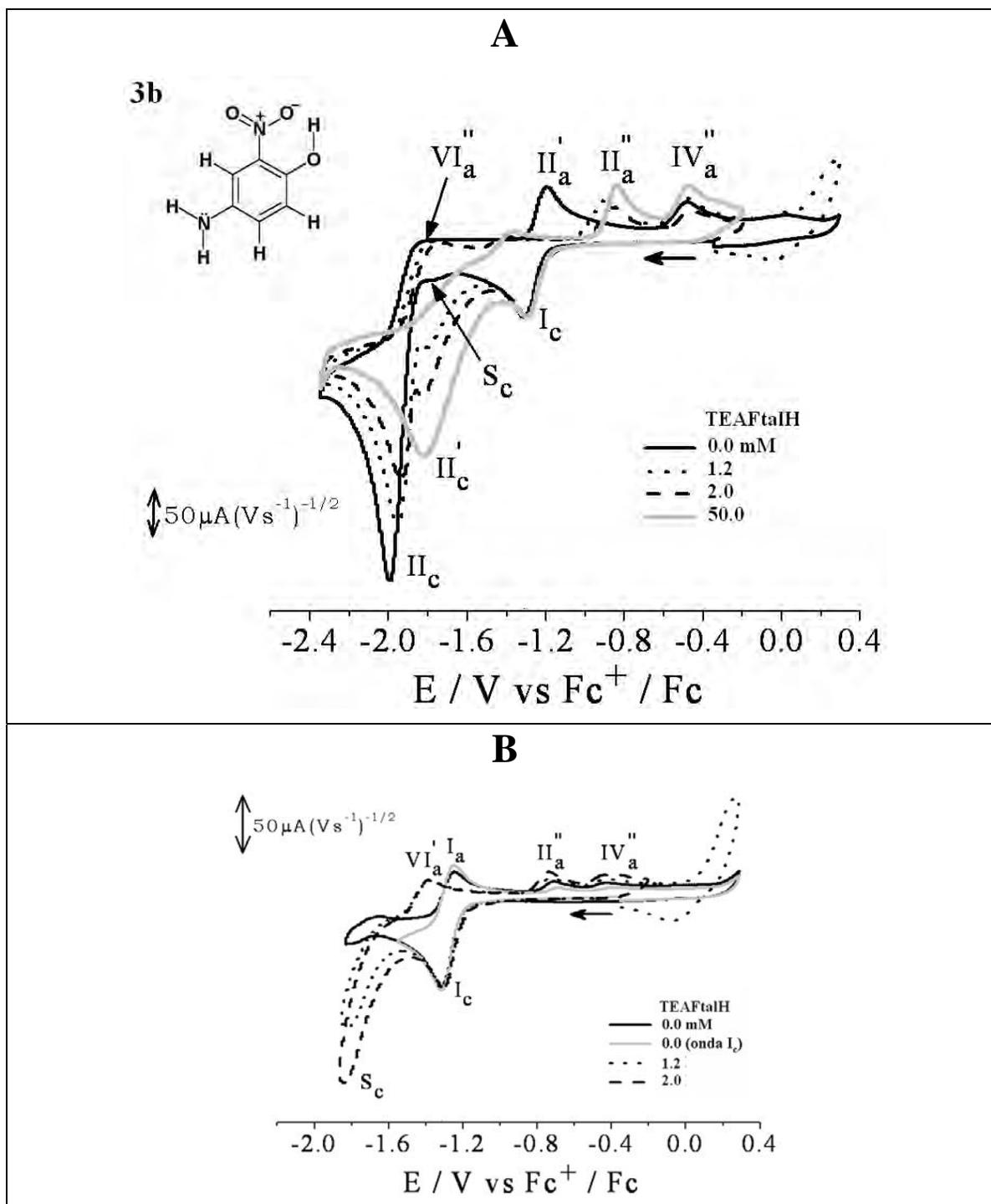


Figura A.6.2. Señal voltamperométrica de 4-NH₂-2-nitrofenol **3b** 1.0 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a diferentes adiciones de ftalato de tetraetilamonio (TEAFtalH) 0.1 M, con electrodo de carbón vítreo (0.07 cm²), a $v = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$. (A) $E_{\lambda} \sim -2.4 \text{ V}$ y (B) $E_{\lambda} \sim -1.8 \text{ V}$ y $E_{\lambda} \sim -1.55 \text{ V}$.

B.1. Espectros de EPR de nitrobenceno y *m*-nitrobenzenos en acetonitrilo

En cada una de las figuras que se muestran a continuación se adjuntan las isosuperficies de densidad de espín de cada estructura radical.

1b

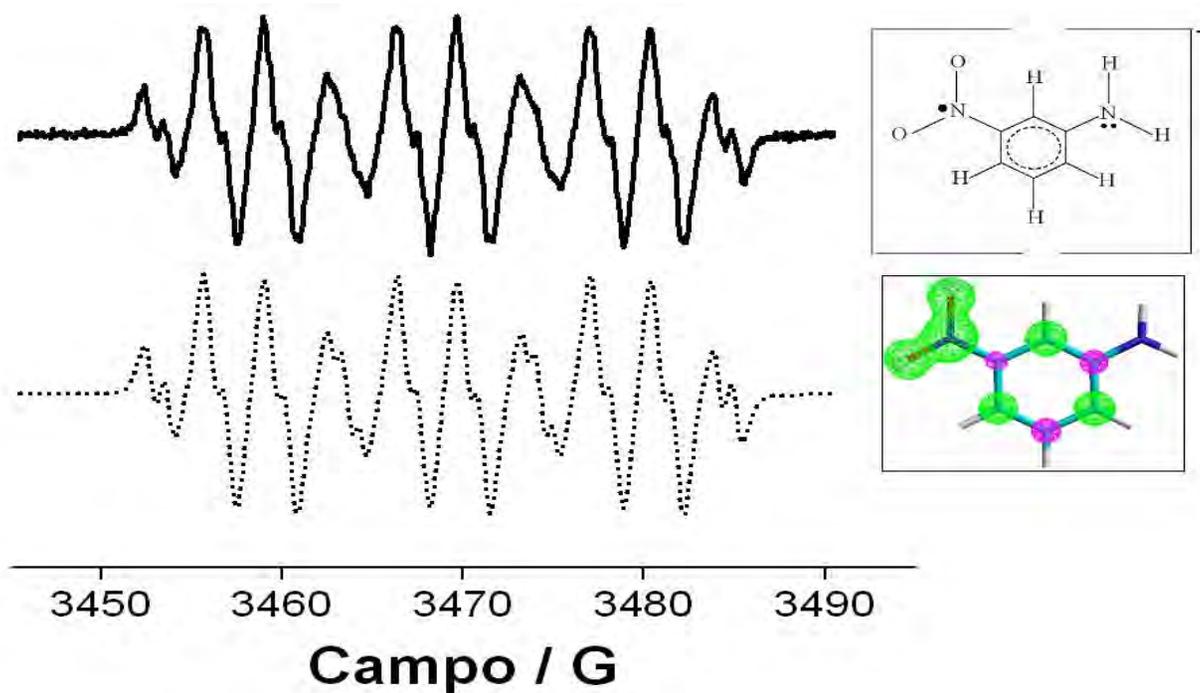


Figura B.1.1. Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de *m*-nitroanilina **1b** 1 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a -1.205 V vs Fc⁺/Fc. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

1c

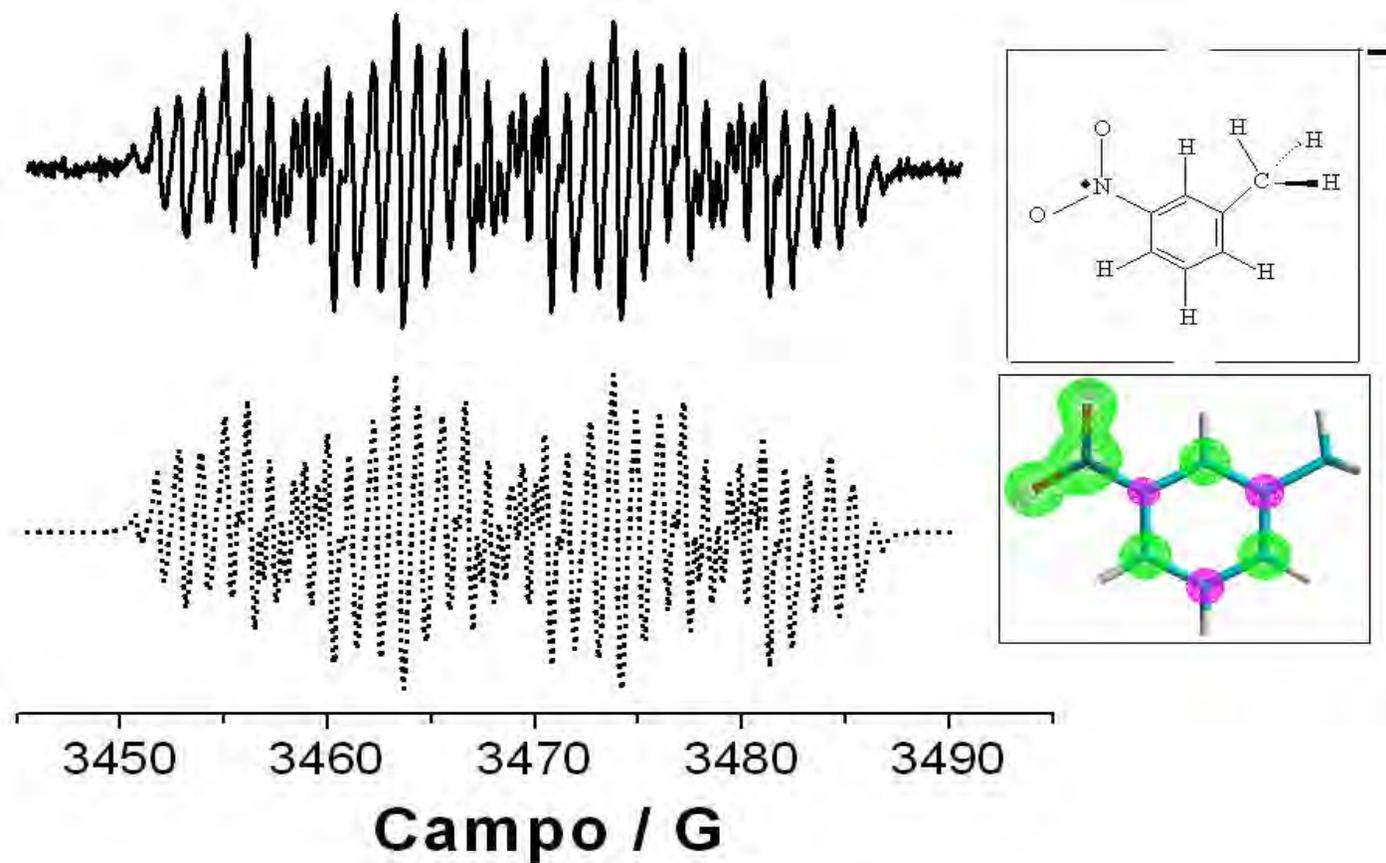


Figura B.1.2. Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de *m*-nitrotolueno **1c** 1 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, a $-1.205 \text{ V vs Fc}^+/\text{Fc}$. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

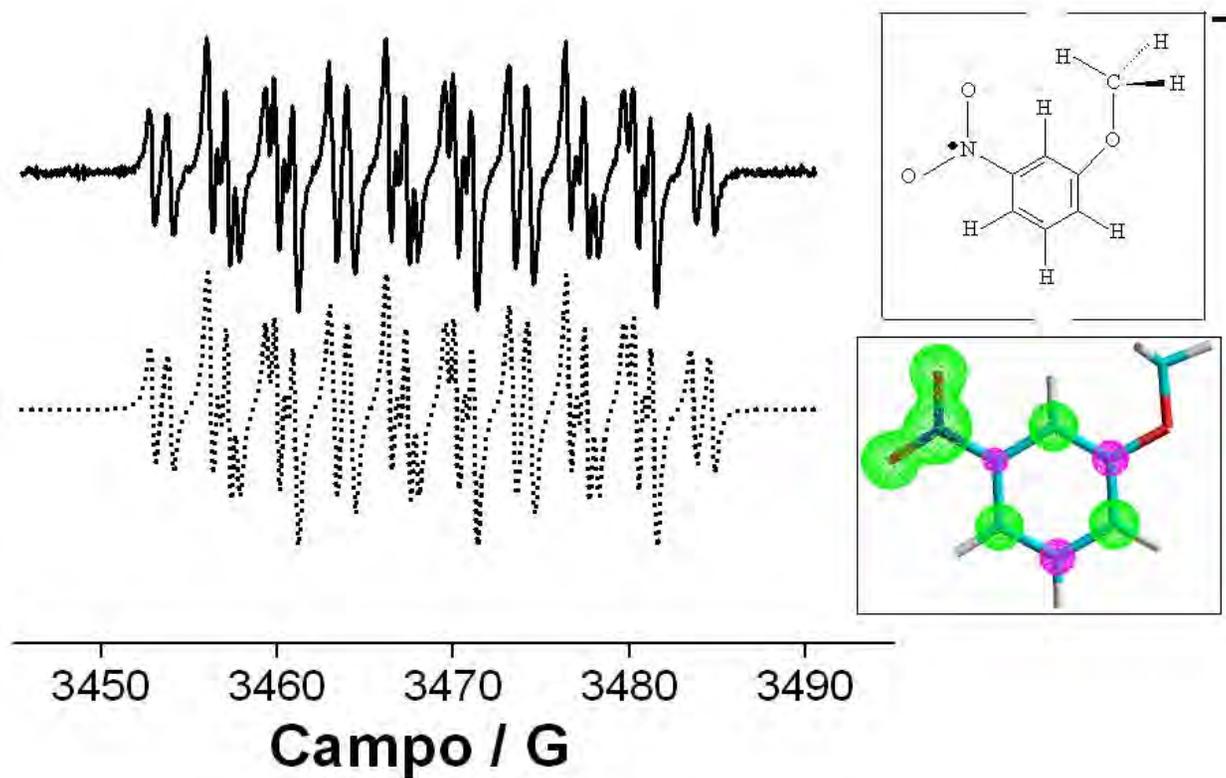
1d

Figura B.1.3. Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de *m*-nitroanisol **1d** 1 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a -1.201 V vs Fc⁺/Fc. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

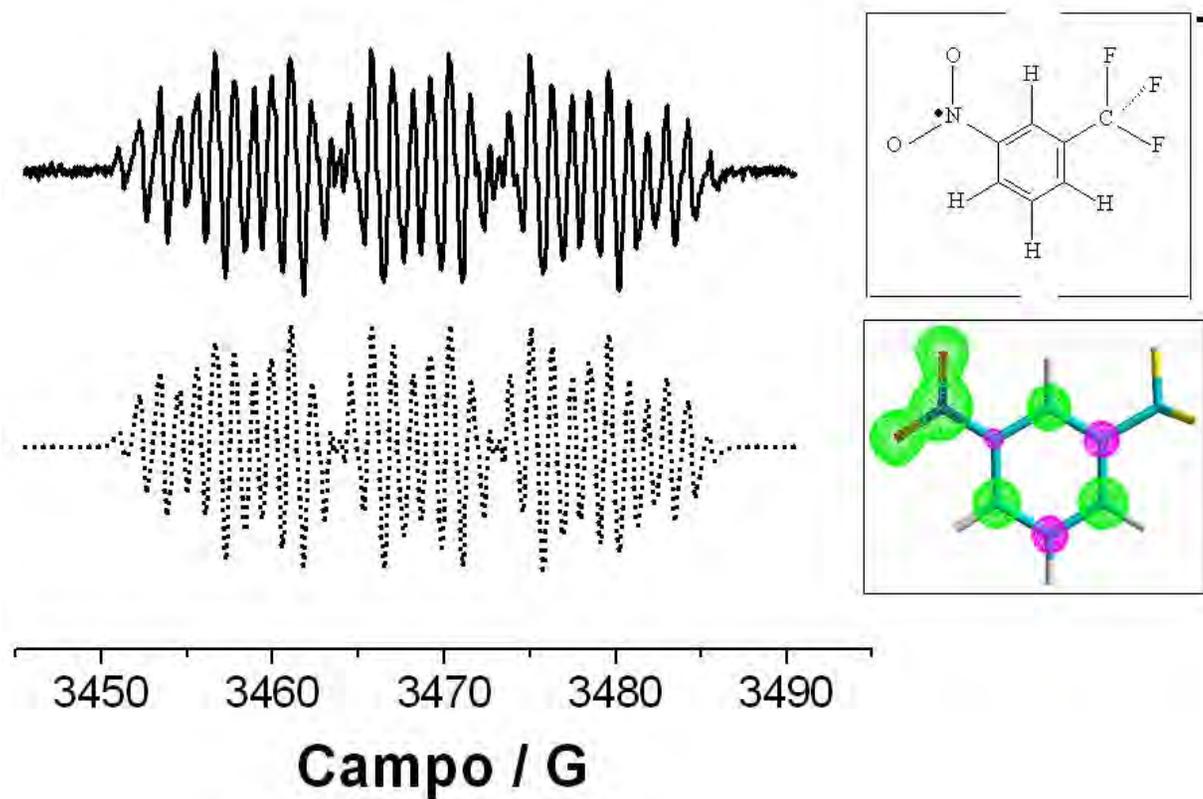
1e

Figura B.1.4. Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de *m*-tridfluorometilnitrobenzono **1e** 1 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a -1.190 V vs Fc⁺/Fc. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

1f

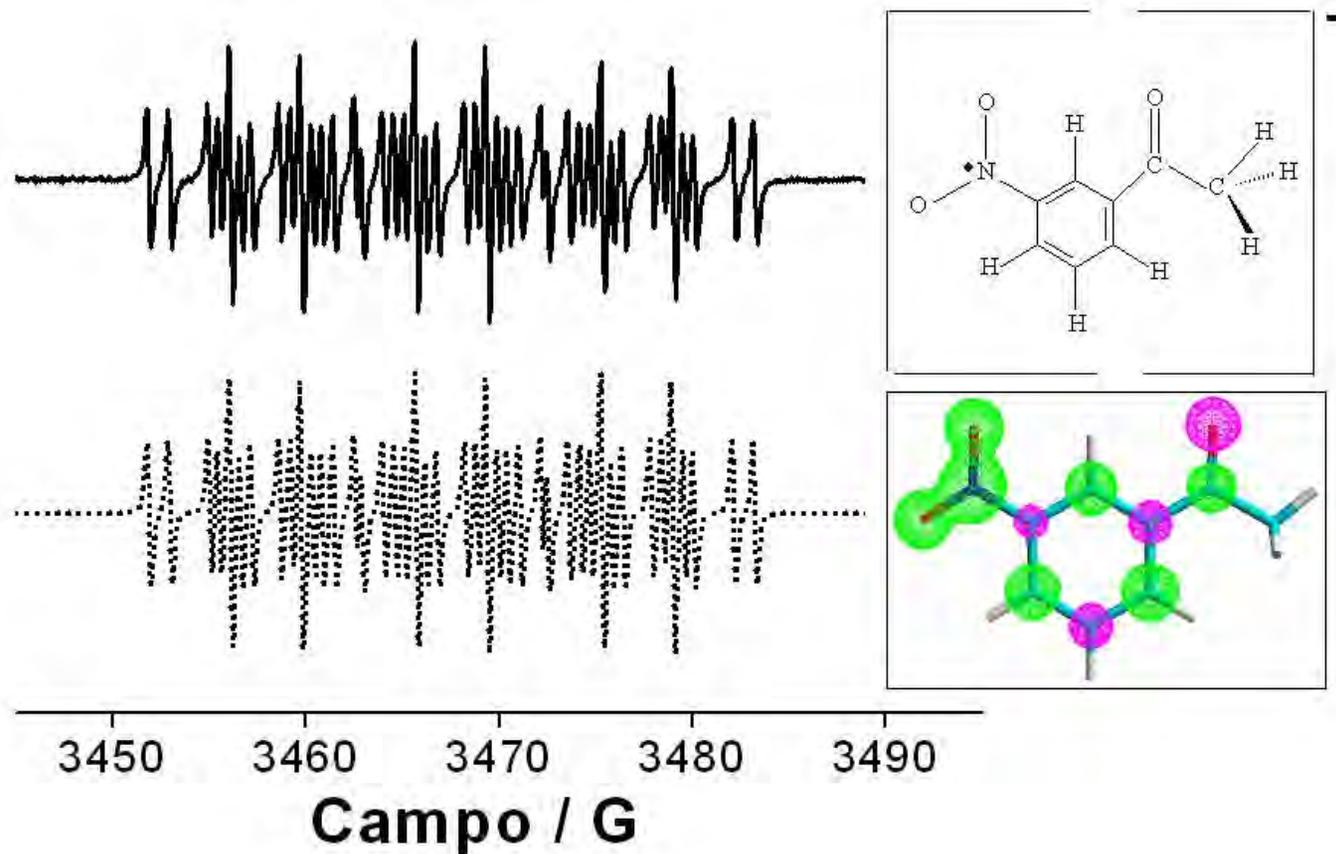


Figura B.1.5. Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de *m*-nitroacetofenona **1f** 1 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a -1.300 V vs Fc⁺/Fc. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

1g

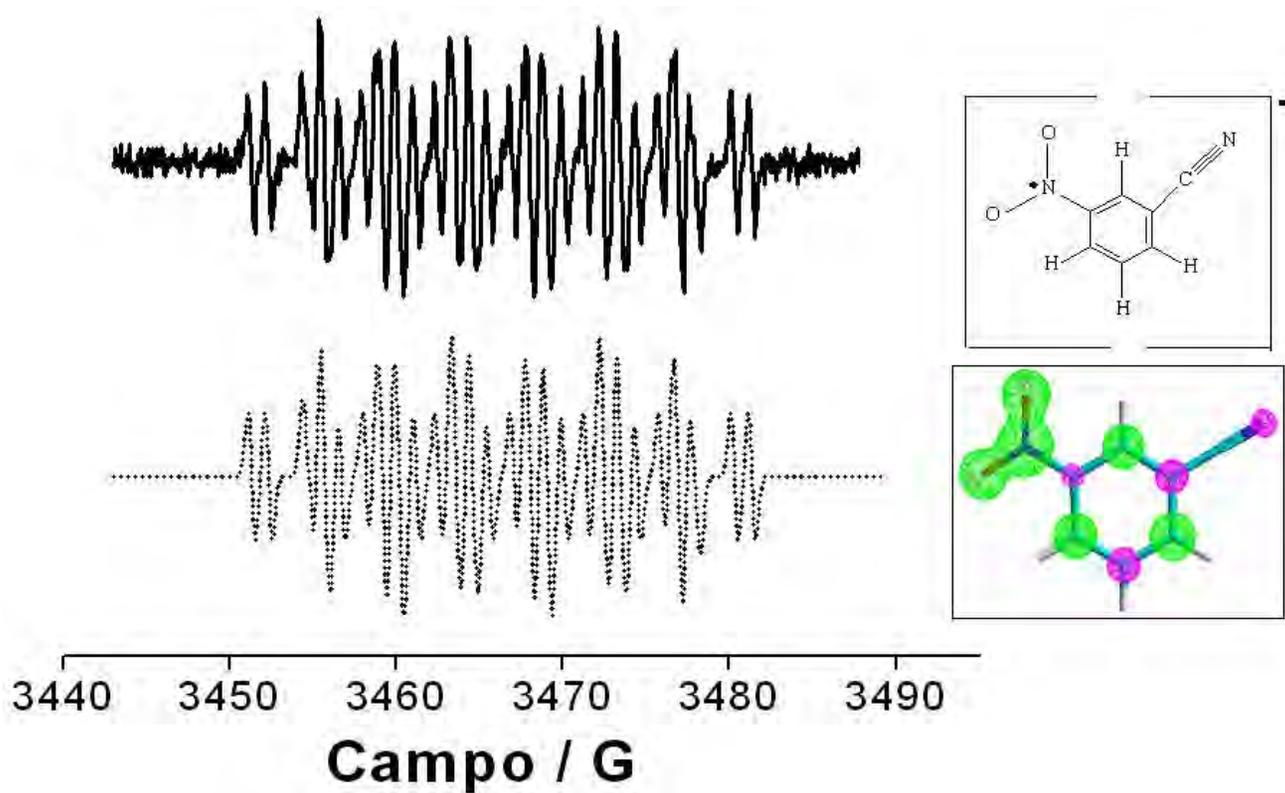


Figura B.1.6. Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de *m*-nitrobenzonitrilo **1f** 1 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a -1.300 V vs Fc⁺/Fc. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

B.2. Espectros de EPR de los 4-X-2-nitrofenoles en acetonitrilo

En cada una de las figuras se adjuntaron las estructuras de cada anión-radical, mostrando los contornos de densidad de espín, determinados con un nivel de cálculo B3LYP//6-31G(d,p).

3b

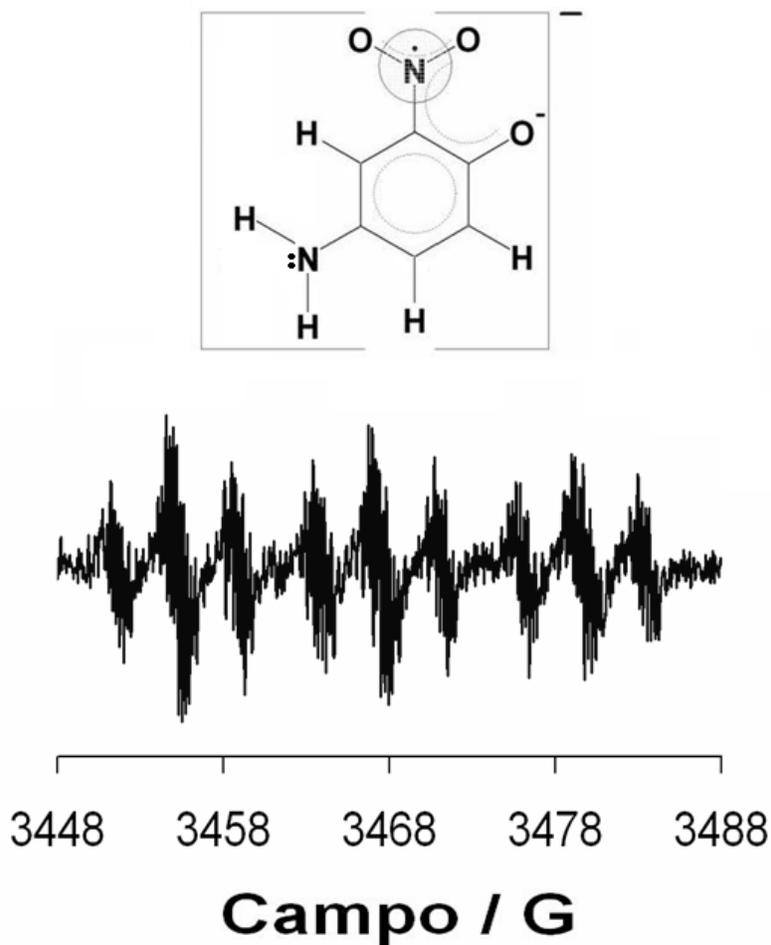


Figura B.2.1 Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de 4-NH₂-2-nitrofenol (**3b**) 1 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a -2.2 V vs Fc⁺/Fc.

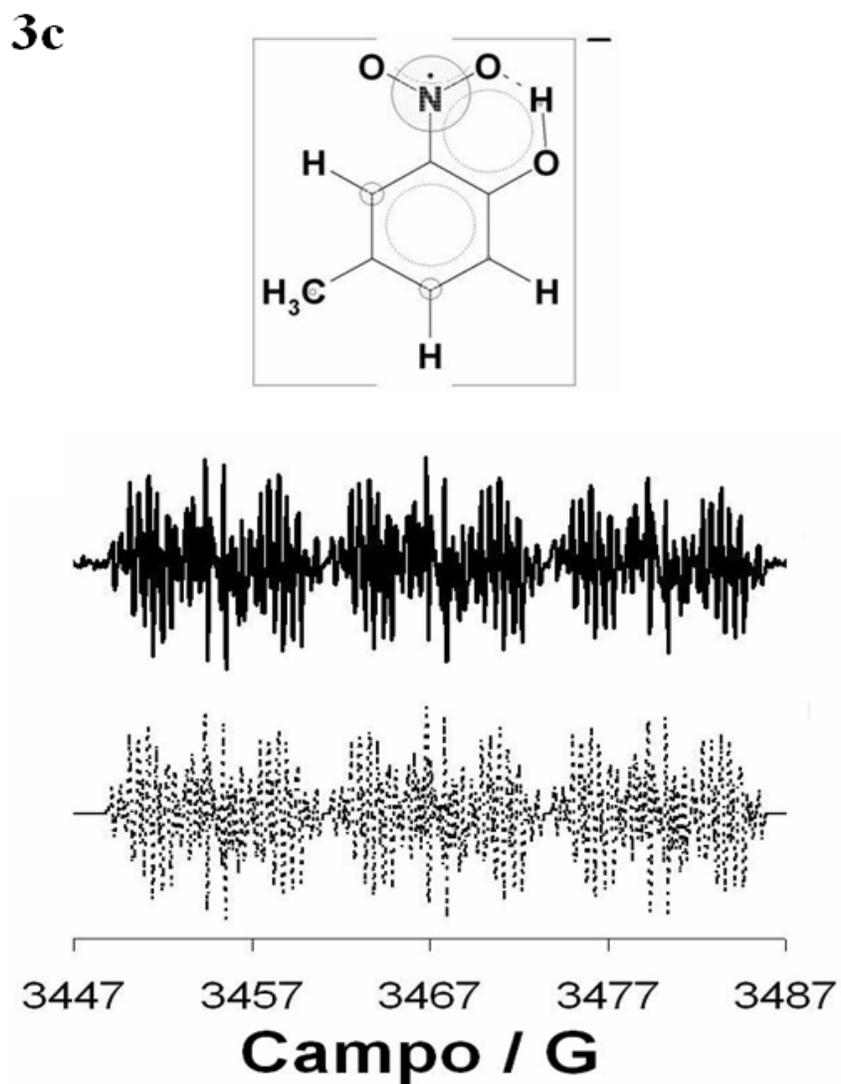


Figura B.2.2 Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de 4- CH_3 -2-nitrofenol (**3c**) 1 mM, en $\text{CH}_3\text{CN} + \text{Et}_4\text{NBF}_4$ 0.1 M, a $-2.2 \text{ V vs Fc}^+/\text{Fc}$. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

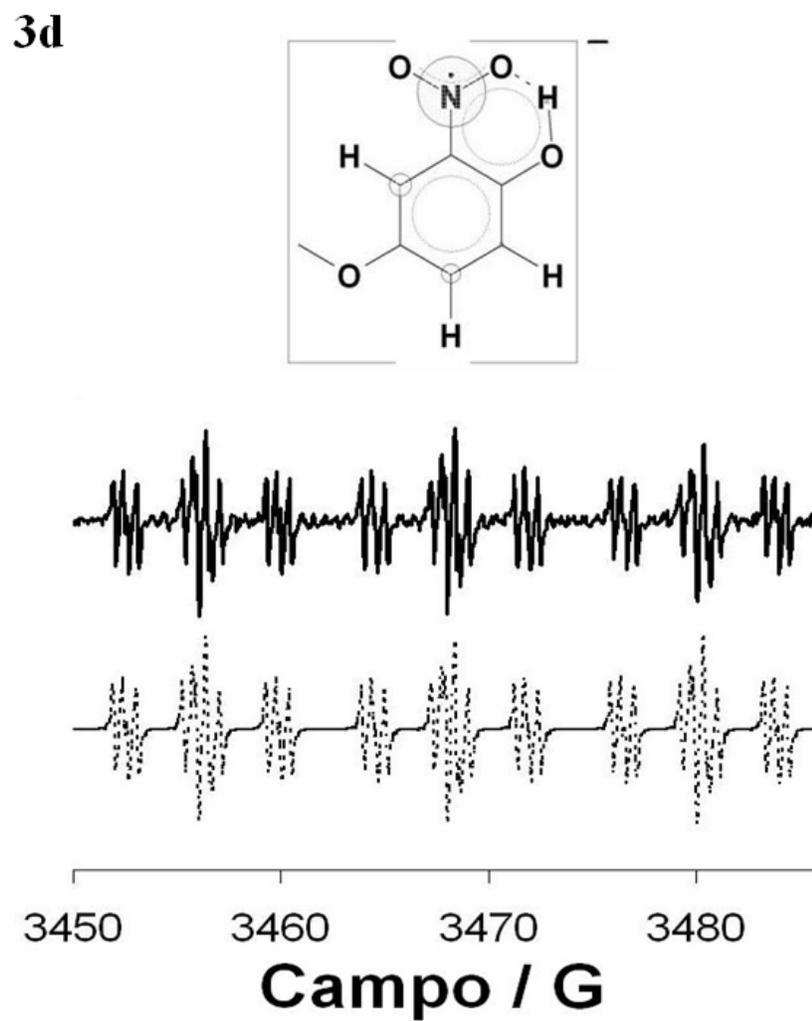


Figura B.2.3. Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de 4-OCH₃-2-nitrofenol (**3d**) 1 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a -2.2 V vs Fc⁺/Fc. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

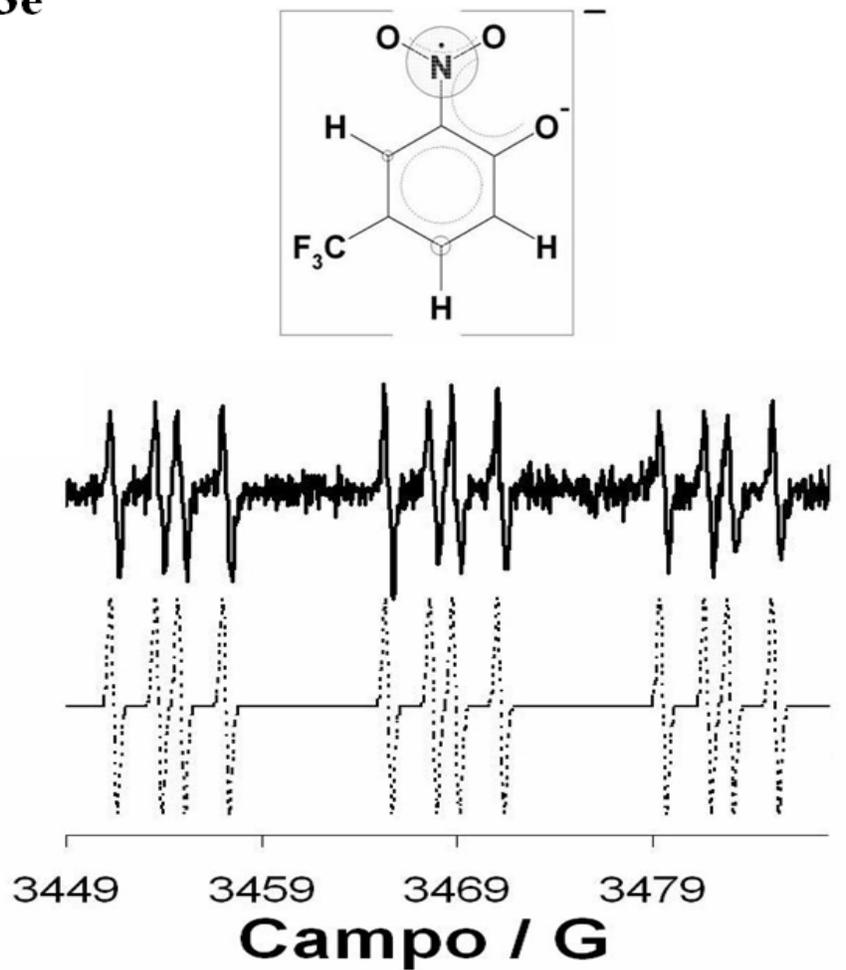
3e

Figura B.2.4. Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de 4-CF₃-2-nitrofenol (**3e**) 1 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a -2.2 V vs Fc⁺/Fc. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

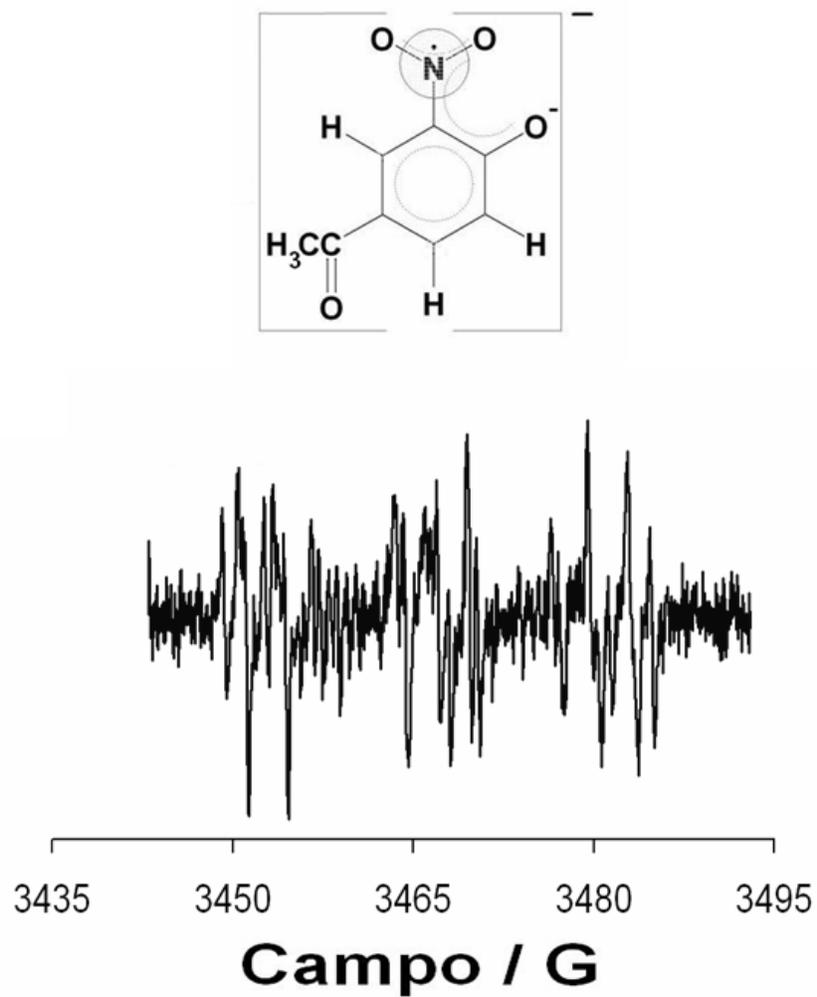
3f

Figura B.2.5. Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de 4-C(O)CH₃-2-nitrofenol (**3e**) 1 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a -2.2 V vs Fc⁺/Fc.

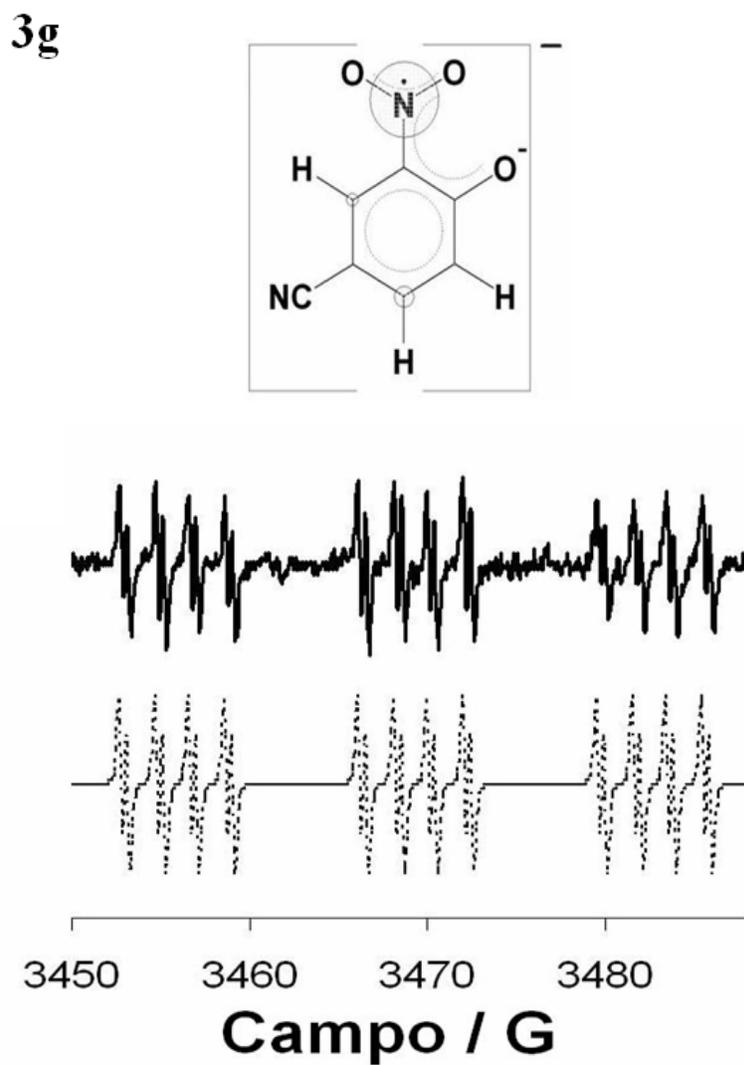


Figura B.2.6. Espectro de EPR de la especie radical electrogenerada de 4-CN-2-nitrofenol (**3g**) 1 mM, en CH₃CN + Et₄NBF₄ 0.1 M, a -2.2 V vs Fc⁺/Fc. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

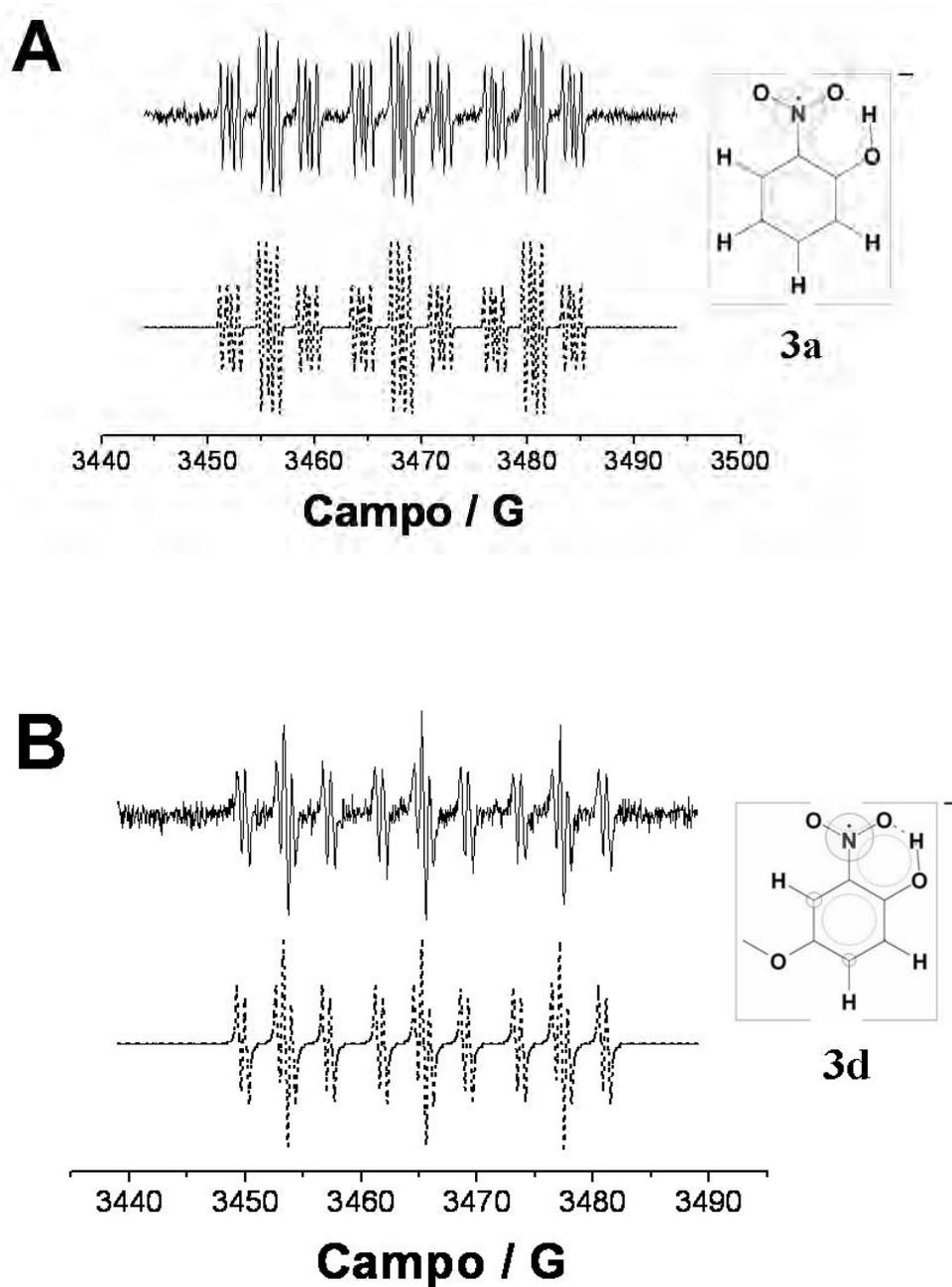
B.3. Espectros de EPR de 4-OCH₃-2-nitrofenol y *o*-nitrofenol, en CD₃CN

Figura B.3.1. Espectro de EPR de las especies radicales electrogeneradas de (A) *o*-nitrofenol (**3a**) 1 mM y (B) 4-OCH₃-2-nitrofenol (**3d**) 1 mM, en CD₃CN + M Et₄NBF₄ 0.1M, a -2.2 V vs Fc⁺/Fc. Línea superior y continua representa el espectro experimental mientras la línea inferior y punteada representa la respuesta simulada.

Anexo II

Determinación de pK_a^{MeCN} para los compuestos 4-X-2-nitrofenoles

A.1. Determinación de valores de pK_a para los compuestos 4-X-2-nitrofenoles

en acetonitrilo

A.1.1. Calibración de un Electrodo de Vidrio.

La metodología general para la calibración de un electrodo de vidrio combinado en medio no acuoso consiste en construir una curva de calibración con diferentes pares ácido-base en función del potencial de media neutralización (Kolthoff y Chantooni Jr).

En éste trabajo se realizó la calibración de un electrodo de vidrio en acetonitrilo con referencia interna Ag/AgCl mediante el uso de tres indicadores, cuyos valores de pK_a ya se conocen y están reportados en la literatura. Posteriormente se obtuvo la ecuación de la recta $E = f(\text{pH})$ en acetonitrilo, cuya finalidad es poder medir el potencial de cualquier solución de prueba en acetonitrilo y con ayuda de ésta ecuación convertir los valores de potencial registrados a su correspondiente valor de pH.

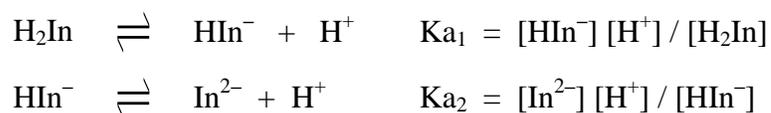
A.1.2. Determinación de pK_a en acetonitrilo

Se analizó el comportamiento ácido-base de una familia de nitrofenoles (4-CN-2-nitrofenol **3g**, 4-CF₃-2-nitrofenol **3e**, 4-CH₃-2-nitrofenol **3c**, 4-OCH₃-2-nitrofenol **3d** y 4-NH₂-2-nitrofenol **3b**), cuyos sustituyentes van desde el grupo más electroattractor –CN, hasta el grupo más electrodonador –OCH₃.

Se preparó una curva de calibración para cada uno de los indicadores estudiados. En todos los casos se partió de una solución stock de concentración 0.4 mM (por solubilidad de los mismos), a partir de ésta se tomaron los volúmenes para preparar las soluciones que abarcaron el siguiente intervalo de concentraciones, 0.03 – 0.06 mM en incrementos de 0.005 mM. Las concentraciones de las soluciones de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen) fueron 7.6 mM, 3.8 mM, 1.9 mM, 0.95 mM y 0.475 mM para el caso de los indicadores Azul Bromofenol y Rojo de Fenol. En el caso de indicador p-nitrofenol las soluciones de

fenolato de tetraetilamonio (TEAFen) antes mencionadas se concentraron 10 veces por ser la reacción demasiado lenta. La caracterización de dichos indicadores se realizó en un equipo espectrofotométrico AGILENT UV-Vis 8453. El potencial de media neutralización se registró con un electrodo de vidrio Cole Palmer con referencia in terna de Ag/AgCl y un pH-metro CONDUCTRONIC pH20.

De la literatura se sabe que tanto el Azul de Bromofenol así como el Rojo de Fenol poseen los siguientes equilibrios de disociación en acetonitrilo.



Para Azul de Bromofenol se tiene que $\text{K}_{a1} = 10^{-12}$ $\text{K}_{a2} = 10^{-17.5}$, en el caso del Rojo de Fenol se tiene lo siguiente $\text{K}_{a1} = 10^{-13.7}$ y $\text{K}_{a2} = 10^{-25.1}$. Se obtuvo el espectro de absorción para cada uno. En el caso del Azul de Bromofenol se observaron dos bandas de absorción a $\lambda_1 = 407$ nm y $\lambda_2 = 599$ nm, mientras que para el Rojo de Fenol se observó solo una banda de absorción a $\lambda_1 = 389$ nm. Es importante señalar que el blanco usado fue disolvente puro y al realizar la lectura del espectro de absorción de cada disolución, el equipo realizó la diferencia entre la señal espectral del blanco y la solución de prueba.

En el caso de Azul de Bromofenol 0.03 mM, a medida que se adicionó TEAFen, la señal que apareció a $\lambda_1 = 407$ nm, fue disminuyendo hasta alcanzar un valor cercano a cero, por otra parte la señal en $\lambda_2 = 599$ nm, creció hasta que no se observaron cambios, por lo que ésta señal es la que corresponde a la especie In^{2-} . En tanto que un comportamiento similar se presentó para el caso de Rojo de Fenol 0.03 mM, la señal en $\lambda_1 = 389$ nm, fue desapareciendo hasta llegar a un valor cercano a cero y una señal que apareció en $\lambda_2 = 577$ nm empezó a crecer.

La especie de interés para la caracterización de éstos indicadores fue HIn^- , $\text{pK}_a = 17.5$ para el Azul de Bromofenol y $\text{pK}_a = 25.1$ para el Rojo de Fenol, por lo que se modificó la

acidez del medio usando ácido perclórico (HClO_4), hasta alcanzar un valor máximo de absorbancia de esta especie para cada indicador (Azul de Bromofenol: $\text{Abs}_{\text{max}} = 0.5692$, $\lambda_1 = 407$ nm y Rojo de Fenol: $\text{Abs}_{\text{max}} = 0.423$, $\lambda_1 = 389$ nm). A partir de estos valores de absorbancia de la especie HIn^- , se hicieron adiciones de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen), hasta llevar la absorbancia máxima a la mitad de su valor en cada caso (Azul de Bromofenol: $\text{Abs}_{\text{max}}/2 = 0.2859$, $\lambda_1 = 407$ nm y Rojo de Fenol: $\text{Abs}_{\text{max}}/2 = 0.2136$, $\lambda_1 = 389$ nm). Justo en este momento se midió el potencial de la disolución con el electrodo combinado (Cole Palmer) Tabla 1. El mismo procedimiento se siguió con el resto de las disoluciones de la curva de calibración para cada indicador. Asimismo el procedimiento antes descrito se realizó con el indicador *p*-nitrofenol 0.03 mM, dicho indicador presenta el siguiente equilibrio de disociación



A la longitud de onda $\lambda = 430$ nm se obtuvo una $\text{Abs}_{\text{max}} = 0.8401$ y cuya $\text{Abs}_{\text{max}}/2 = 0.4036$ para la especie In^- .

Tabla 1. Potenciales de media neutralización

Solución (mM)	Potencial / mV		
	Azul de Bromofenol	<i>p</i> -nitrofenol	Rojo de Fenol
0.030	-75	-255	-357
0.035	-11	-275	360
0.040	-40	-257	-361
0.045	-38	-264	-360
0.050	-25	-273	-380
0.055	-40	-253	-377
0.060	-40	-253	-380

De la Tabla anterior sólo se tomaron en cuenta los valores de potencial que permanecieron aproximadamente constantes en todo el intervalo de la curva de calibración para cada indicador obteniéndose los siguientes valores promedios: Azul de Bromofenol -

38.6 mV, *p*-nitrofenol -254.5 mV y Rojo de Fenol -359.5 mV.

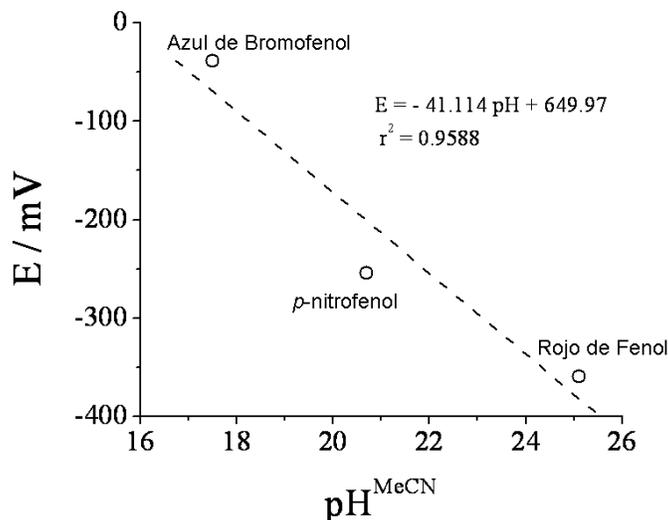


Figura 1. Curva de calibración. Potencial en función de pH. En la figura se muestra el punto correspondiente a cada indicador.

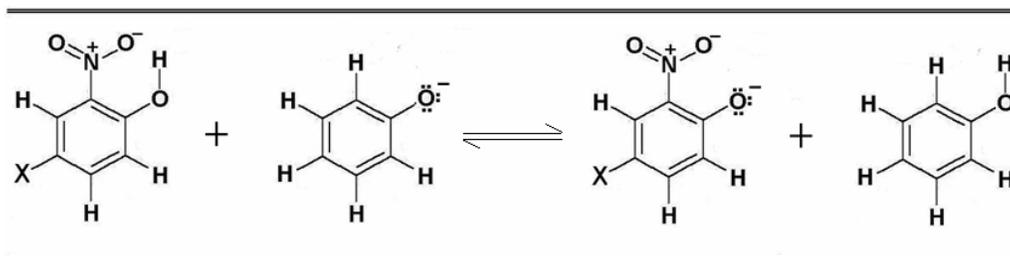
Con la ecuación $E = f(\text{pH})$ de la recta obtenida se convirtieron los valores de potencial registrados por el electrodo combinado Cole Palmer a sus respectivos valores de pH en acetonitrilo.

Para comprobar la utilidad de la ecuación $E = f(\text{pH})$ determinada en la sección anterior, se determinó el pKa de la familia de derivados nitrofenoles mediante titulaciones potenciométricas tanto en ausencia como en presencia de electrolito soporte tetrafluoroborato de tetraetilamonio (Et_4NBF_4).

En todos los casos se prepararon 10 mL, de solución de nitrofenol 1 mM. Las titulaciones potenciométricas se realizaron por triplicado. La concentración de fenolato de tetraetilamonio (TEAFen), utilizada fue de 127 mM para llegar al punto de equivalencia con un volumen de 80 μL . En todos los caso se trabajó a una temperatura de 25°C.

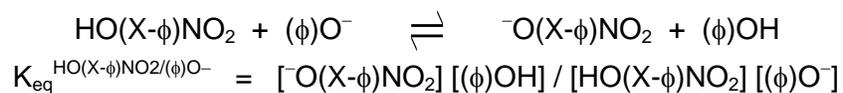
En ausencia de electrolito se observó que el nitrofenol con sustituyente $-\text{CN}$, presentó la curva de titulación más cuantitativa de todas mientras que el grupo sustituyente $-\text{OCH}_3$, produjo la curva menos cuantitativa.

El comportamiento observado de las curvas de titulación se debe principalmente al valor de la constante de equilibrio de cada reacción.

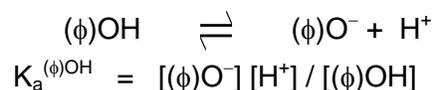
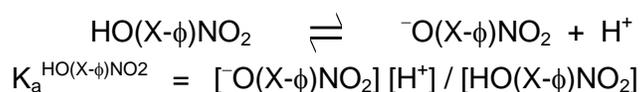


Reacción Principal

Para simplificar la escritura la notación será $\text{HO(X-}\phi\text{)NO}_2$, para los nitrofenoles y su respectiva base conjugada $\text{O(X-}\phi\text{)NO}_2^-$, y $(\phi)\text{OH}$ para el fenol y su base conjugada $(\phi)\text{O}^-$, por lo que se tiene lo siguiente



La constante de disociación ácida para cada par ácido-base es la siguiente:



Por lo que la constante de equilibrio es

$$K_{\text{eq}}^{\text{HO(X-}\phi\text{)NO}_2/(\phi)\text{O}^-} = K_{\text{a}}^{\text{HO(X-}\phi\text{)NO}_2} / K_{\text{a}}^{(\phi)\text{OH}}$$

Como ejemplo se tiene lo siguiente, el $\text{p}K_{\text{a}}$ correspondiente al par fenol/fenolato ($(\phi)\text{OH}/(\phi)\text{O}^-$) es 26.6 y de la Tabla 2, se tiene que el $\text{p}K_{\text{a}}$ para el compuesto 4-CN-2-nitrofenol **3g**, es 18.52, por lo tanto

$$K_a^{(\phi)OH} = [(\phi)O^-][H^+] / [(\phi)OH] = 10^{-18.52} / 10^{-26.6} = 10^{-8.08}$$

Entre más pequeño es el valor de pK_a del compuesto a estudiar, más cuantitativa será la reacción de éste con el fenolato (K_{eq} grande), por el contrario, entre más grande es el valor de pK_a del compuesto a estudiar menos cuantitativa será la reacción entre éste con el fenolato (K_{eq} pequeña)

Tabla 2. Comparación de los valores de pK_a 's obtenidos en acetonitrilo

compuesto	-X	pK_a en acetonitrilo				
		Sin Et_4NBF_4		Con Et_4NBF_4		ΔpK_a
		pK_a	$\text{Log}(K_{eq})$	pK_a	$\text{Log}(K_{eq})$	
3c	-OCH3	25.35	1.25	25.24	1.36	0.11
3d	-CH3	25.84	0.76	25.76	0.84	0.08
3a	-H	24.65	1.95	24.52	2.08	0.13
3e	-CF3	20.29	6.31	20.11	6.49	0.18
3g	-CN	18.52	8.08	18.34	8.26	0.18

En presencia de electrolito soporte (Et_4NBF_4) 0.1 M, se obtuvo el mismo comportamiento para las curvas de titulación, como en el caso anterior. La reacción ácido-base es modulada a través del efecto del sustituyente.

En la Tabla 2, se indicó el valor de pK_a promedio obtenido, la concentración del electrolito fue de 0.1 M en todos los casos y el valor de ΔpK_a se obtuvo de la diferencia entre el valor de pK_a obtenido sin electrolito y el pK_a obtenido con electrolito. En esta ocasión, la constante de equilibrio se ve ligeramente modificada, ya que el valor de pK_a es ligeramente menor que el encontrado en ausencia de electrolito.

Anexo III

Espectroscopía EPR/RPE

A. Espectroscopía EPR/RPE

A.1. Generalidades

La Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR/RPE) se engloba dentro de las técnicas espectroscópicas modernas utilizadas en el estudio de la estructura y propiedades de la materia. Sus principios teóricos son comunes a la Resonancia Magnética Nuclear (más conocida por sus aplicaciones médicas) y contiene grandes similitudes con otras muchas espectroscopias en que la fuente energética es la radiación electromagnética. La RPE involucra la radiación electromagnética que interacciona con el momento magnético de los electrones de la muestra (interacción dipolar magnética) y que es necesaria la aplicación de un campo magnético externo para que se produzca.

El proceso de interacción es inelástico cuando existe intercambio energético entre radiación y materia y elástico cuando tanto una como otra permanecen en el mismo estado tras la interacción. Lógicamente los procesos inelásticos, entre los que se encuentra la RPE, dan información sobre los distintos estados energéticos de la materia, es decir de las interacciones entre sus componentes internos. En el caso de la RPE los estados energéticos vienen determinados por las interacciones electrón-núcleo y electrón-electrón.

Considerando que las características propias de la RPE, son comunes a otras muchas espectroscopias, es necesario revisar los parámetros de la radiación electromagnética (EM) y las condiciones en que interacciona con la materia. La radiación EM es de carácter ondulatorio, incluye campos eléctricos y magnéticos transversales a la dirección de propagación y rápidamente variables. Dicha radiación viene descrita además de la intensidad y dirección de dichos campos, por su frecuencia (ν) o frecuencia "angular" ($\omega = 2\pi\nu$) y longitud de onda (λ) relacionadas entre sí por la velocidad de propagación ($c = 3 \times 10^8 \text{ ms}^{-1}$) según: $c = \lambda \cdot \nu$

Los intercambios de energía de la radiación y materia se realizan en cantidades fijas e indivisibles o "cuantos" de valor $E = h \nu$ donde h es la constante de Planck. Esto permite describir la radiación electromagnética como un conjunto de "fotones" o partículas sin

masa pero con energía fija, y sus intercambios energéticos con la materia como la creación o aniquilación de dichos fotones. Por otra parte la descripción cuántica de la materia implica para ella la existencia de un conjunto discreto de niveles energéticos permitidos. La transición entre dos de dichos estados se produce con intercambio de un fotón cuya energía iguala a la diferencia de energías entre los estados (condición de Bohr) figura A.1.1.

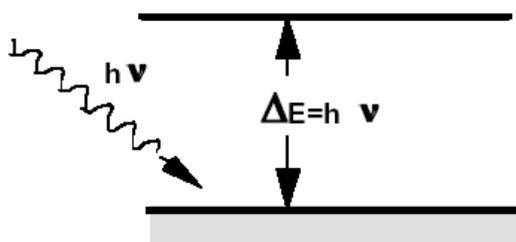


Figura A.1.1. Condición cuántica para intercambios de energía radiación-materia

Podemos distinguir (figura A.1.2) tres posibles procesos de interacción inelástica:

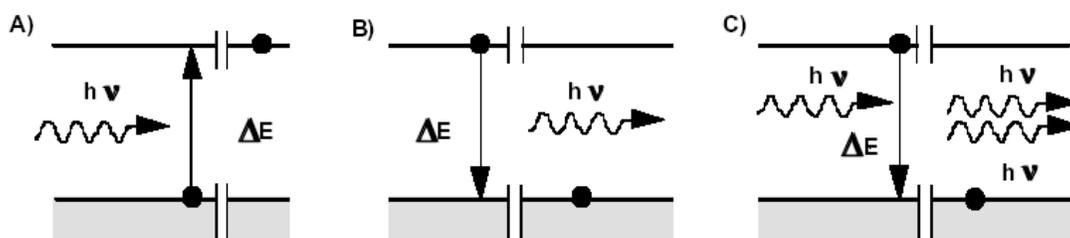


Figura A.1.2. Distintas posibilidades de interacción radiación-materia inelástica

- Absorción de un fotón con transición de la materia a un nivel energético superior (típico de espectroscopias IR, VIS, UV, Resonancias magnéticas, Mössbauer, etc.)
- Emisión espontánea de un fotón al tiempo que la materia desciende a un nivel energético inferior (típico de fluorescencias y desintegraciones radiactivas).
- Emisión estimulada por la interacción con un fotón incidente de la misma energía. En este caso el fotón emitido lo es en la misma dirección y con igual fase que el incidente, produciéndose un haz de radiación coherente (maser y laser).

La probabilidad de que ocurra una absorción o emisión estimulada es la misma, por lo que si la población de los niveles energéticos superior e inferior es la misma (mismo número de átomos, núcleos, moléculas en cada nivel) la radiación incidente dejaría de

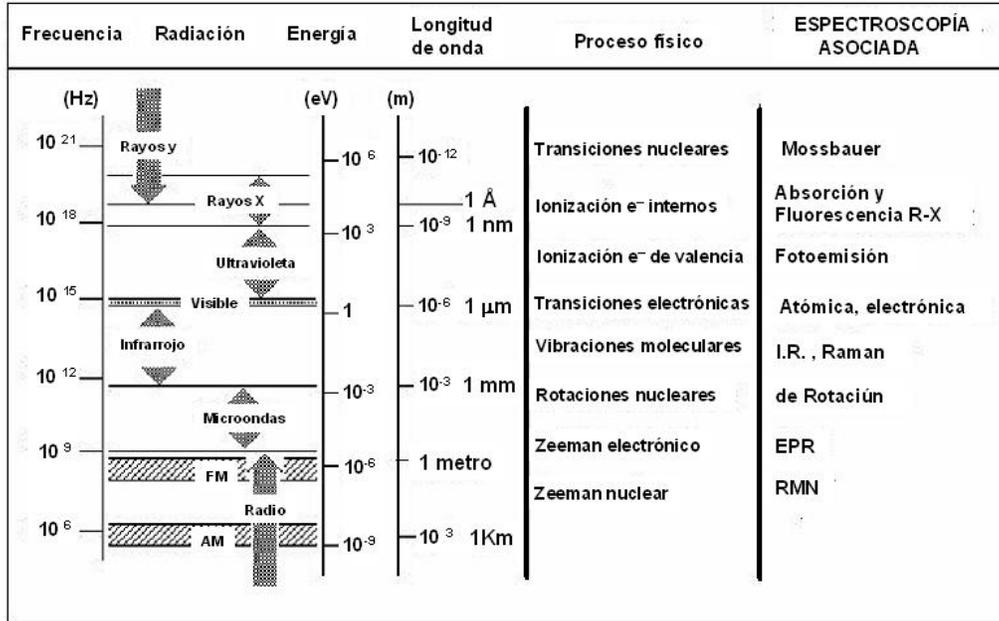
producir transiciones. Este hecho se conoce con el nombre de saturación. El nivel superior puede despoblarse por emisión espontánea, pero este proceso sólo tiene importancia a energías o frecuencias elevadas, ya que la relación entre emisión espontánea y absorción es proporcional al cubo de la frecuencia de la radiación. No juega por tanto ningún papel en la RPE, cuya frecuencia corresponde a las microondas.

El proceso de interacción es inelástico cuando existe intercambio energético entre radiación y materia y elástico cuando tanto una como otra permanecen en el mismo estado tras la interacción. Lógicamente los procesos inelásticos, entre los que se encuentra la RPE, dan información sobre los distintos estados energéticos de la materia, es decir de las interacciones entre sus componentes internos. En el caso de la RPE los estados energéticos vienen determinados por las interacciones electrón-núcleo y electrón-electrón.

La tabla 1 presenta una clasificación de las diversas espectroscopias electromagnéticas según la energía de la radiación y el proceso físico involucrado. Como puede verse las resonancias magnéticas se encuentran en la parte más baja de la escala, en la zona de las ondas de radio y microondas. El proceso físico que da origen a la separación entre niveles energéticos en la materia es el efecto Zeeman o de interacción entre un campo magnético externo y el momento magnético de los electrones (o núcleos en RMN) cuyo valor es siempre cercano a $1 \mu\text{B}$ (magnetón de Bohr) = $9.27 \times 10^{-24} \text{ J} \cdot \text{T}^{-1}$. Esta energía depende lógicamente del campo aplicado, pero es siempre pequeña, del orden de: $\Delta E = 1\mu\text{B} \times 1 \text{ Tesla} = 10^{-4} \text{ eV}$, 1 cm^{-1} , 1K , para electrones en un campo magnético "razonable" de $1 \text{ Tesla} = 10,000 \text{ Gauss}$.

La radiación electromagnética involucrada tendría entonces una frecuencia de 30GHz (típica de banda Q) o una longitud de onda de 1 cm . Estos valores se transforman en $\Delta E = 10^{-7} \text{ eV}$, $\nu = 50\text{MHz}$, $\lambda = 6\text{m}$ para la RMN, debido al bajo valor del momento magnético del protón.

Tabla I Cuadro general de espectroscopias electromagnéticas



A.2. Momentos magnéticos atómicos y nucleares

Como ya hemos comentado los niveles energéticos que intervienen en la RPE provienen de la interacción entre los momentos magnéticos de los electrones y un campo magnético externo (Interacción Zeeman).

El momento magnético (μ) es una magnitud vectorial asociada a una espira de corriente o a un pequeño imán y dado por: $\mu = IS = Mv$, siendo I la intensidad de la corriente que recorre la espira y S su área, considerada vectorialmente, o bien M la imanación y v el volumen del imán. En un pequeño imán μ apuntaría del polo sur al norte. En presencia de un campo magnético externo B_0 (dirigido según z por ejemplo) tanto la espira como el pequeño imán tienden a orientarse paralelamente a B_0 . Esta tendencia puede cuantificarse diciendo que la energía de interacción entre μ y B (Zeeman) viene dado por:

$$E_{\text{Zeem}} = - \mu \cdot B_0 = - \mu B_0 \cos\theta$$

donde θ es el ángulo entre μ y B_0 por lo que $\mu \cos\theta = \mu_z$ es la proyección de μ en la dirección de B_0 . Esta energía es mínima cuando μ y B_0 son paralelos. El par torsor que tiende a alinear μ y B_0 viene dado por $T = \mu \times B_0$ y está dirigido perpendicularmente al

plano que contiene a ambos

El momento magnético así definido es una magnitud macroscópica. Puede, sin embargo, asociarse un momento magnético al movimiento microscópico de un electrón en su órbita atómica, tal como puede verse en la figura A.2.1.

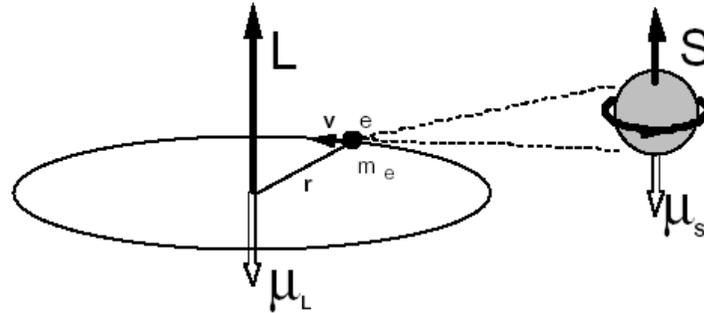


Figura A.2.1. Momento magnético orbital y de "espín"

En estas condiciones hay una relación muy general entre el momento magnético y el momento angular L . A saber:

$$\mu_L = \frac{e}{2m_e} L = \gamma L$$

donde $\gamma = e/2m_e$ es la razón giromagnética (negativa en el caso del electrón al ser su carga e negativa). Hemos designado por μ_L el momento magnético asociado al movimiento orbital de un electrón pues existe otro "movimiento" intrínseco del e^- al que está asociado el momento angular de "espín" S y un momento magnético de espín μ_S relacionados por

$$\mu_S = g_e \frac{e}{2m_e} S = \gamma S$$

con

$$\gamma = g_e \frac{e}{2m_e} - \frac{e}{m_e}$$

pues hay que tener en cuenta el "factor giromagnético" del electrón g_e de valor $g_e =$

2.0023 para definir la razón giromagnética de espín.

Cuánticamente, los valores de L (mejor dicho sus proyecciones sobre el campo magnético) sólo están permitidos en múltiplos de la constante de Planck $\hbar = h/2\pi$. Así para un momento orbital sólo están permitidas proyecciones enteras en unidades de \hbar ($L_z = 0, \pm \hbar, \pm 2 \hbar, \pm 3 \hbar, \dots, \pm l \hbar$) siendo l el número cuántico que determina el momento orbital

El valor de L_z puede ponerse como:

$$L_z = m_L \hbar \quad \text{con } -l \leq m_L \leq l \quad \text{y } m_L \text{ entero}$$

donde m_L es el número cuántico magnético.

Para el espín, sin embargo los valores son semienteros tal como está representado en la figura A.2.2.

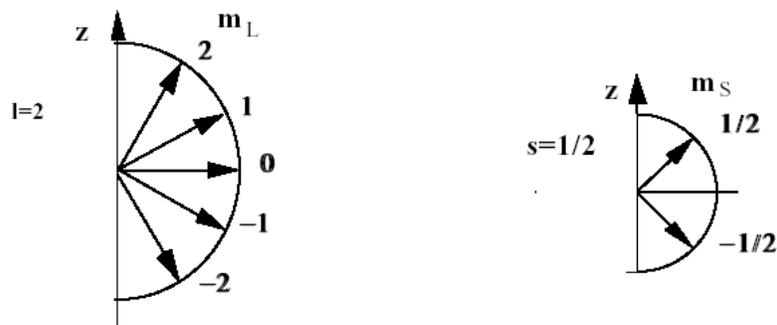


Figura A.2.2.- Cuantización del momento magnético orbital y de espín

$$S_z = m_s \hbar \quad \text{con } -s \leq m_s \leq s \quad \text{y } s = 1/2$$

El hecho de la cuantificación sugiere una "unidad natural" para el momento magnético: el magnetón de Bohr, μ_B (o simplemente β), de valor:

$$\mu_B = \frac{|e|\hbar}{2m} = 2.97 \times 10^{-24} \text{ J.T}^{-1} (\text{Am}^2)$$

Es frecuente escribir:

$$\mu_L = -\mu_B L \text{ y } \mu_S = -g_e \mu_B S$$

lo que supone que los operadores L y S vienen ya expresados en unidades de \hbar . Así $\mu_z = \gamma L_z = \gamma m_L \hbar$ ó $\mu_z = \gamma S_z = \gamma m_S \hbar$

Para un átomo, molécula, etc, el momento angular total J sería la suma de los momentos orbitales y de espín, cada uno de los cuales es a su vez suma de los correspondientes de cada electrón. Igualmente el momento magnético total será la suma de los momentos magnéticos asociados a L y S . Es necesario que haya electrones desapareados o capas incompletas para que el momento total no se anule por compensación.

$$J = L + S \quad \mu = -\mu_B (L + g_e S) = g\mu_B J = \gamma b$$

donde γ es la razón giromagnética total y g un factor giromagnético que depende de la proporción de L y S que contribuye al momento total. A menudo se toma g como negativo para indicar que el momento magnético electrónico tiene sentido opuesto al momento angular.

En muchos sólidos, el entorno cristalino "bloquea" el momento orbital por lo que prácticamente es el espín el único responsable del momento magnético, de aquí el nombre de Resonancia de Espín Electrónico usado a veces. (ESR). En ellos el factor g es muy cercano al del electrón libre g_e .

Los momentos magnéticos nucleares, aún siendo mucho más pequeños que el electrónico (unas 2000 veces), tiene importancia pues dan origen a la resonancia magnética

nuclear así como al acoplamiento hiperfino, que modula el espectro de RPE.

A.3. Paramagnetismo y resonancia paramagnética

Como ya hemos comentado anteriormente, la interacción de los momentos magnéticos con un campo constante exterior produce un cambio de la energía del sistema y da origen al paramagnetismo. Se supone para mayor sencillez, un sistema simple formado por un conjunto de átomos de hidrógeno, independientes, en que el momento magnético proviene exclusivamente del espín:

$$\mu = g \mu_B S = \gamma S$$

En un campo externo $B_0 = B_0 \hat{z}$, la energía vendrá dada por

$$E = -\mu \cdot B_0 = -\mu_z B_0 = -\gamma m_S \hbar B_0, \text{ con } m_S = \pm 1/2$$

Es decir el nivel energético original de cada átomo se desdobra en dos, correspondientes al caso de momentos magnéticos paralelo ($m_S = -1/2$) o antiparalelo ($m_S = +1/2$) al campo B_0 . Lógicamente el sistema tiende a adoptar un estado de mínima energía, lo que consigue cediendo el exceso al medio que le rodea. Dicho medio se conoce (en terminología magnética) como la "red", en alusión a la estructura cristalina (no siempre presente) de la sustancia en estudio. En realidad deberíamos considerarlo como un termostato con el que nuestro sistema llega a un equilibrio térmico a una temperatura T . En el equilibrio las poblaciones de ambos niveles están dadas por la estadística de Boltzman. A temperatura cero sólo el nivel inferior está poblado y conforme aumenta la temperatura aumenta la población del nivel superior aunque nunca puede superar la del inferior. El desequilibrio de poblaciones lleva a la existencia de un momento magnético neto en la dirección del campo aplicado; esto constituye precisamente el paramagnetismo (figura A.3.1). Si llamamos N^+ y N^- al número de átomos con el momento magnético paralelo y antiparalelo a B_0 se tiene para su cociente f :

$$f = N^- / N^+ = \exp \{ -\Delta E / K_B T \} < 1 \text{ siempre}$$

donde $\Delta E = 2\mu_B B_0 = \gamma \hbar B_0$ es la separación entre niveles energéticos y K_B la constante de Boltzman .

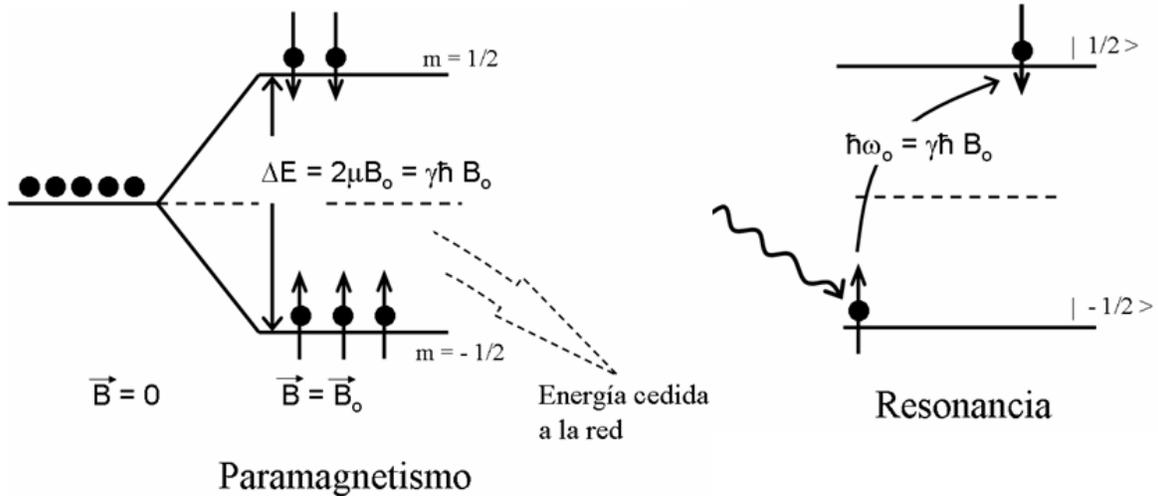


Figura A.3.1. Paramagnetismo y resonancia de espín

En condiciones normales: $T = 300K$ y B_0 1 Tesla, se tiene $f = 0.996$ y solo a $T = 1K$ tenemos $f = 0.35$. Para el espín nuclear la situación es aún más drástica pues incluso a $T = 0.1K$ $f = 0.996$.

El momento magnético neto por átomo será pues

$$\langle \mu_z \rangle = \frac{g\mu_B}{2} \frac{(N^+ - N^-)}{N} = \frac{g\mu_B}{2} \left(\frac{1-f}{1+f} \right)$$

siendo $N = N^+ + N^-$ el número total de átomos en cuestión. Un desarrollo en serie válido para $K_B T \gg \Delta E$ (lo que es el caso salvo a muy bajas temperaturas) da la ley de Curie:

$$\langle \mu_z \rangle = \frac{g\mu_B}{4} \frac{\Delta E}{K_B T} = \frac{C}{T} B_0$$

aunque hay que tener en cuenta que nunca puede superar el valor de $g\mu_B/2$ por átomo. Esta

saturación, sin embargo, sólo ocurre a $T < 1\text{K}$ y altos campos. Aquí:

$$C = \frac{g\mu_B^2}{2}$$

es la constante de Curie

El paramagnetismo así descrito supone la respuesta a un campo estático B_0 . Ahora se pueden inducir transiciones entre los estados de espín paralelo y antiparalelo mediante la aplicación de radiación electromagnética de frecuencia adecuada ω_0 es decir aquella que cumple la condición de Bohr (figura A.3.1)

$$h\nu_0 = \hbar \omega_0 = \Delta E = \gamma \hbar B_0 \quad \Rightarrow \quad \omega_0 = \gamma B_0$$

condición de resonancia a la que se produce absorción de energía al estar, como hemos visto, más poblado el nivel de menor energía. Queda así explicado el término de resonancia paramagnética electrónica.

Teniendo en cuenta el valor de la razón giromagnética para un electrón libre, $\gamma = g_e(e/2m)$, la resonancia se obtiene en las microondas algunos gigahertz, para campos "razonables" < 1 Tesla, como ya habíamos adelantado.

A.4. Interacciones hiperfinas

La medición del factor-g puede darnos alguna información útil, pero no nos dice mucho sobre la estructura molecular de nuestra muestra. Afortunadamente, el electrón desapareado es muy sensible a su entorno local lo que nos da el espectro de EPR. Los núcleos de los átomos en una molécula o complejos a menudo tienen un momento magnético, lo que produce un campo magnético local a los electrones. La interacción entre los electrones y los núcleos se llama la interacción hiperfina. Nos da una gran cantidad de información sobre la muestra como: la identidad y el número de átomos que constituyen

una molécula o complejos, así como sus distancias de los electrones desapareados.

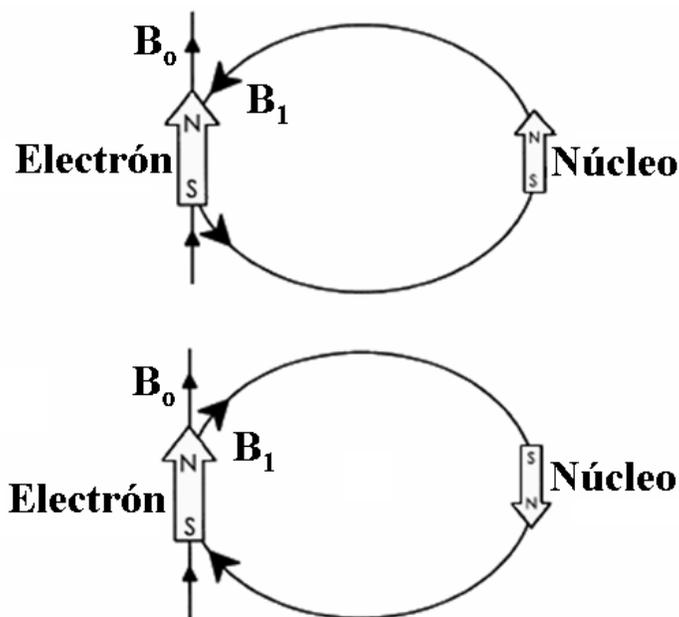


Figura A.4.1. Campo local B_1 , de un electrón debido a un núcleo cerca.

La figura A.4.1 representa el origen de la interacción hiperfina. El momento magnético del núcleo actúa como un imán de barra (aunque sea más débil que el imán de electrones) y produce un campo magnético en el electrón, B_1 . Este campo magnético se opone o se suma al campo magnético del imán de laboratorio, dependiendo de la alineación del momento del núcleo. Cuando se añade a B_1 el campo magnético, necesitamos menos campo magnético de nuestro laboratorio, por lo tanto, el imán y el campo de resonancia se reduce de B_1 . Lo contrario es cierto cuando B_1 se opone al campo del laboratorio.

Para un núcleo de espín $\frac{1}{2}$ como un núcleo de hidrógeno, observamos que nuestra única señal de absorción EPR se divide en dos señales que son cada una B_1 distante de la señal original. (figura A.4.1).

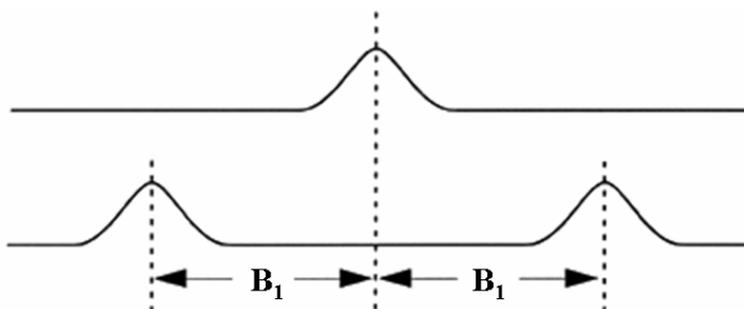


Figura A.4.1. División de una señal de EPR, debido a los campos magnéticos locales cerca de un núcleo.

Si hay un segundo núcleo, cada una de las señales se divide en un par, lo que resulta en cuatro señales. Para N núcleos de espín $1/2$, por lo general, se observan $2N$ señales de EPR. A medida que el número de núcleos se hace más grande, el número de señales aumenta exponencialmente. A veces hay tantas señales que se superponen y sólo se puede observar una señal ancha.

A.5. Intensidad de la señal

El tamaño de la señal EPR también es importante si queremos medir por EPR la concentración de las especies activas en la muestra. En el lenguaje de la espectroscopia, el tamaño de una señal se define como la integral de la intensidad, es decir, el área bajo la curva de absorción. (figura A.5.1) La integral de la intensidad de una señal de EPR es proporcional a la concentración.



Figura A.5.1. Intensidad integrada de las señales de absorción, ambas señales tienen la misma intensidad.

La intensidad de la señal no depende únicamente de las concentraciones. También depende de la potencia de microondas. Si se utiliza poco poder de microondas, la

intensidad de la señal crece como la raíz cuadrada del poder. A mayores niveles de potencia, la señal disminuye y se ensancha con el aumento de los niveles de potencia de microondas. Este efecto se llama saturación. Si se desea una medida exacta líneas anchas, líneas finas, y poco espaciados los multipletes hiperfinos, se debe evitar la saturación mediante el uso de microondas de baja potencia. Un medio rápido de comprobación de la falta de saturación es disminuir la potencia de microondas y verificar que la intensidad de la señal también disminuye por la raíz cuadrada de la potencia de microondas.

A.6. El Espectrómetro

La forma más sencilla posible de un espectrómetro tiene tres componentes esenciales: una fuente de radiación electromagnética, una muestra, y un detector. (figura A.6.1).

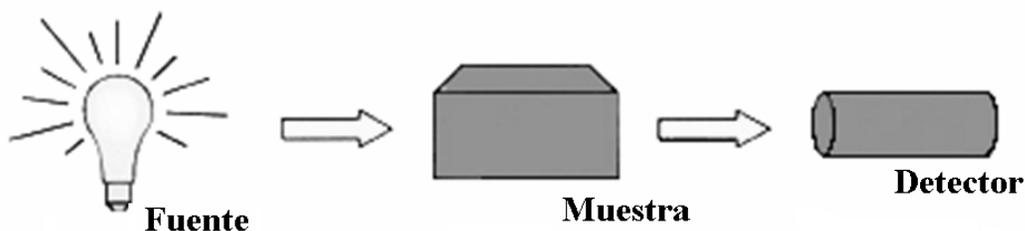


Figura A.6.1. Representación más sencilla de un espectrómetro.

Para adquirir un espectro, se debe cambiar la frecuencia de la radiación electromagnética y medir la cantidad de radiación que pasa a través de la muestra con un detector para observar la absorción espectroscópica. A pesar de la aparente complejidad de cualquier espectrómetro, puede siempre ser simplificado para el diagrama de bloques de muestra en la figura A.6.1.

En la figura A.6.2 se muestra la disposición general de un espectrómetro Bruker EPR. La fuente de radiación electromagnética y el detector se encuentran en una caja llamada el puente de microondas. La muestra se encuentra en una cavidad de microondas, que es una caja de metal que contribuye a amplificar las señales débiles de la muestra. Como se mencionó anteriormente, hay un imán para sintonizar los niveles de energía electrónica.

Además, se cuenta con una consola, en donde ocurre el procesamiento de señales y el control electrónico y un ordenador. El ordenador se utiliza para el análisis de datos, así como la coordinación de la adquisición de un espectro.

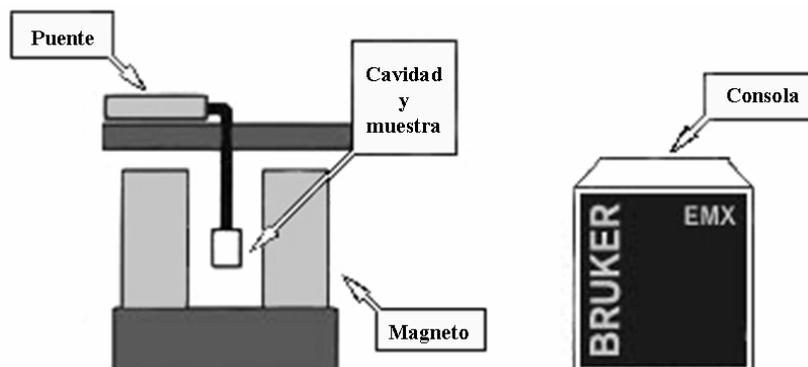


Figura A.6.2. Esquema general de un espectrómetro EPR.

Los espectrómetros EPR-Bruker operan ligeramente diferente al espectrómetro simple que se mostró en el diagrama de bloques, la figura A.6.1. El diagrama representa un espectrómetro de transmisión (que mide la cantidad de radiación transmitida a través de la muestra.) y la mayoría de espectrómetros de EPR son espectrómetros de reflexión. Miden los cambios (debido a las transiciones espectroscópicas) en la cantidad de radiación de microondas reflejada por la cavidad que contiene la muestra.

A.7. Electroquímica acoplada a EPR

La resonancia paramagnética electrónica (EPR/RPE) es el método espectroscópico usado para la detección e identificación de productos electrogenerados o intermediarios que contienen un electrón desapareado, esto es radicales, radicales aniones y ciertas especies de metales de transición. Debido a que la espectroscopia de EPR es una técnica muy sensible, permitiendo la detección de radicales aniones a nivel de 10^{-8} M bajo circunstancias favorables y debido a que esta técnica produce información rica, distintiva y espectros fácilmente interpretables, ésta ha encontrado bastantes aplicaciones en electroquímica, especialmente en compuestos aromáticos en solución no acuosa. También los métodos electroquímicos son particularmente convenientes para la generación de radicales aniones;

por lo tanto ellos han sido usados por espectroscopistas para la preparación de materiales de estudio.

En muchos experimentos electroquímicos la aparición de una señal de EPR, es suficiente para proveer la información deseada, esto es, el producto de una reacción electroquímica es un radical o radical anión. La persistencia de la señal de EPR después de la cesación de la electrólisis proporciona información cualitativa o semi-cuantitativa de la estabilidad y tiempo de vida media de una especie. El estudio de la reducción de los derivados del *o*-nitrofenol desarrollado aquí, es un claro ejemplo de dicha aplicación de la técnica de EPR.

Anexo IV

Publicación

Analysis of the Substituent Effect on the Reactivity Modulation during Self-Protonation Processes in 2-Nitrophenols

Jimmy Alexander Morales-Morales,[†] Carlos Frontana,^{*,‡} Martha Aguilar-Martínez,^{*,†} José Antonio Bautista-Martínez,[†] Felipe J. González,[‡] and Ignacio González[‡]

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, C.P 04510, México, DF., México, Departamento de Química, Centro de Investigación y Estudios Avanzados-Zacatenco, Av. Instituto Politécnico Nacional No. 2508. Col. San Pedro Zacatenco, C. P. 07360. México, DF., México, and Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Apdo Postal 55-534, C.P 09340, México, DF., México

Received: April 1, 2007; In Final Form: July 14, 2007

A voltammetric and spectroelectrochemical ESR study of the reduction processes of five substituted 4-R-2-nitrophenols (R = -H, -OCH₃, -CH₃, -CN, -CF₃) in acetonitrile was performed. In the potential range considered here (-0.2 to -2.5 V vs Fc⁺/Fc), two reduction signals (I_c and II_c) were detected; the first one was associated with the formation of the corresponding hydroxylamine via a self-protonation pathway. The voltammetric analysis at the first reduction signal showed that there are differences in the reduction pathway for each substituted 4-R-2-nitrophenol, being the $E_{1/2}$ values determined by the inductive effect of the substituent in the meta position with respect to the nitro group, while the electron-transfer kinetics was determined by the protonation rate (k_1^+) of the anion radical electrogenerated. However, at potential values near the first reduction peak, no ESR signal was recorded from stable radical species, indicating the instability of the radical species in solution. Nevertheless, an intense ESR spectrum generated at the second reduction peak was detected for all compounds, indicating the mono-electronic reduction of the corresponding deprotonated 4-R-2-nitrophenols. The spin-coupling hyperfine structures revealed differences in the chemical nature of the electrogenerated radical; meanwhile, the -CF₃ and -CN substituents induced the formation of a dianion radical structure, and the -H, -CH₃, and -OCH₃ substituents provoked the formation of an anion radical structure due to protonation by acetonitrile molecules of the initially electrogenerated dianion radical. This behavior was confirmed by analyzing the ESR spectra in deuterated acetonitrile and by performing quantum chemical calculations of the spin densities at each site of the electrogenerated anionic radicals.

Introduction

An important number of pharmacologically active compounds have a nitro aromatic group in their molecular structures.^{1–6} Due to the ability of these drugs to be reduced at the nitro group, they are metabolized to the corresponding amines via the formation of nitroso and hydroxylamine derivatives. Nevertheless, it is known that biological activity of nitro compounds is not due to the final products of reduction but to the formation of intermediates, possibly free radicals.⁷

In the case of nitrophenols, their reduction mechanism was studied earlier in aprotic media, where it was found to be dependent on the acidity of the phenolic proton. The reduction mechanism of the nitro group in this type of compounds involves the presence of self-protonation processes.⁸ This set of reactions provokes a destabilization of the first electrogenerated nitro anion radical (HO(ϕ -R)NO₂^{•-}), and therefore, the first reduction process proceeds as a multielectronic transfer. Due to this fact, it is apparently not possible to study the structural properties of the anion radical of 2-nitrophenol in acetonitrile solution.⁹

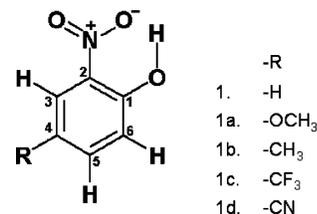


Figure 1. Structures of the 4-R-2-nitrophenol derivatives studied in this work.

An interesting alternative to stabilize the nitro anion radical is to change the acidity of the phenolic proton in a given nitrophenol derivative. In the case of substituted 2-nitrophenols, this can be achieved by modifying the chemical nature of a substituent group in the molecule, which can add or withdraw electronic density to the hydroxy moiety; the substituent effect changes the acidity of the molecule in a similar way as has been studied in α -OH quinones,^{10,11} modifying the reduction pathway, which would be particularly important for stabilizing an anion radical structure.

Even though there has been a recent interest in studying the reactivity of nitro compounds,^{12–14} the effect of the substituent on the electrochemical reactivity of such compounds is scarcely considered,¹⁵ and the number of papers dealing with the influence of the chemical structure on the kinetic parameters of the electron-transfer process is also small.¹⁶ Therefore, it is

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: ultrabuco@yahoo.com.mx. Tel: + 52 55 50613800, Ext. 4001. Fax: + 52 55 50613389 (C.F.); E-mail: marthaa@servidor.unam.mx. Tel: + 52 55 56 22 37 58. Fax: + 52 55 56 22 37 58 (M.A.M.).

[†] Universidad Nacional Autónoma de México.

[‡] Centro de Investigación y Estudios Avanzados-Zacatenco.

[‡] Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

of importance to analyze the electronic effects of a given substituent in order to gain more insight into the parameters which can determine the chemical reactivity of the nitro group, as many biologically active nitroaromatic compounds undergo self-protonation processes.¹³

In this work, the effect of the substituents in the reduction mechanism of 4-R-2-nitrophenols (Figure 1) was studied, employing cyclic voltammetry. The presence of radical species electrogenerated during the electrochemical study of these compounds was tested by performing spectroelectrochemical experiments using electron spin resonance (ESR).

Experimental Section

Techniques and Apparatus. Cyclic voltammetry experiments were performed using a PGSTAT 100 AUTOLAB electrochemical analyzer interfaced with a personal computer. Cyclic voltammetry experiments at several scan rates within the interval of $0.01 \leq v \leq 70 \text{ V s}^{-1}$ were performed, applying IR drop compensation with R_u values determined from positive feedback measurements ($R_u = 112 \text{ Ohms}$).^{17,18} This value was also independently determined as the real component of the measured impedance at high frequencies (about 10 kHz) from a Nyquist diagram, leading to a variation in the anodic peak potential of a 1 mM solution of ferrocene of 1 mV dec^{-1} (from 0.01 to 70 V s^{-1}) and of the cathodic peak potential for a 1 mM solution of anthracene of 1.5 mV dec^{-1} . A glassy carbon disk electrode (0.07 cm^2) was used as a working electrode, polished with $0.05 \text{ }\mu\text{m}$ alumina (Buehler), and rinsed with acetone before each voltammetric run. A platinum wire and a commercial aqueous calomel electrode, this last being separated from the medium in a salt bridge filled with the supporting electrolyte solution, were used as the auxiliary and reference electrodes, respectively. The potential values obtained are referred to the ferrocenium/ferrocene (Fc^+/Fc) couple, as recommended by IUPAC.¹⁹ The potential for this redox couple, determined by voltammetric studies, was 0.41 V versus the employed reference. The studies were carried out in an inert atmosphere by saturation with high-purity nitrogen (Praxair grade 5.0) at room temperature (approx. 22 °C).

Reagents. The following 4-R-2-nitrophenols derivatives (**1**: R = -H; **1a**: R = -OCH₃; **1b**: R = -CH₃; **1c**: R = -CF₃; **1d**: R = -CN, Figure 1) were used (Aldrich A. R. grade). These compounds were further purified by sublimation and distillation according to their aggregation state. Acetonitrile (CH₃CN), Burdick and Jackson grade HPLC, distilled from P₂O₅ was used as the solvent. The 0.1 mol L⁻¹ tetraethylammonium tetrafluoroborate (Et₄NBF₄, Fluka Chemika) solutions were prepared with the distilled solvent and used as the supporting electrolyte.

The $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ solutions of the studied 4-R-2-nitrophenols were prepared by dissolving the desired compound in a 0.1 mol L⁻¹ Et₄NBF₄/CH₃CN solution. The solutions were purged with high-purity nitrogen (Praxair, Grade 5.0) for 45 min before each series of experiments. For the studies in deuterated acetonitrile (CD₃CN), $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ solutions of compounds **1** and **1a** were employed by dissolving the corresponding compound in a 0.1 mol L⁻¹ Et₄NBF₄/CD₃CN (Aldrich 99% R. A. grade, stored with 3 Å Merck molecular sieves) solution.

Tetraethylammonium hydroxide, 1 mol L⁻¹, in water (Aldrich) was used to deprotonate the corresponding 4-R-2-nitrophenols by adding stoichiometric quantities to the solution under study. The tetraethylammonium salts of the corresponding 4-R-2-nitrophenols were previously prepared with equimolar quanti-

ties of 4-R-2-nitrophenols and 0.1 M tetraethylammonium hydroxide. The salts were obtained by vacuum drying of the reaction solution and were stored in the oven.

The pK_a values of the nitrophenols studied here were determined by potentiometric titration of 1 mM solutions in CH₃CN using a CONDUCTRONIC pH meter model pH20 with a millivolt scale, employing a Ag/AgCl reference electrode (Radiometer, model REF361) filled with 0.1 M tetrabutylammonium chloride and a glass electrode as the selective element (Radiometer, model pHG201-8). The glass electrode was calibrated by the spectrophotometric method described by Kolthoff and Chantooni²⁰ using an Agilent 8453 spectrophotometer. The acid–base indicators employed were bromophenol blue (pK_a^{ACN} = 17.5), *p*-nitrophenol (pK_a^{ACN} = 20.7), and Phenol red (pK_a^{ACN} = 25.1).²¹ The acid–base pair phenol/phenolate was used to modify the acidity level. The obtained slope for the *E* versus pH plot was 55 mV/dec. The titrations were made using 0.1 M tetraethylammonium phenolate in CH₃CN. The obtained values represent the average of five independent experiments. For the studied compounds, the homoconjugation equilibrium constant was not considered in the analysis and is assumed to have a value of 10², as has been reported for 2-nitrophenol.²¹

Spectroelectrochemical ESR Measurements. ESR spectra were recorded, in the X band (9.85 GHz), using a Bruker ELEXSYS 500 instrument with a rectangular TE₁₀₂ cavity. A commercially available spectroelectrochemical cell (Wilmad) was used. A platinum mesh (≈0.2 cm²) was introduced into the flat path of the cell and used as the working electrode. Another platinum wire was used as the counter electrode (2.5 cm²). The Ag/0.01 mol L⁻¹ AgNO₃ + 0.1 mol L⁻¹ Bu₄NClO₄ reference in acetonitrile (BAS) was employed as the reference electrode. Potential sweep control was performed in a 100 B/W voltammetric analyzer of Bioanalytical Systems (BAS) with a personal computer interface. The employed solutions were prepared in the same fashion as the ones used for the electrochemical studies, performing IR compensation with *R* values determined from positive feedback measurements,¹⁸ as implemented in the 100 B/W analyzer (25% overshooting was used).

ESR Simulations. PEST WinSim free software, version 0.96 (National Institute of Environmental Health Sciences), was used to perform ESR spectra simulation from the hyperfine coupling constant values (*a*) measured to compare with the experimental ones. This program was also useful to evaluate *a* values in the case when a direct measurement was difficult under the spectra acquisition conditions.

Theoretical Calculations. ZINDO/1 calculations,^{22,23} were performed with HyperChem (HyperCube Inc.) version 7.51 to perform full geometry optimization (no geometry constrains) for the radical structures experimentally detected, employing UHF (unrestricted Hartree–Fock) calculations. Vibrational analysis was performed to check that the obtained structures were indeed the minimum-energy conformers, characterized by the lack of negative vibrational frequencies. These structures were used as inputs for single-point energy calculations. Single-point energy calculations were performed with the MP2/6-31G-(d,p) method²⁴ using the hybrid functional of Becke and Lee–Yang–Parr (B3LYP)²⁵ to account for electron correlation. From this data, spin density values were evaluated as the difference between α and β spin densities (from s-type orbitals in the case of H atoms and from the mean value obtained from p_x, p_y, and p_z orbitals for N atoms) multiplied by the corresponding hyperfine coupling constant between the involved atom and the

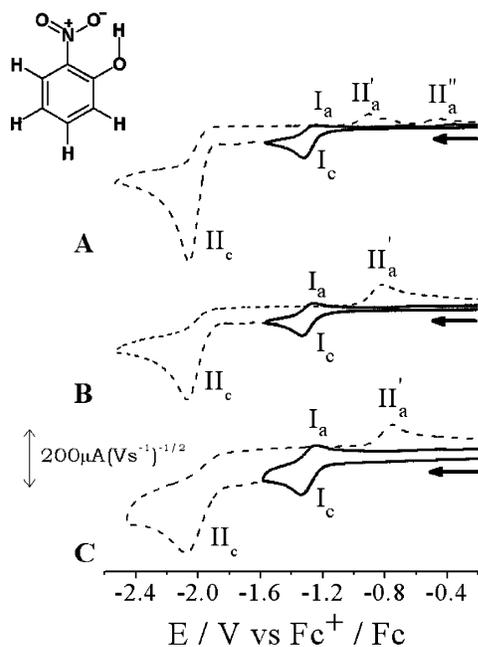


Figure 2. Cyclic voltammograms of 1.0 mM 2-nitrophenol (**1**) in $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1 \text{ M Et}_4\text{NBF}_4$ on a glassy carbon electrode (0.07 cm^2). The potential scan was initiated from 0.4 V versus Fc^+/Fc (OCP) in the negative direction. The voltammetric responses were obtained at different scan potential rates, ν (V s^{-1}): (A) 0.1; (B) 1; and (C) 8. Both reduction and oxidation peaks are indicated.

unpaired electron in the gas phase (506.9 G for H atoms and 549.5 G for N atoms²⁶).

Results and Discussion

1. Electrochemical Study of 4-R-2-Nitrophenols. The typical cyclic voltammograms for 2-nitrophenol (**1**; $\text{R} = -\text{H}$) at different scan rates are shown in Figure 2.

From the voltammograms depicted, the presence of two reduction signals (I_c and II_c) can be seen. By inverting the potential scan at values just above the potential of the first voltammetric peak (0.1 V s^{-1} , Figure 2A), the first peak shows an apparently irreversible behavior. However, by increasing the scan rate, an oxidation signal ($\Delta E_{p_{\text{Ic}} - \text{Ia}} \approx 0.06 \text{ V}$) can be detected, associated with the signal I_c (1 V s^{-1} Figure 2B and 8 V s^{-1} , Figure 2C). The peak current of this associated oxidation signal ($i_{p_{\text{Ia}}}$) increases with the scan rate, as occurs for a system in which coupled chemical reactions occur after the first electron-transfer process.²⁷ The second reduction signal, II_c , is associated with the presence of two oxidation signals (II'_a and II''_a) at low scan rates (Figure 2A). When the scan rate increases, the oxidation current signal II''_a diminishes until it disappears (Figure 2B and C). It is important to note that in most of the studies reported up to date, the voltammetric analysis is restricted to the potential window where the first reduction peak appears.^{10,13,15}

The electrochemical behavior of **1** is followed in general terms for the whole family of studied 4-R-2-nitrophenols (Figures 3 and 4), as two main reduction processes are observable (peaks I_c and II_c). However, for each compound, the electrochemical behavior changes with the scan rate. In the case of compound **1a** ($-\text{OCH}_3$ derivative, Figure 3), the first reduction process attains a reversible behavior upon inversion of the potential scan just after peak I_c (Figure 3A) at lower scan rates than those where a similar behavior occurs for compound **1** (1 V s^{-1} , Figure 2B). This voltammetric behavior for the signal I_c for compound **1b** ($-\text{CH}_3$ derivative) is similar to the one presented for

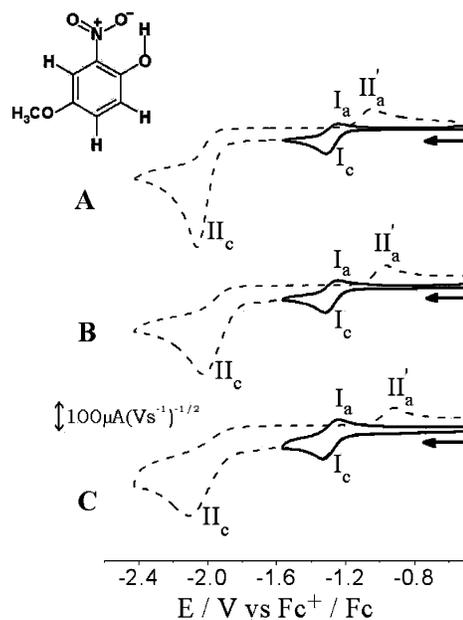


Figure 3. Cyclic voltammograms of 1.0 mM 4-methoxy-2-nitrophenol (**1a**) in $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1 \text{ M Et}_4\text{NBF}_4$ on a glassy carbon electrode (0.07 cm^2). The potential scan was initiated from -0.2 V versus Fc^+/Fc (OCP) in the negative direction. The voltammetric responses were obtained at different scan potential rates, ν (V s^{-1}): (A) 0.1; (B) 1; and (C) 8. Both reduction and oxidation peaks are indicated.

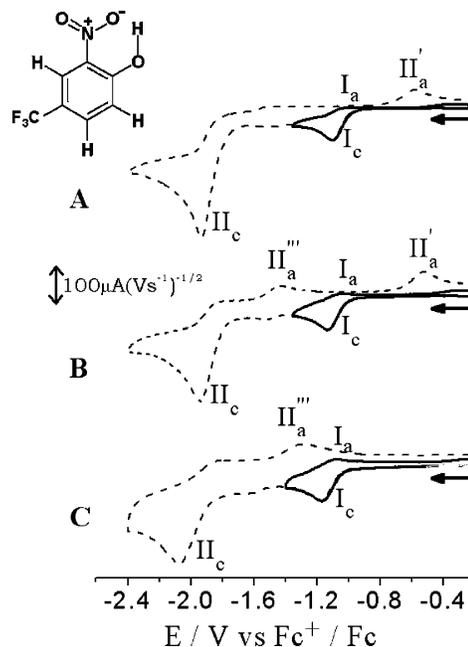


Figure 4. Cyclic voltammograms of 1.0 mM 4-trifluoromethyl-2-nitrophenol (**1c**) in $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1 \text{ M Et}_4\text{NBF}_4$ on a glassy carbon electrode (0.07 cm^2). The potential scan was initiated from -0.2 V versus Fc^+/Fc (OCP) in the negative direction. The voltammetric responses were obtained at different scan potential rates, ν (V s^{-1}): (A) 0.1; (B) 1; and (C) 8. Both reduction and oxidation peaks are indicated.

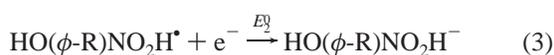
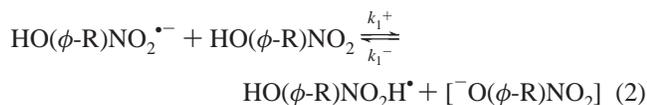
compound **1a**, which indicates that the reduction mechanism occurring at peak I_c for compounds **1a** and **1b** is analogous.

Upon inversion of the potential scan after the reduction peak II_c , compounds **1a** and **1b** show only one oxidation signal (II'_a , Figure 3A), differing from the case of compound **1** at low scan rates, where two oxidation signals occur (Figure 2A). The reduction signal II_c shows an irreversible behavior at the scan rates employed (Figure 3A–C).

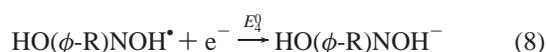
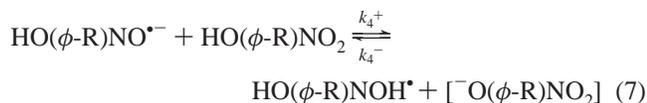
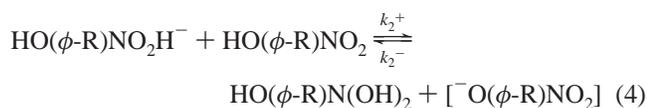
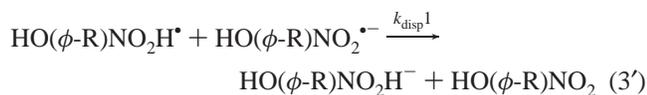
The voltammetric behavior for the $-\text{CF}_3$ derivative (**1c**) is presented in Figure 4, which is similar to the behavior occurring for the $-\text{CN}$ derivative (**1d**). For compound **1c**, a reversible oxidation signal associated with the reduction process I_c can be detected only upon employing high scan rates (approx. 10 V s^{-1} , Figure 4C), but the associated peak current (I_{p1a}) does not grow significantly. In the case of derivative **1d**, the reversible oxidation signal associated with peak I_c is detected at scan rates of 30 V s^{-1} . These results indicate that the mechanism involved in the electron uptake at compounds **1c** and **1d** is similar, but the rate of the process limiting the electrochemical pathway is different from the case presented above for derivatives **1a** and **1b**.

Upon inversion of the potential scan after the second reduction peak (II_c), compounds **1c** and **1d** show only one oxidation signal (II_a' , Figure 4). This signal disappears upon the increase of the scan rate, but simultaneously, an oxidation signal begins to appear at scan rates higher than 1 V s^{-1} (II_a''' , Figure 4B and C). The reduction signal II_c shows an irreversible behavior at the scan rates employed, in a similar way as occurred for compounds **1a** and **1b**.

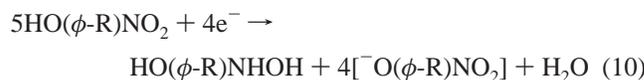
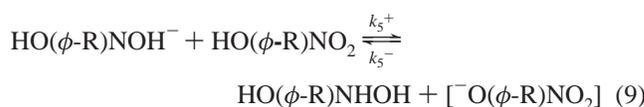
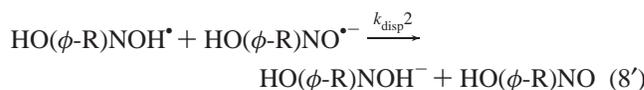
The voltammograms depicted in Figures 2–4 illustrate the complexity of the mechanisms involved in the electron transfer of the studied compounds and show also the influence of the inductive effect of the substituent on either the reactivity of the electrogenerated anions or the acidity of the phenolic function. In order to analyze these changes in terms of the properties of the substituents present, it is important to take into account the overall sequence occurring at the reduction signal I_c . The reduction pathway occurring at peak I_c for nitrophenols was proposed earlier by Amatore and co-workers⁸ for the case where $\text{R} = -\text{H}$, as follows



or



or



The global reaction occurring at peak I_c corresponds to the reaction presented as eq 10. The electronic stoichiometry at this reduction signal involves the consumption of $4/5 e^-$ per mole of nitrophenol, where only $1/5$ of nitrophenol is reduced into the hydroxylamine, while $4/5$ mole of nitrophenols are deprotonated in the process. This type of process is known as a self-protonation pathway⁸ since the original compound acts as the proton source during the upcoming protonation reactions (eq 2, 4, 7, or 9). On the basis of this mechanism, the electrogenerated products from the reduction of the studied compounds (Figure 1) are responsible for the further reduction (II_c) and oxidation signals observed (I_a , II_a' , II_a''' , Figures 2–4). The behavior of the signal I_a with the scan rate (increasing its intensity at higher scan rates) suggests that it is related to the oxidation of the first electrogenerated anion radical (eq 1), as the forthcoming self-protonation sequence is avoided by diminishing the time scale of the experiments. Therefore, the remaining anodic signals are related to the oxidation of the electrogenerated products during the overall sequence, such as the hydroxylamine (eq 9) or the phenolate anion (eq 2, 4, 7, or 9). As can be seen in Figures 2–4, the formation rate of these products is dependent on both the molecular structure and the time scale of the experiment performed. Therefore, it is more useful to evaluate the changes in the experimental behavior of the reduction signals of the studied compounds to obtain quantitative relationships, and the forthcoming discussion will be focused on this matter.

2. Analysis of the Reduction of 4-R-2-Nitrophenols to Hydroxylamine. At sufficiently high scan rates (between 1 and 30 V s^{-1} , Table 1), it was possible to evaluate the $E_{1/2}$ data as the average of the peak potential values of E_{p1c} and E_{p1a} . At such rates, the behavior of the electrochemical process is related only to the first electron uptake (eq 1), and therefore, the reduction process I_c is not effected by the self-protonation pathway. These values were correlated to the corresponding Hammett sigma parameter, σ_m ²⁸ for the proper substituent $-\text{R}$ in the *meta* position with respect to the nitro group (Figure 1). For the pair of signals I_c – I_a , this correlation showed that compound **1b**, which has an electron-donating inductive substituent effect (**1b**, $\sigma_m < 0$), has a peak potential value more negative than that of the 4-R-2-nitrophenols having an electron-withdrawing inductive effect (**1a**, **1c**, **1d**, $\sigma_m > 0$). The corresponding Hammett-Zuman-type²⁹ relationship $\Delta E_{1/2} = (E_{1/2})_x - (E_{1/2})_H$, where $(E_{1/2})_x$ is the $E_{1/2}$ value for a compound bearing a given substituent (*x*) and $(E_{1/2})_H$ is the value obtained from the compound bearing a proton ($-\text{H}$) as a substituent, presented a linear relationship with the σ_m values, leading to the linear equation $\Delta E_{1/2} = 0.405\sigma_m - 0.003$ ($R^2 = 0.9822$). It was found that for peak II_c , there is no correlation between the σ_m values and the E_{p11c} data, probably due to the fact that, in the case of peak II_c , it was not possible to decouple the possible chemical processes associated with the electron uptake.

TABLE 1: Voltammetric Data Obtained from the Analysis of the Studied 4-R-2-Nitrophenols

compound	R	$E_{1/2}I^a/V$	$E_{p_{1c}}/V$	$k_1^{+c}/M^{-1} s^{-1}$	σ_p^d	σ_m^d	pK_a^e
1a	–OCH ₃	–1.27	–2.06	0.7–0.8	–0.27	0.12	24.87 ± 0.09
1b	–CH ₃	–1.31	–2.06	1.0–1.2	–0.17	–0.07	25.11 ± 0.08
1	–H	–1.29	–2.06	1.2–1.7	0.0	0.0	23.83 ± 0.32
1c	–CF ₃	–1.09	–1.95	5–5.5	0.54	0.43	19.36 ± 0.14
1d	–CN	–1.05	–2.03	15–20	0.66	0.56	18.50 ± 0.20

^a $E_{1/2} = 1/2(E_{p_{1c}} + E_{p_{1a}})$ in V versus Fc⁺/Fc at **1a**: $v = 4 V s^{-1}$; **1b**: $v = 4 V s^{-1}$; **1**: $v = 4 V s^{-1}$; **1c**: $v = 6 V s^{-1}$; **1d**: $v = 80 V s^{-1}$. ^b In V versus Fc⁺/Fc at $v = 0.1 V s^{-1}$. ^c Obtained from the analysis of the variations of the peak potential $E_{p_{1c}}$ and current ratio $I_{p_{1a}}/I_{p_{1c}}$ as a function of the scan rate (Figure 5A and B). ^d Taken from ref 28. ^e Experimentally determined pK_a values in the acetonitrile solution.

Despite the obtained correlation described above between $\Delta E_{1/2}$ and σ_m , the voltammetric behavior for each 4-R-2-nitrophenol (Figures 2–4) suggests changes in the stability of the electrogenerated intermediates during the charge-transfer process I_c . These changes are not directly related to the inductive effect as described by the σ_m parameter; for example, the voltammetric behavior of derivative **1a**, bearing the –OCH₃ substituent ($\sigma_m > 0$), has a similar voltammetric behavior to that of compound **1b** (–CH₃ derivative, $\sigma_m < 0$). Furthermore, the recovery in current for the process associated with the reoxidation of the anion radical electrogenerated from eq 1 (peak I_a) shows differences in terms of the analyzed compounds, as the scan rates required to observe this process are different for each compound. In order to understand how a particular substituent alters the reduction pathway for each compound, it is necessary to study the kinetics of the mechanism related to this voltammetric signal.

From the voltammograms presented above (Figures 2–4), the more noticeable effect observed is the decoupling of the self-protonation pathway (eqs 2–9) at higher scan rates, obtaining quasi-reversible voltammetric responses. In this type of complex schemes, the rate of the global process (eq 10) can be determined by one of the next steps: the rate of self-protonation of the anion radical (k_1^+ , eq 2) and the competition between the transformation of the neutral radical into an anion by a heterogeneous electron transfer (eq 3) or by the rate of disproportionation between the neutral radical and the anion radical (k_{disp1} , eq 3').^{8,28} In the analysis of the responses obtained for systems presenting this competition, the analyzed signals vary only slightly in the region where the EC transition occurs since the presence of the reduction process occurring by eqs 3 or 3' is favored due to the less negative potential value of the electron transfer occurring as eq 3.³⁰ However, the presented scheme appears to be even more complex, as the dehydration step previous to the formation of the nitroso derivative (k_3 , eq 5) or the forthcoming protonation steps during the reduction of the nitroso derivative (k_4^+ , k_5^+ , eqs 7 and 9) could also be rate-determining steps. In the case of eq 6, it is known that the reduction of the nitroso derivative occurs typically at less negative potential values than the reduction of the nitro function.^{31,32} The easier reduction of such an intermediate would therefore act as a driving force (along with the formation of water, which is a very stable molecule) for eq 5 to be shifted to the right of the reaction sequence. However, in the case of the remaining protonation steps (eqs 7 and 9), the basicity of the nitroso anion radical is expected to be a little lower than the one presented for the nitro anion radical, and they could act as rate-determining steps but at longer time scales due to the high requirements in the protonated 2-nitrophenol, which demands that the reaction layer considering these processes would be higher than that during the first half of the sequence (eqs 1–4).

It is interesting to note that the experimental voltammograms suggests that, by recovering the oxidation signal of the anion radical (I_a), there is a time scale in which the first protonation

step (eq 2) is likely to be the rate-determining step (RDS). With the purpose of obtaining an approximate value of such a rate (labeled as k_1^+), the overall mechanism, depicted by eqs 1–9, was simulated employing the program DigiElch version 3.0, considering such a step as the RDS and considering all other rates in the process to be very large (k_2^+ , k_3 , k_4^+ , $k_5^+ = 10^4$). This type of simulation (considering the whole mechanism depicted in eqs 1–9) has not been considered in the literature, although the approximation that the first protonation step is the RDS was employed by Amatore and co-workers⁸ to describe the reactivity of several systems where self-protonation mechanisms are involved. From these simulated voltammograms, the evaluation of the variations of the peak potential $E_{p_{1c}}$ and the current ratio $I_{p_{1a}}/I_{p_{1c}}$ was determined as a function of the kinetic parameter $\lambda = k_1^+ C^* RT / (vF)$, considering a second-order mechanism, which allowed construction of the respective theoretical curves representing the general behavior of the presented mechanism (continuous lines in Figures 5A and 5B). C^* is the bulk concentration of the studied nitrophenols at each plot. The experimental data were correspondingly fitted into each theoretical curve, obtaining estimated values of k_1^+ for each plot, both of them on the same order of magnitude (Table 1). It should be noticed that the experimental variations of the $E_{p_{1c}}$ and the current ratio $I_{p_{1a}}/I_{p_{1c}}$ values present a fairly good fit with the simulated responses (Figure 5), suggesting that, at a given time scale ($-3 < \lambda < 1$), the assumption that the first protonation reaction (eq 2) is the RDS is a good approximation.

The obtained k_1^+ data (Table 1) do not show a linear correlation with the corresponding σ_m value. However, the relationship with the corresponding σ_p value of the given substituent²⁸ (Table 1) leads to a good relationship with the experimental data, obtaining the following linear relationship: $\log k_1^+ = 1.207\sigma_p - 0.227$ ($R^2 = 0.9741$). It should be noticed that a linear correlation appears also upon comparing the experimentally obtained $pK_a^{CH_3CN}$ values of the corresponding phenols in acetonitrile (Table 1) with the less acidic compounds (**1**, **1a**, and **1b**), presenting the lowest effect of the protonation reaction (lower k_1^+ values), while the opposite effect occurs for the most acidic 4-R-2-nitrophenols **1c** and **1d**. This result suggests that, even though the energetics of the reduction process is determined by the inductive effect of the substituent in the 4-position (*meta* with respect of the nitro group, Figure 1), the kinetics of the electrochemical mechanism will be determined by the rate of the first protonation step on which the acidity level of each phenol function is the determining factor associated with the inductive effect of the substituent in the 4-position (*para* with respect of the –OH group, Figure 1). It should be noticed that the obtained k_1^+ values are about 2 orders of magnitude lower than the value reported in DMSO solution.⁸ However, it has been reported that pK_a values of 2-nitrophenol are about 2 orders of magnitude lower in DMSO solution than those in CH₃CN,²¹ which indicates that the protonation reactions in CH₃CN should occur at a lower rate than in the former solvent, which would account for the observed difference.

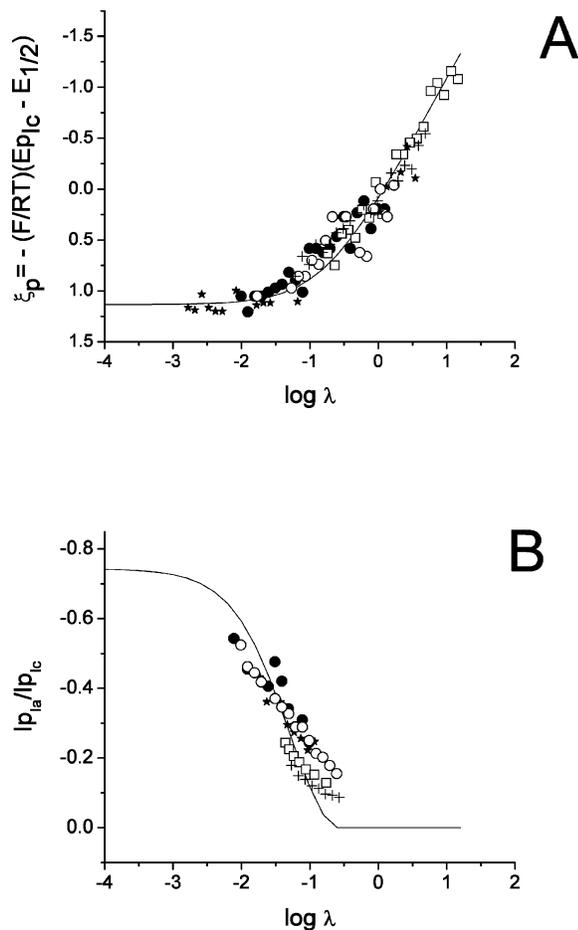


Figure 5. (A) Variation of the peak potential and (B) variation of the current ratio $I_{p_{1c}}/I_{p_{1a}}$ for 2-nitrophenol **1** (★), 4-methoxy-2-nitrophenol **1a** (●), 4-methyl-2-nitrophenol **1b** (○), 3-trifluoro-2-nitrophenol **1c** (+), and 2-hydroxybenzoinitrile **1d** (□) as a function of the kinetic parameter $\lambda = k_1^+ C^* RT / (vF)$. Continuous lines represent the theoretical variations for the estimated voltammetric peak parameters considering the mechanistic sequence depicted in eqs 1–9.

The above-presented results confirm that, despite the complexity involved during the electron- and proton-transfer pathways at potential peak I_c (eqs 1–10), it was possible to analyze the changes in stability of the first electrogenerated anion radical, which is directly influenced by the chemical structure of the studied 4-R-2-nitrophenols. These effects are related to the changes in the protonation rate of the corresponding anion radicals which are generated during the voltammetric experiments. The stability of the anion radicals will be considered further during the spectroelectrochemical ESR study. Yet, in order to complete the analysis of the electrochemical reduction processes for the studied compounds, the analysis of the voltammetric behavior of the second reduction II_c process was performed.

3. Analysis of the Second Reduction Process of 4-R-2-Nitrophenols. Considering the above-presented reaction pathway (eqs 1–9), the reduction process occurring at peak II_c should be related to the reduction of a product of the overall self-protonation sequence (eq 10). The species being reduced at this potential value was demonstrated to be the deprotonated 2-nitrophenolate anion $[\text{O}(\phi\text{-R})\text{NO}_2]^-$, which emerges from each protonation step.³³ This was confirmed by performing experiments of a solution of compound **1** in the presence of an equivalent of a tetraethylammonium hydroxide (Figure 6B) and by reducing the chemically generated salt (tetraethylammonium 2-nitrophenolate, Figure 6C).

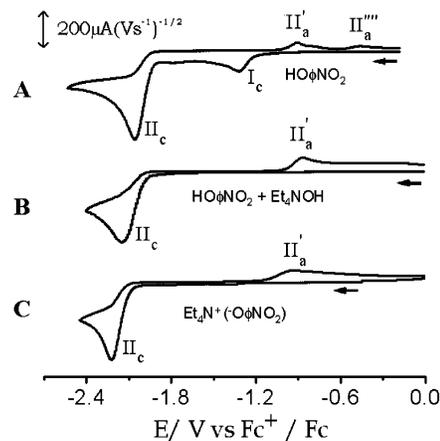
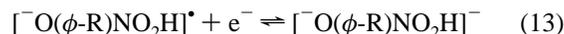
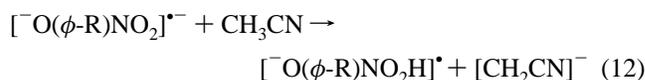
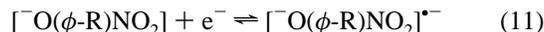
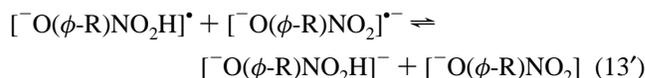


Figure 6. Cyclic voltammograms obtained in $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1 \text{ M Et}_4\text{-NBF}_4$ on a glassy carbon electrode (0.07 cm^2) in the presence of different compounds: (A) 1.0 mM 2-nitrophenol (**1**), (B) 1.0 mM 2-nitrophenol (**1**) with 1 equiv of tetrabutylammonium hydroxide, and (C) 1.0 mM tetraethylammonium 2-nitrophenolate. The potential scan was initiated from -0.2 V versus Fc^+/Fc (OCP) in the negative direction. $\nu = 0.1 \text{ V s}^{-1}$ is shown. Both reduction and oxidation peaks are indicated.

The voltammograms presented in Figure 6B and C show that the corresponding conjugated base of the 2-nitrophenol $[\text{O}(\phi\text{-R})\text{NO}_2]^-$ is reduced at the same potential value as that of peak II_c for the neutral compound **1** (Figure 6A). The same behavior was obtained for derivatives **1a–1d**. It should be mentioned that, to the best of our knowledge, the reduction pathway occurring at this signal has not been described in detail in the literature. Due to the irreversible behavior of signal II_c , the reduction mechanism occurring at this potential value for the studied 4-R-2-nitrophenols could involve a similar pathway as the one presented above for the neutral compound



or



From eq 13 or 13', the reduction pathway can undergo further protonation/reduction steps. However, it is important to note that, in this case, the protonation of the electrogenerated dianion radical $[\text{O}(\phi\text{-R})\text{NO}_2]^{*-}$, eq 11) is promoted by the employed solvent (CH_3CN , eq 12). This proposal arises from the fact that, at potential values near $E_{p_{IIc}}$, the interface is depleted from molecules of the corresponding 4-R-2-nitrophenol $[\text{HO}(\phi\text{-R})\text{NO}_2]$, and the solvent is the only source of protons. For this reason, it was necessary to study the chemical structure of this radical species by a spectroscopic method.

4. Spectroelectrochemical Study of 4-R-2-Nitrophenols. In order to study the stability of the electrogenerated anion radicals of the corresponding 4-R-2-nitrophenols in solution, spectroelectrochemical ESR studies were performed by varying the applied potential in the region of peak I_c .

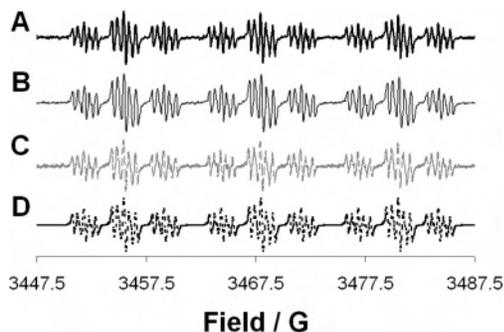


Figure 7. ESR spectra of the chemical species formed by electrochemical reduction of a 2-nitrophenol-type (**1**) molecule at -2.1 V versus Fc^+/Fc in the presence of different experimental conditions: (A) 1 mM solution of **1**, (B) 1 mM solution of **1** + 1 equiv of tetraethylammonium hydroxide, and (C) 1 mM solution of tetraethylammonium 2-nitrophenolate. (D) Simulation of the ESR spectra presented with hyperfine coupling constant values determined experimentally (see Table 2).

At potential values just above peak I_c , no ESR signal was recorded, even though high accumulation times were employed (approx. 10 min). This result was obtained for all of the studied compounds and indicates that the nitro anion radical is not stable in solution. This demonstrates that, on the time scales of the spectroelectrochemical ESR experiments, the anion radical species electrogenerated at peak I_c (eq 1) are not stable enough to afford a spin population high enough to be detectable. However, in previous studies performed in DMF or DMSO as the solvents,^{33,34} the ESR signal proceeding from the nitro anion radical was detected and indicates again that the stability of the anion radical is strongly solvent-dependent, an issue which is not being further considered in this work.

It was reported earlier^{35,36} that the dianion radical species electrogenerated from the one-electron reduction of deprotonated α -hydroxyquinones can be detected by ESR spectroelectrochemical measurements. Therefore, the spectroelectrochemical study was also performed at potential values near the peak II_c . At this region of the applied potential, ESR signals were detected for each compound, which was a surprising result as the peaks II_c show an irreversible behavior (Figures 2–4).

In the case of derivative **1**, the ESR spectrum obtained experimentally at peak II_c is presented in Figure 7A. The same spectral pattern was also obtained for the reduction of the deprotonated compound **1** both in the presence of 1 equiv of tetraethylammonium hydroxide (Figure 7B) and the reduction

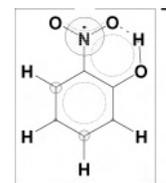


Figure 8. Spin density structure for the anion radical of 2-nitrophenol (**1**) evaluated from theoretical calculations at the B3LYP//6-31G(d,p) level (Table 2).

of the tetraethylammonium salt of 2-nitrophenolate (Figure 7C). This spectral structure was simulated (Figure 7D) employing five spin–proton hyperfine coupling constants (HFCC) and the corresponding HFCC value for the interaction between the unpaired electron and the N atom at position C-2 of the reduced nitro function (see Figure 1); the HFCC values used for the spectrum simulation are reported in Table 2.

The corresponding HFCC values were calculated at the B3LYP//6-31G(d,p) level (Table 2), showing a good correlation with the experimental data and thus confirming the presence of the anion radical structure at the applied potential value. The spin density contours based on the experimentally obtained HFCC values are presented in Figure 8.

The obtained result is interesting (Figure 7) since, at the experimental conditions of the voltammetric peak II_c , the species being reduced lacks a proton of the hydroxyl function at the position C-1 (eq 11) and should present only four HFCC values from proton–electron spin coupling. Therefore, this result indicates that the electrogenerated dianion radical (eq 11) is basic enough in CH_3CN to be protonated by the solvent (eq 12), generating the anion radical structure at more negative potential values than those observed for DMF or DMSO.^{32,33} This was confirmed upon comparison of the corresponding HFCC values at each position with data previously reported in the literature.^{33,34} However, the stability of this species proves to be low because, by switching off the applied potential, the anion radical decay rate is very fast ($t_{1/2} \approx 1$ min). This result implicates that the formation of such species occurs in a transient way in CH_3CN . To our best knowledge, this behavior has not been considered in previous works with 2-nitrophenols. It also shows that the protonation of the electrogenerated dianion radical (eq 12) is a rate-determining step in the sequence associated with the reduction process II_c , in a similar fashion as that which occurred during the analysis of the first reduction process I_c (see above).

TABLE 2: Experimental Hyperfine Coupling Constant Values Obtained from the ESR Spectra of the Radical Species Detected during Spectroelectrochemical ESR Experiments in $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{CH}_3\text{CN}^a$

compound	a_N/G	$a_{\text{H}-3}/\text{G}$	$a_{\text{H}-4}/\text{G}$	$a_{\text{H}-5}/\text{G}$	$a_{\text{H}-6}/\text{G}$	$a\text{-CX}_3/\text{G}$	a_{OH}/G	g
1a	11.98 (9.82)	4.01 (3.78)	NA	3.34 (3.22)	0.65 (0.26)	NA	0.48 (0.78)	2.0046
1b	12.42 (10.09)	3.77 (4.00)	NA	3.54 (3.43)	0.67 (0.03)	1.01 (0.56) ^c	0.47 (0.6)	2.0046
1	12.52 (10.15)	3.69 (3.91)	1.04 (1.45)	3.6 (3.56)	0.65 (0.08)	NA	0.45 (0.80)	2.0044
1c	14.02 (8.80)	2.32 (3.46)	NA	3.43 (4.92)	ND (0.08)	ND	ND (1.00)	2.0044
1d	13.4 (6.19)	2.02 (3.14)	NA	3.88 (5.25)	0.4 (0.16)	NA	ND (1.00)	2.0043
1a^b	11.90 (9.83)	4.01 (3.78)	NA	3.34 (3.22)	0.65 (0.26)	NA	ND	2.0045
1^b	12.39 (10.5)	3.67 (3.91)	1.06 (1.45)	3.66 (3.56)	0.68 (0.08)	NA	ND	2.0046

^a See Figure 1 for position numbering. NA: Not applicable; ND: Not detected. Data in parentheses represent the calculated spin density employing the B3LYP//6-31(d,p) method for an anion radical structure. ^b Data obtained in an $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{CD}_3\text{CN}$ solution. ^c X=H corresponds to a quartet splitting of the signal by the CH_3 group.

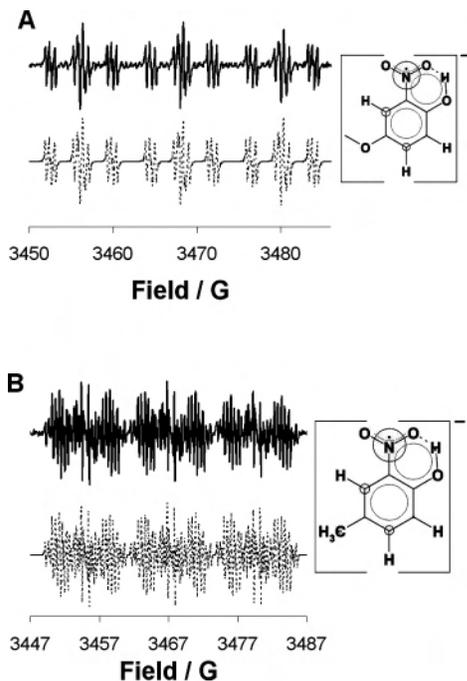


Figure 9. ESR spectra of the electrogenerated radical species, at -2.2 V vs Fc^+/Fc , of 1 mM solutions in an $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ solution of (A) 4- OCH_3 -2-nitrophenol (**1a**) and (B) 4- CH_3 -2-nitrophenol (**1b**). The upper solid line represents the experimental spectrum, while the dotted lower line shows the simulated response.

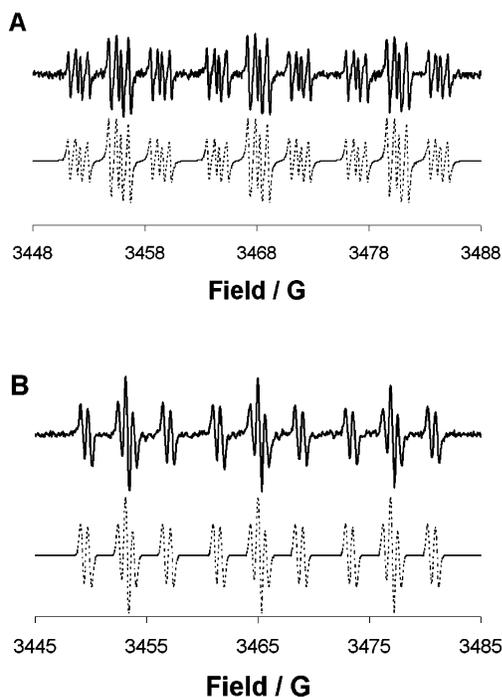


Figure 10. ESR spectra of the electrogenerated radical species, at -2.2 V versus Fc^+/Fc , in an $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{CD}_3\text{CN}$ solution of 1 mM solutions of (A) 2-nitrophenol (**1**) and (B) 4- OCH_3 -2-nitrophenol (**1a**). The upper solid line represents the experimental spectrum, while the dotted lower line shows the simulated response.

For the remaining compounds, different spectral structures were obtained by applying potential values in the region of the voltammetric peak II_c (Figures 9–11). However, the spin-coupling hyperfine structures revealed differences in the chemical nature of the electrogenerated radical. In the case of the $-\text{OCH}_3$ derivative **1a**, an anion radical structure was obtained (Figure 9A), characterized by the presence of four proton-spin

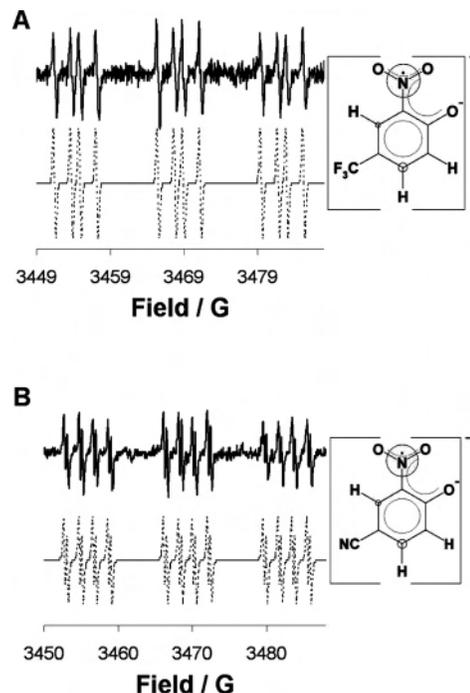


Figure 11. ESR spectra of the electrogenerated radical species, at -2.2 V versus Fc^+/Fc , of 1 mM solutions of (A) 4- CF_3 -nitrophenol (**1c**) and (B) 4- CN -2-nitrophenol (**1d**) in $\text{Et}_4\text{NBF}_4/\text{CH}_3\text{CN}$. The upper solid line represents the experimental spectrum, while the dotted lower line shows the simulated response. The spin density structure evaluated from the analysis of the experimental data is shown in the Figure.

HFCC values, associated with coupling with the proton atoms at positions C-3, C-5, and C-6 and that at the hydroxyl group at C-1, along with the corresponding HFCC for the interaction between the unpaired electron and the N atom at position C-2 (Table 2). The electrogenerated radical species from the $-\text{CH}_3$ -substituted 2-nitrophenol **1b** shows a spectral pattern upon reduction at peak II_c , consisting of six HFCC values (Figure 9B, Table 2), one of them appearing as a quartet signal related to the coupling with the hydrogen atoms at the $-\text{CH}_3$ group, another with the N atom at position C-2 (of the reduced nitro group), and the rest associated with coupling with the protons at positions C-3, C-5, and C-6 and with the H atom of the hydroxyl function at C-1. The presented patterns show that, as in the case of **1**, for both compounds **1a** and **1b**, the dianion radical electrogenerated at these potential values protonates readily to form the corresponding anion radical. Once again, the calculated HFCC values at the B3LYP//6-31G(d,p) level for these anion radical structures (Table 2) are fairly related to the experimentally obtained data and therefore confirm the presence of these species.

The effect of the solvent protonation proposed above was confirmed by obtaining the corresponding ESR spectra of derivatives **1** and **1a** in CD_3CN (Figure 10A and B). The choice of the latter derivative was justified as it lacks the presence of the CH_3 group, which can generate a more complicated spectral pattern. The obtained spectra of both radical structures lack one HFCC value, in comparison with the spectra obtained in CH_3CN (Figures 7A and 9A, Table 2). These missing HFCC values are associated with the lowest values for the corresponding anion radical structures, related to the coupling of the unpaired electron and the hydroxyl function at C-1.

In the case of the compounds **1c** and **1d**, which bear the electron-withdrawing substituents $-\text{CF}_3$ and $-\text{CN}$, respectively, the obtained spectral patterns revealed a different nature in the electrogenerated anion radical structure (Figure 11A and B). In

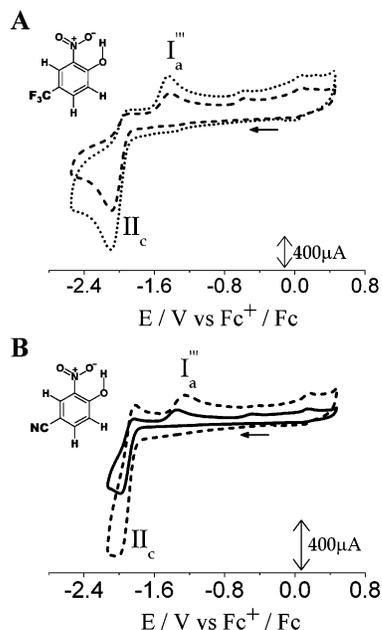


Figure 12. Cyclic voltammograms obtained in $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1 \text{ M Et}_4\text{-NBF}_4$ on a glassy carbon electrode (0.07 cm^2) in the presence of (A) a 2.0 mM solution of 4- CF_3 -nitrophenol (**1c**) + 2 equiv of tetraethylammonium hydroxide and (B) a 2.0 mM solution of 4-CN-2-nitrophenol (**1d**) with 2 equiv of tetraethylammonium hydroxide. The potential scan was initiated from -0.2 V versus Fc^+/Fc (OCP) in the negative direction. The voltammetric responses were obtained at different scan potential rates, ν : 1 V s^{-1} (—), 5 V s^{-1} (---), and 10 V s^{-1} (· · ·).

the case of the $-\text{CF}_3$ -substituted 2-nitrophenol (**1c**), the ESR spectrum (Figure 10A) only showed the presence of two HFCC values, associated with coupling between the unpaired electron spin and protons at positions C-3 and C-5 and the corresponding HFCC value associated to coupling with the N atom at C-2 (Table 2). It is interesting to note that the spectral structure did not show hyperfine coupling between the unpaired electron spin and the F atoms, which indicates that the spin density is not high at the site near the $-\text{CF}_3$ substituent. For compound **1d**, the spectral structure indicates the presence of three HFCC values associated with coupling between the unpaired electron and the proton atoms at positions C-3, C-5, and C-6 in the chemical structure of the radical species and one HFCC value with the N atom at position C-2 (Figure 10B, Table 2).

The lack of ESR signals suggests that the structure being detected corresponds to a dianion radical species. This result was confirmed by calculating the HFCC values for each position of the molecule employing the B3LYP//6-31G(d,p) method, which leads to HFCC values associated with coupling between the unpaired electron and the N-2 atom lower than the experimental data (Table 2). This indicates that the spin density in the experimental case is higher than the one predicted by the employed method, thus revealing the presence of a species bearing a more negative charge, consistent with a dianion radical structure. It should be noticed that a quasi-reversible behavior for the reduction signal II_c was obtained only for the $-\text{CN}$ derivative (**1d**, Figure 12) at scan rates higher than 5 V s^{-1} , which supports the formation of a stable radical dianion structure. Surprisingly, in the case of the $-\text{CF}_3$ compound, a partial reversibility pattern was not found in scan rates up to 10 V s^{-1} . However, the ESR results obtained for this compound (Figure 11) proved to be consistent with the formation of a dianion radical species.

The presented results indicate that the presence of the groups $-\text{OCH}_3$ and $-\text{CH}_3$ increases the basicity of the electrogenerated

dianion radical structure in front of the acidity of acetonitrile (eq 11) and that the detected intermediate is the protonated species generated during eq 12. This structure can be stabilized by the formation of an intramolecular hydrogen bond, as has been suggested during the study of the anion radical of 2-nitrophenol **1**.^{8,32}

On the other hand, the presence of the $-\text{CN}$ and $-\text{CF}_3$ groups at position C-4 diminishes the basicity of the dianion radical enough to avoid its protonation and confirms that the radical structures obtained during the electrochemical reduction of the studied 4-R-2-nitrophenol derivatives proceed through the formation of a dianion radical. Therefore, the substituents $-\text{OCH}_3$ and $-\text{CH}_3$ act as electron-donating groups, while $-\text{CF}_3$ and $-\text{CN}$ behave as electron-withdrawing functions in front of the electrogenerated dianion radical structure, in a similar fashion as the behavior presented during the analysis of the reactivity of the first electrogenerated anion radicals (see section 2).

These “pure inductive” effects show an interesting result in terms of the HFCC values of the N atom at position C-2 (a_{N} , Table 2), which indicates an increase of the spin density at that position by increasing the electron-withdrawing character of the substituent (except for the $-\text{CN}$ -substituted compound; see below), considering the validity of the McConnell relationship.^{37,38}

$$a_{\text{H}} = Q\rho \quad (14)$$

This effect occurs even though two different types of radical species are being electrogenerated for electron-donating (anion radicals) and electron-withdrawing substituted 2-nitrophenols (dianion radicals). This result is exactly opposed to the case of the anion radicals electrogenerated from substituted nitrobenzenes³⁹ and implies that changes in the chemical nature of the electrogenerated anion radical are reflected in the variations of the experimental spin density of the N atom at position C-2 for different kinds of electrogenerated species. However, the pure inductive effect of the substituent can be indeed detected in the case of the HFCC values at position H-3 (between the reduced nitro function and the substituent), where it follows the expected relationship.

Another interesting result is related to the spin density at the site C-6 ($a_{\text{H}-6}$, Table 2). This site shows that, in the case of the dianion radical of **1c** ($-\text{CF}_3$ substituent), this position has a very low value of spin density, as a HFCC value is not experimentally detected. However, this position shows a HFCC value in the case of the $-\text{CN}$ -substituted radical species ($a_{\text{H}-6}$, Table 2). It should be noticed that the HFCC value of the N atom (a_{N} , Table 2) in the latter case is lower than that in the case of the $-\text{CF}_3$ -substituted compound, which suggests that the $-\text{CN}$ substituent has a certain resonant character, which lowers the spin density at N-2 and distributes the spin density in the radical species more effectively than $-\text{CF}_3$.

Conclusions

A voltammetric and spectroelectrochemical ESR study of the reduction processes of five substituted 4-R-2-nitrophenols ($\text{R} = -\text{H}, -\text{OCH}_3, -\text{CH}_3, -\text{CN}, \text{ and } -\text{CF}_3$) in acetonitrile was performed. In the potential range here considered (-0.2 to $-2.5 \text{ V vs Fc}^+/\text{Fc}$), two reduction signals (I_c and II_c) were detected; the first one was associated with the formation of the corresponding hydroxylamine via a self-protonation mechanism. The voltammetric analysis at the first reduction signal showed that there are differences in the reduction pathway for each substituted 4-R-2-nitrophenol, being the $E_{1/2}$ values determined

by the inductive effect of the substituent in the *meta* position with respect of the nitro group leading to a linear Hammett-Zuman relationship $\Delta E_{1/2} = 0.405\sigma_m - 0.003$ ($R^2 = 0.9822$), while the electron-transfer kinetics was determined by the rate of the protonation (k_1^+) of the electrogenerated anion radical, directly related to the influence of the substituent in the *para* position with respect to the $-\text{OH}$ moiety, $\log k_1^+ = 1.207\sigma_p - 0.227$ ($R^2 = 0.9741$). However, at potential values near the first reduction peak, no ESR signal was recorded, indicating the instability of the radical species in solution. Nevertheless, an intense ESR spectra generated at the second reduction peak was detected for all compounds, indicating the mono-electronic reduction of the corresponding deprotonated 4-R-2-nitrophenols. The spin-coupling hyperfine structures revealed differences in the chemical nature of the electrogenerated radical; meanwhile, the $-\text{CF}_3$ and $-\text{CN}$ substituents induced the formation of a dianion radical structure, and the $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, and $-\text{OCH}_3$ substituents provoked the formation of an anion radical structure due to the protonation by acetonitrile molecules of the initially electrogenerated dianion radical. This behavior was confirmed by analyzing the ESR spectra in deuterated acetonitrile and by performing quantum chemical calculations of the spin densities at each site of the electrogenerated anionic radicals.

Acknowledgment. The authors thank Dr. A. Solano-Peralta (USAI-UNAM) for his technical assistance with the ESR experiments. M.A.M. thanks CONACyT-Mexico for financial support of this work through Project 40702-Q. J.A.M.M. thanks DGEP-UNAM-Mexico for the scholarship granted. C.F. thanks CONACyT-Mexico for financial support for a postdoctoral stance within the program "Apoyos para la Formación de Doctores en Ciencias" and to "Sistema Nacional de Investigadores".

References and Notes

- (1) Abreu, F. C.; Tonholo, J.; Bottecchia, O.; Zani, C. L.; Goulart, M. O. F. *J. Electroanal. Chem.* **1999**, *462*, 195.
- (2) Li, Q. X.; Zhao, J. M. S.; Gee, S. J.; Kurth, M. J.; Seiber, J. N.; Hammock, B. D. *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 1885.
- (3) Chopineaux-Courtois, V.; Reymond, F.; Boucharde, G.; Carrupt, P. A.; Testa, B.; Girault, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1743.
- (4) Nivinskas, H.; Koder, R. L.; Anusevičius, I.; Šarlauskas, J.; Miller, A. F.; Eėnas, N. *Acta Biochim. Pol.* **2000**, *47*, 941.
- (5) She, Z.; Gao, M.; Jin, Ch.; Chen, Y.; Yu, J. *Process Biochem.* **2005**, *40*, 3017.
- (6) Blanchard-Fillion, B.; Prou, D.; Polydoro, M.; Spielberg, D.; Tsika, E.; Wang, Z.; Hazen, S. L.; Koval, M.; Przedborski, S.; Ischiropoulos, H. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 6124.

- (7) Özkan, S. A.; Özkan, Y.; Sentürk, K. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1998**, *17*, 299.
- (8) Amatore, C.; Capobianco, G.; Farnia, G.; Sandoná, G.; Saveant, J. M.; Severin, M. G.; Vianello, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1815.
- (9) Piette, L. H.; Ludwig, P.; Adams, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4212.
- (10) Bautista-Martínez, J. A.; González, I.; Aguilar-Martínez, M. *J. Electroanal. Chem.* **2004**, *573*, 289.
- (11) Aguilar-Martínez, M.; Bautista-Martínez, J. A.; Macias-Ruvalcaba, N. A.; González, I.; Tovar, E.; Martín del Alizal, T.; Collera, O.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8349.
- (12) Bautista-Martínez, J. A.; González, I.; Aguilar-Martínez, M. *Electrochim. Acta* **2004**, *49*, 3403.
- (13) Bontá, M.; Chauviere, G.; Périé, J.; Núñez-Vergara, L. J.; Squella, J. A. *Electrochim. Acta* **2002**, *47*, 4045.
- (14) Hromadová, M.; Mořkovská, P.; Pospíšil, L.; Giannarelli, S. *J. Electroanal. Chem.* **2005**, *582*, 156.
- (15) de Paula, F. S.; Sales, E. M.; Vallaro, M.; Frutero, R.; Goulart, M. O. F. *J. Electroanal. Chem.* **2005**, *579*, 33.
- (16) Kraiya, Ch.; Singh, P.; Evans, D. H. *J. Electroanal. Chem.* **2004**, *563*, 203.
- (17) Roe, D. K. Overcoming Solution Resistance with Stability and Grace in Potentiostatic Circuits. In *Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry*; Kissinger, P. T., Heineman, W. R., Eds.; Marcel Dekker, Inc: New York, 1996.
- (18) He, P.; Faulkner, L. R. *Anal. Chem.* **1986**, *58*, 517.
- (19) Gritzner, G.; Küta, J. *Pure Appl. Chem.* **1984**, *4*, 462.
- (20) Kolthoff, I. M.; Chantooni, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4428.
- (21) Izutsu, K. *Acid-Base Dissociation Constants in Dipolar Aprotic Solvents*; Blackwell Scientific Publications: Oxford, U.K., 1990.
- (22) Head, J. D.; Zerner, M. C. *Chem. Phys. Lett.* **1985**, *122*, 264.
- (23) Head, J. D.; Zerner, M. C. *Chem. Phys. Lett.* **1986**, *131*, 359.
- (24) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257.
- (25) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- (26) Wertz, J. E.; Bolton, J. R. *Electron Spin Resonance*, 1st ed.; Chapman and Hall: New York, 1972.
- (27) Savéant, J. M. *Elements of Molecular and Biomolecular Electrochemistry*; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, 2006.
- (28) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 185.
- (29) Zuman, P. *Substituent Effects in Organic Polarography*; Plenum Press: New York, 1967.
- (30) Amatore, C.; Savéant, J. M. *J. Electroanal. Chem.* **1977**, *85*, 27.
- (31) Fialho-Oliveira, M. C. *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 1829.
- (32) Silvester, D. S.; Wain, A. J.; Aldous, L.; Hardacre, C.; Compton, R. G. *J. Electroanal. Chem.* **2006**, *596*, 131.
- (33) Farnia, G.; da Silva, A. R.; Vianello, E. *J. Electroanal. Chem.* **1974**, *57*, 191.
- (34) Nordio, P. L.; Pavan, M. V.; Corvaja, C. *Trans. Faraday Soc.* **1964**, *60*, 1985.
- (35) Frontana, C.; Frontana-Urbe, B. A.; González, I. *J. Electroanal. Chem.* **2004**, *573*, 307.
- (36) Frontana, C.; González, I. *J. Electroanal. Chem.* **2007**, *603*, 155.
- (37) McConnell, H. M. *J. Chem. Phys.* **1956**, *24*, 756.
- (38) McConnell, H. M.; Chesnut, D. B. *J. Chem. Phys.* **1958**, *28*, 107.
- (39) Maki, A. H.; Geske, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1852.