

Derivados de sales de arildiazonio

Miguel Morales Toyo

Facultad de Ciencias y Humanidades, Escuela de Educación, Universidad Central del Este (UCE), Avenida Francisco Alberto Caamaño Deñó, San Pedro de Macorís, República Dominicana. Laboratorio de Electrónica Molecular (LEM), Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias, La Universidad del Zulia, Ap. 526, Grano de Oro, Módulo No. 2, Maracaibo, Estado Zulia, República Bolivariana de Venezuela.

Recibido:

Recibido en: 07/10/2019

| Aceptado:

Aceptado en: 11/03/2020

Contacto: Miguel Morales Toyo - mamorales@uce.edu.do

Resumen

Las sales de arildiazonio son compuestos altamente reactivos que pueden obtenerse a través de diferentes metodologías, estas sales han sido ampliamente utilizadas como intermediarios claves para la preparación de muchos compuestos de importancia industrial y farmacéutica, un ejemplo de ello, elresveratrol. En este sentido presentaremos una breve descripción de diferentes técnicas y tipos de reacciones para la obtención de sales de arildiazonio como intermediarios para la síntesis de diversos derivados.

Palabras clave: Derivados, sales de arildiazonio, reacciones, síntesis.

Derivatives of Aryldiazonium salts

Summary

Aryldiazonium salts are highly reactive compounds that can be obtained through different methodologies, these salts have been widely used as key intermediates for the preparation of many compounds of industrial and pharmaceutical importance, as is the case of resveratrol. In this sense, we will present a brief description of different techniques and reaction types for obtaining aryldiazonium salts as intermediates for the synthesis of several derivatives.

Keywords: Derivatives, aryldiazonium salts, reactions, synthesis.

Introducción

Cuando una amina primaria aromática es tratada con ácido nitroso en una solución fría se obtiene un compuesto intermediario inestable denominado sal de arildiazonio (ArN_2^+), esta clase de intermediario ha sido utilizada principalmente para la síntesis de colorantes o azo compuestos [1]. Sin embargo, sus aplicaciones se han extendido como sustratos o intermediarios para diferentes reacciones que van desde sus reducciones hasta acoplamientos cruzados, y más recientemente se han empleado para la modificación de superficies de biopolímeros, nanomateriales, resinas, así como para la obtención de nuevos materiales y su aplicación como sensores por citar algunos ejemplos.[2–4,5] A continuación describiremos la preparación de sales de arildiazonio, así como los métodos empleados en las que dichas sales han sido utilizadas como intermediarios de síntesis.

Métodos de preparación de sales de arildiazonio

El método más común para la preparación de sales de diazonio es la generación *in situ* de ácido nitroso, HNO_2 , que se obtiene al hacer reaccionar una amina clorhidrato con NaNO_2 (**1**) en medio acuoso y a bajas temperaturas (alrededor de los 0°C); para el caso en que las sales de arildiazonio presentan baja solubilidad en medio acuoso, estas pueden prepararse con ácido nitrosilsulfúrico (HSO_4NO)(2), este último se obtiene al mezclar H_2SO_4 con NaNO_2 el procedimiento se lleva a cabo con previa disolución de la amina en H_2SO_4 y posterior adición de NaNO_2 . [1, 2, 6–8] Las sales de arildiazonio también pueden prepararse bajo la forma de tetrafluoroboratos (**3**), empleando BF_3 , OEt_2 y *tert*-BuONO, por citar algunos ejemplos.[3]

fig1

Figura 1: Síntesis de sales de diazonio.

Reducción

Las sales de arildiazonio pueden reducirse en presencia de $\text{H}_2\text{SO}_3(\text{ac})$ o Na_2SO_3 para generar las correspondientes sulfonas (**4**), que posteriormente son hidrolizadas con HCl concentrado y así obtener los respectivos clorhidratos de fenilhidracina (**5**). El H_2SO_3 es generado *in situ* cuando se satura agua a $0-5^\circ\text{C}$ con SO_2 . [6, 7].

fig1

Figura 2: Reducción de sales de diazonio para la obtención de derivados de fenilhidracina clorhidrato.

Nuestro grupo de investigación está particularmente interesado en la obtención de derivados de clorhidratos de fenilhidracina para ser empleados como intermediarios en la síntesis de derivados de fenilhidrazonas, compuestos que presentan un amplio espectro de actividades biológicas.[9–12]

Sustitución Nucleofílica

Ambrose y col. utilizaron como intermediario de reacción a la sal de diazonio de *p*-aminofenil- β -D-galactopiranososa empleando ácido trifluoroacético para generar el ácido nitroso (**6**). Posteriormente llevaron a cabo la sustitución nucleofílica del grupo azo por una azida, utilizando NaN_3 como agente nucleofílico a temperatura ambiente, el *p*-azidofenil- β -D-galactopiranososa (**7**) se obtuvo con un rendimiento del 77 %. [13, 14]

fig3

Figura 3: *Reacción de sustitución nucleofílica de un grupo azo.*

Arilación de Meerwein

Karminski-Zamola y col., sintetizaron una serie de derivados de arilfuranos y ariltiofenos (**8**) a través del acoplamiento de la sal del p-carboxi arenodiazonio (**9**) y sustratos de furano y tiofeno (**10**) en presencia de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Todo esto para ser empleados como intermediarios para la obtención de derivados de tipo bis-Benzotiazolil [15].

fig4

Figura 4: *Síntesis de derivados de arilfuranos y ariltiofenos.*

Acoplamientos

Darwish y col., encontraron que al acoplar la base nitrogenada 2-(bencilsulfanil)-7H-purin-6-ona (**11**) con diferentes sales de arildiazonio se obtienen compuestos 8-arilhidrazono con rendimientos moderados (30-65%) y en forma de tautómeros, también determinaron espectroscópicamente que los isómero arilhidrazona (**12**) son las especies que predomina frente a los azo (**13**) en dichos equilibrios tautoméricos [16].

fig5

Figura 5: *Acoplamientos de sales de arildiazonio con bases nitrogenadas.*

Acoplamientos con metilenos activos

Los azo compuestos son colorantes sintéticos de mucha importancia, sin embargo esta clase de compuesto son considerados potenciales carcinógenos. Por otro lado, los colorantes hidrazona son considerados no mutagénicos y no genotóxicos, en este sentido Rollas y col., reportaron el acoplamiento del N-(2,4-dimetilfenil)-3-oxobutamida (**14**) que posee un grupo metileno activo con diferentes sales de diazonio en presencia de acetato de sodio.[17–19]

fig6

Figura 6: *Acoplamientos de sales de arildiazonio con metilenos activos.*

Arilación de Heck-Matsuda

Correira y col., llevaron a cabo la síntesis regio y estereoselectiva del trans-3,5-dimetoxi-4'-acetoxi-estilbeno (**15**) evidencia del isómero cis como intermediario para la síntesis del agente anticáncer resveratrol en alto rendimiento, al acoplar 3,4-dimetoxibencenodiazonio tetrafluoroborato (**16**) con el 4-acetoxi-estireno (**17**), catalizada con un 4 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en atmosfera de CO [20, 21].

fig7

Figura 7: *Síntesis de trans-estilbenos.*

Arilación Reductiva

Esta es una modificación de la reacción de Arilación de Meerwein en el que no se requieren metales de transición para el proceso de Arilación y reducción para la obtención de α -arilacetonas (**18**) utilizando sales de tetrafluoroborato de diazonio (**19**) y acetato de isoprenilo. Esta clase de compuestos pueden obtenerse a

gran escala, en buenos rendimientos y empleando reactivos de bajo costo y de baja toxicidad [22].

fig8

Figura 8: Síntesis de α -arilacetonas por arilación reductiva de sales de arildiazonio.

Conclusiones

La presencia del grupo *díazo* en las sales de arildiazonio los hace sensibles a los reactivos nucleófilos, reaccionando con ellos generalmente de manera fácil debido a su alta reactividad. Esta propiedad útil implica que las sales de arildiazonio son valiosas como "componentes básicos" en la síntesis de una amplia gama de compuestos, tales como colorantes y fármacos con propiedades biológicas como el anticancerígeno. Por lo tanto, la síntesis de nuevos derivados de sales de arildiazonio es muy necesaria y puede traer el descubrimiento de nuevas sustancias con propiedades interesantes.

Referencias:

1. Tuuttila T, Lipsonen J, Huuskonen J, and Rissanen K. (2009) Chiral donor- π -acceptor azobenzene dyes. *Dye Pigment* 80: 34–40 DOI: 10.1016/j.dyepig.2008.04.007.
2. Roglans A, Pla-Quintana A, and Moreno-Mañas M. (2006) Diazonium salts as substrates in palladium-catalyzed cross-coupling reactions. *Chemical Reviews* 106: 4622–4643 DOI: 10.1021/cr0509861.
3. Schroen M, and Bräse S. (2005) Polymer-bound diazonium salts for the synthesis of diazoacetic esters. *Tetrahedron* 61: 12186–12192 DOI: 10.1016/j.tet.2005.09.145.
4. Radulescu MC, Chira A, Radulescu M, Bucur B, Bucur MP, and Radu GL. (2010) Determination of silver(I) by differential pulse voltammetry using a glassy carbon electrode modified with synthesized N-(2-aminoethyl)-4,4'-bipyridine. *Sensors* 10: 11340–11351 DOI: 10.3390/s101211340.
5. Mahouche-Chergui S, Gam-Derouich S, Mangeney C, and Chehimi MM. (2011) Aryl diazonium salts: a new class of coupling agents for bonding polymers, biomacromolecules and nanoparticles to surfaces. *Chemical Society Reviews* 40: 4143 DOI: 10.1039/c0cs00179a.
6. Stephenson E. (1949) Indazole. *Organic Synthesis* 29: 54 DOI: 10.15227/orgsyn.029.0054.
7. Coleman G. (1922) Phenylhydrazine. *Organic Syntheses* 2: 71 DOI: 10.15227/orgsyn.002.0071.
8. Naik SJ, and Halkar UP. (2005) Synthesis and application of novel 4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole based azo disperse dyes. *Arkivoc* 2005: 141–149 DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0006.d12>.
9. Restrepo J, Glidewell C, Cubillán N, Alvarado Y, Dege N, and Morales-Toyo M. (2019) Synthesis, crystal structure, and non-covalent interactions in ethyl 4-hydrazinobenzoate hydrochloride. *Journal of Molecular Structure* 1177: 363–370 DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.09.056.
10. Morales-Toyo M, Cubillán N, Glidewell C, Seijas L, Boscan-Meleán K, and Restrepo J. (2019) Synthesis, crystal structure, and non-covalent interactions in 4-hydrazinobenzoic acid hydrochloride. *Journal of Molecular Structure* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127154>.
11. Morales-Toyo M, Alvarado YJ, Restrepo J, Seijas L, Atencio R, and Bruno-Colmenarez J. (2013) Synthesis, Crystal Structure Analysis, Small Cluster Geometries and Energy Study of (E)-Ethyl-4-(2-(thiophen-2-ylmethylene)hydrazinyl)benzoate. *Journal Chemical Crystallography* 43: 544–549 DOI: 10.1007/s10870-013-0455-5.
12. Morales-Toyo M, Glidewell C, Bruno-Colmenares J, Cubillán N, Sánchez-Collis R, Alvarado Y, et al. (2019) Synthesis of (E)-Ethyl-4-(2-(furan-2-ylmethylene)hydrazinyl)benzoate, crystal structure, and studies of its interactions with human serum albumin by spectroscopic fluorescence and molecular docking methods. *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 216: 375–384 DOI: 10.1016/j.saa.2019.03.028.
13. Ambroise Y, Mioskowski C, Leblanc G, and Rousseau B. (2000) Syntheses and properties of photoactivatable sugar derivatives designed to probe the sugar-binding site of melibiose permease. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* 10: 1125–1127 DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00180-3.
14. Teimouri A, Chermahini AN, and Emami M. (2008) Synthesis, spectroscopic characterization and DFT calculations on. 2008: 172–187 DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.c19>.
15. Racanè L, Tralić-Kulenović V, Boykin DW, and Karminski-Zamola G. (2003) Synthesis of new cyano-substituted bis-benzothiazolyl arylfurans and arylthiophenes. *Molecules* 8: 342–349 DOI: 10.3390/80300342.
16. Darwish ES, Mosselhi MA, Altalbawy FM, and Saad HA. (2011) Synthesis, acidity constants and tautomeric structure of the diazonium coupling products of 2-(benzylsulfanyl)-7H-purin-6-one in its ground and excited states. *Molecules* 16: 8788–8802 DOI: 10.3390/molecules16108788.
17. Ça M, Rollas S, Küçükgülzel G, and Koçyi B. (2008) Synthesis and structure elucidation of hydrazones derived from N - (2 , 4-dimethylphenyl) -3-oxobutanamide. *Arkivoc* 2008: 188–194 DOI:

<http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.c20>.

18. **Rollas S, and Küçükgülzel ?G.** (2007) Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules* 12: 1910–1939 DOI: 10.3390/12081910.

19. **Mohamed A. Saleh, Mohamed F. Abdel-Megeed, Mohamed A. Abdo A-BMS.** (2003) *Molecules* 2003 , 8 , 363–373. 8: 363–373 DOI: 10.3390/80400363.

20. **Moro AV, Cardoso FSP, and Correia CRD.** (2008) Heck arylation of styrenes with arenediazonium salts: short, efficient, and stereoselective synthesis of resveratrol, DMU-212, and analogues. *Tetrahedron Letters*. 49: 5668–5671 DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.07.087.

21. **Taylor JG, and Correia CRD.** (2011) Stereoselective Synthesis of Unsymmetrical α,β -Diarylacrylates by a Heck-Matsuda Reaction: Versatile Building Blocks for Asymmetric Synthesis of α,β -Diphenylpropanoates, 3-Aryl-indole, and 4-Aryl-3,4-dihydro-quinolin-2-one and Formal Synthesis of (-)-Inda. *Journal of Organic Chemistry* 76: 857–869 DOI: 10.1021/jo102134v.

22. **Molinaro C, Mowat J, Gosselin F, O'Shea PD, Marcoux J-F, Angelaud R, et al.** (2007) A practical synthesis of alpha-aryl methyl ketones via a transition-metal-free Meerwein arylation. *Journal of Organic Chemistry* 72: 1856–1858 DOI: 10.1021/jo062483g.

Química Viva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista Química Viva

Volumen 19, Número 2, Agosto de 2020

ID artículo: E0167

DOI: no disponible

[Versión online](#)