

ESPECTROSCOPÍA Y TEORÍA DE LA REGIOQUÍMICA EN LA NITRACIÓN DE LAS BENZOPIRIDINAS

Francisco Sánchez-Viesca y Martha Berros

Facultad de Química, División de Estudios de Posgrado, UNAM. Ciudad Universitaria, C.P. 04510, México, D.F. E-mail: franviesca@correo.unam.mx

RESUMEN

En la presente comunicación se da una explicación teórica de la regioquímica observada en la nitración de las benzopiridinas, así como de los rendimientos relativos de los productos obtenidos. Se hizo una revisión de los métodos de preparación y de la espectroscopía de los compuestos estudiados. Un estudio cuidadoso de los espectros de RMN de ^1H reveló la existencia en estos nitro compuestos de puentes de hidrógeno, del tipo C-H---O-N=O, localizándose el átomo de hidrógeno en la posición *peri* al grupo nitro. La presencia de estas ligaduras secundarias explica los corrimientos a campo bajo observados en las señales de dichos protones. Se determinaron los espectros de masas de la 5-nitro- y de la 8-nitroquinolina y se proponen los mecanismos de fragmentación de las rupturas típicas.

Palabras Clave: Espectrometría de masas, nitroquinolinas, nitroisoquinolinas, puentes de hidrógeno, resonancia magnética nuclear.

ABSTRACT

In this communication we provide a theoretical explanation to the regiochemistry in the nitration of the benzopyridines as well as to the relative yields of the obtained products.

A review of the preparation procedures of the compounds under study is given, as well as the related spectroscopy. A careful study of ^1H NMR spectra revealed the existence of hydrogen bonds in these compounds. They are of the type C-H---O-N=O, the hydrogen being at *peri* position to the nitro group. The existence of these bonds explains the down-field shifts observed in the signals of the involved protons.

The mass spectra of 5-nitro- and 8-nitroquinoline were determined. The fragmentation mechanisms of the typical ruptures are advanced.

Key Words: Hydrogen bonds, mass spectrometry, nitroquinolines, nitroisoquinolines, nuclear magnetic resonance.

INTRODUCCIÓN

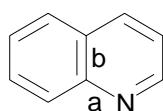
La nomenclatura sistemática de las benzopiridinas se basa en el modo en que se encuentran fusionados los anillos bencénico y pirídínico, es decir, tomando en cuenta el lado del anillo pirídínico que interviene en la fusión. Los lados se designan empleando las letras a, b, c, d, etc., a partir del átomo de nitrógeno. De esta manera se tiene la benzo[b]piridina, o quinolina, I, y la benzo[c]piridina, o isoquinolina, II.

Las comunicaciones sobre la nitración de estos compuestos han sido señaladas en varias ocasiones¹⁻⁸. El método usual de

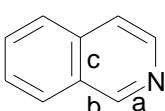
nitrar las benzopiridinas es utilizar mezcla sulfonítrica (*mixed acid*), aun cuando en realidad se utiliza primero uno de los ácidos. Dependiendo de esto, se forma primero el sulfato o el nitrato correspondiente, según el ácido que se use primero. La reacción se lleva a cabo, tanto en la quinolina como en la isoquinolina, en el anillo carbocíclico, en las posiciones α del benceno,⁹ es decir en 5 y 8, y no en las β (6 y 7). En el caso de la quinolina, se tienen cantidades casi iguales de 5-nitro- y 8-nitroquinolina (III y IV). A 0°C los porcentajes son 52.3% y 47.7%, respectivamente³.

La nitración de la isoquinolina también ocurre en las posiciones 5 y 8, pero la proporción de 5-nitroisoquinolina (V) respecto a la 8-nitroisoquinolina (VI) es de 9 a 1, a 0°C^[3]. La variación de la

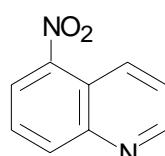
Nota: Artículo recibido el 23 de febrero de 2006 y aceptado el 18 de mayo de 2006.



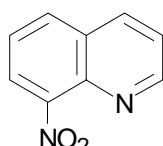
I



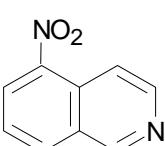
II



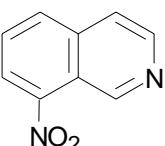
III



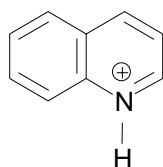
IV



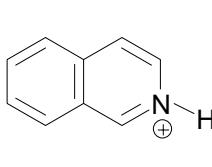
V



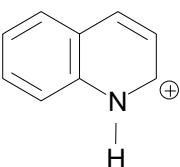
VI



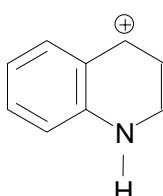
VII



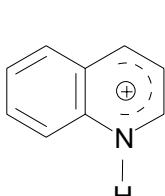
VIII



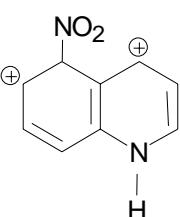
IX



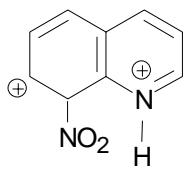
X



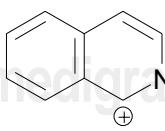
XI



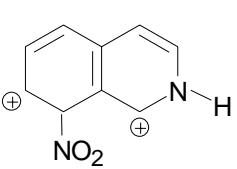
XII



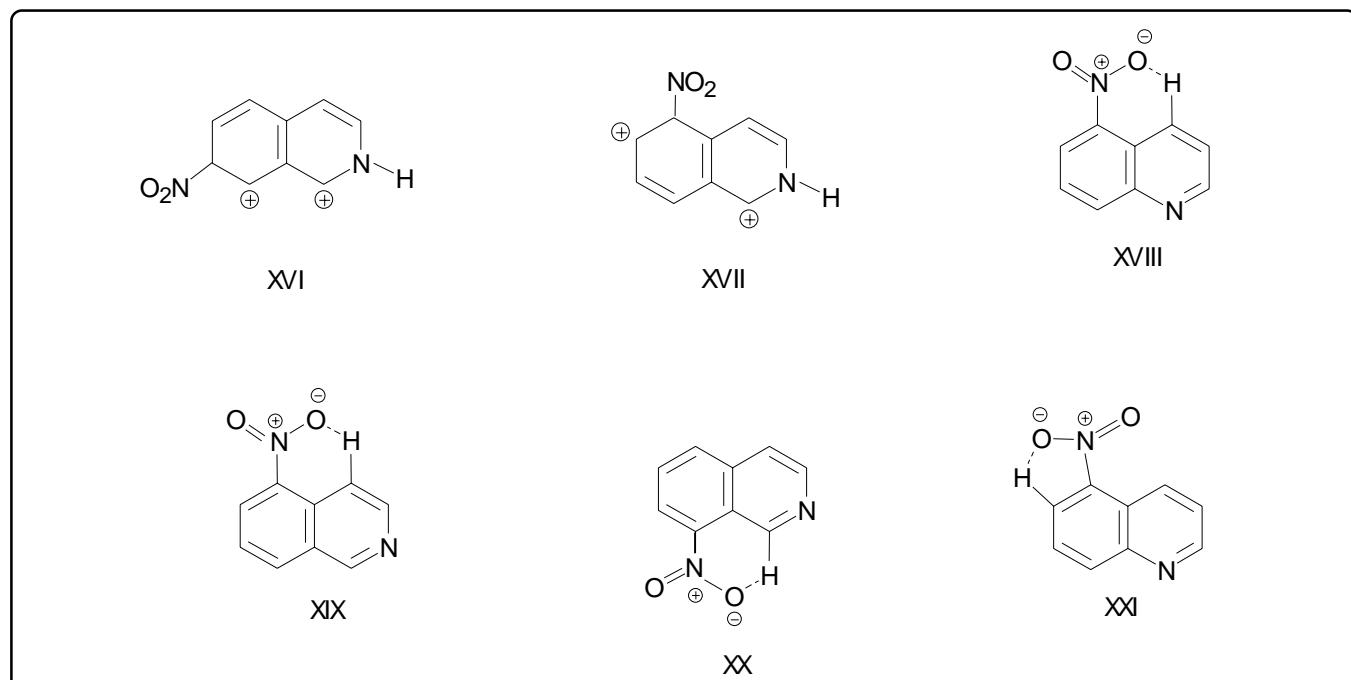
XIII



XIV



XV



temperatura de reacción hace variar el porcentaje de los productos antes mencionados, siendo éstos de 90.4% de 5-nitroisoquinolina y 9.6% de 8-nitroisoquinolina cuando la reacción se efectúa a 0°C, pero de 84.8% y 15.2%, respectivamente, cuando la reacción se lleva a cabo a 100°C^[4].

No solamente la temperatura puede hacer variar los porcentajes, sino también la concentración de los reactivos. Si se utiliza nitrato de quinolina y se añade esta sal a una mezcla fría de ácido sulfúrico y óleum, se obtiene un rendimiento total de 87% de mononitroquinolinas, en una proporción de 5-nitroquinolina a 8-nitroquinolina de 4:3^[5]. Estos isómeros estructurales pueden separarse debido a la mayor insolubilidad del nitrato de 5-nitroquinolina.

Fieser^[10] nitró la quinolina partiendo del sulfato, el cual lo disolvió, enfriando, en óleum al 65%, agregando después ácido nítrico fumante. Después del tiempo de reacción, neutralizó con hidróxido de amonio y filtró los productos de nitración. Por disolución en ácido nítrico caliente y enfriamiento, cristaliza el nitrato de la 5-nitroquinolina. La base nitrogenada se aísle por disolución del nitrato en agua y precipitación con hidróxido de amonio. La 8-nitroquinolina la aísle de manera similar. También se ha usado óleum al 40% para formar el sulfato^[11].

Sin embargo, otros autores^[12,13] parten del nitrato de quinolina y lo agregan a ácido sulfúrico concentrado, añadiendo un poco de ácido sulfúrico fumante. Después de dilución con agua y neutralización, se aísle la mezcla de reacción. Por disolución en agua ácida (HNO_3) y saturación con acetato de sodio, se aísle la 5-nitroquinolina, y después la 8-nitroquinolina.

Respecto a la nomenclatura, en las primeras comunicaciones^[13-15], la 5-nitroquinolina fue llamada *ana*-nitroquinolina (*ana* en griego significa *sobre*, *en alto*; también tiene otros significados). La 8-nitroquinolina fue designada como *ortho*-quinolina (*ortho* a la fusión de los anillos y, además, por el lado cercano al nitrógeno piridínico). Nótese que, en ambos casos se está dando por sentado que la nitración ocurrió en el anillo bencénico y no en el piridínico, menos reactivo.

Además de los métodos de nitración directa, las nitroquinolinas pueden prepararse mediante la síntesis de Skraup^[16]. Por ejemplo, la *m*-nitroanilina en las condiciones de la síntesis de Skraup da una mezcla de 5-nitro- y 7-nitroquinolina. Éstas fueron separadas mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice y eluyendo con éter de petróleo^[17].

Por el contrario, las otras nitroanilinas no dan mezcla de reacción: la *o*-nitroanilina da la 8-nitroquinolina, en tanto que la *p*-nitroanilina da la 6-nitroquinolina^[12].

Aun cuando se han efectuado cálculos teóricos relacionados con la quinolina^[18,19], no se ha discutido el por qué se obtienen los productos mencionados (la regioquímica), empleando los conceptos propios de la química orgánica. Tampoco se tienen datos completos y actualizados de espectroscopía. Ambos temas serán discutidos a continuación.

REGIOQUÍMICA

Siendo las benzopiridinas bases nitrogenadas, en medio fuertemente ácido, como el usado para nitrarlas, se protonan para formar la sal correspondiente al ácido usado en primer término.

Por tanto, en realidad no se nitra quinolina, sino el catión quinolinio, VII. De igual manera, la isoquinolina forma el catión isoquinolinio, VIII. Estos cationes tienen estructuras resonantes muy diferentes. El catión quinolinio puede estabilizarse dejando cargas positivas en carbono, ya sea en 2 o en 4, IX y X. En estos sistemas bicíclicos, la doble ligadura interanular tiene un carácter bastante fijo, no afectando la deslocalización electrónica al anillo bencénico, el cual conserva su aromaticidad. La estructura XI, que compendia las estructuras VII, IX y X, no es totalmente adecuada, ya que la posición 3 no adquiere carga positiva. Sin embargo, XI explica por sí sola por qué el anillo piridínico, con carga positiva, repele al ion nitronio y no se nitra este anillo, sino el bencénico.

Resta considerar la reactividad de las posiciones 5, 6, 7 y 8 del benceno en la quinolina. La estructura resonante X, cercana a la doble ligadura superior del benceno, la 5-6, es la que debe influir en la reactividad de ésta. En efecto, una vez formado el complejo π con el ion nitronio, la apertura del intermediario de tres miembros debe ocurrir de manera que el catión bipositivo formado quede con las cargas eléctricas lo más separadas posible, es decir, el grupo nitrógeno en 5 y la carga positiva en 6, XII. Por el contrario, la estructura resonante inicial, VII, debe gobernar la reactividad de la doble ligadura inferior, la 7-8, debido a la cercanía de la carga positiva a este doble enlace. En forma similar a lo anteriormente expuesto, se debe formar el intermediario XIII, con el grupo nitrógeno en la posición 8 y la carga positiva en 7, alejada del nitrógeno piridínico positivo.

Dado que las estructuras canónicas resonantes del catión quinolinio presentan carga positiva tanto en la parte inferior como en la parte superior del anillo piridínico, se explica que la 8-nitro- y la 5-nitroquinolina, resultantes de la intervención de las ligaduras inferior y superior del anillo bencénico, se obtengan en porcentajes casi iguales.

Que la discusión anterior es correcta, se comprueba por completo al aplicar estos criterios al caso de la nitración de la isoquinolina. A diferencia del catión quinolinio, del cual se postulan 3 estructuras resonantes, el catión isoquinolinio sólo origina 2 estructuras, VIII y XIV. Nótese, que las posiciones positivas 1 y 2, se encuentran ahora exclusivamente en la mitad inferior del anillo piridínico, quedando neutra la parte superior del mismo. Esto último debe facilitar bastante la aproximación del ion nitronio a la doble ligadura superior del benceno. En efecto, se tiene una relación de 9:1 de 5-nitroisoquinolina, V, respecto a la cantidad obtenida de 8-nitroisoquinolina, VI. La preferencia de la posición 8 respecto a la 7 se explica fácilmente porque el intermediario bipositivo, XV, tiene las cargas eléctricas más separadas si se compara con el intermediario que resultaría si el grupo nitrógeno quedara en la posición 7 y la carga positiva en 8, cercana al carbono positivo, XVI. La regioquímica en el caso de la doble ligadura 5-6 también se explica si se toma en cuenta que en la formación de la 5-nitroisoquinolina, el catión intermediario

bipositivo tiene las cargas eléctricas iguales lo más separadas posible, XVII.

ESPECTROSCOPÍA

ULTRAVIOLETA E INFRARROJO

Se mencionan y discuten a continuación las constantes físicas de las nitrobenzopiridinas consideradas anteriormente.

La 5-nitroquinolina funde a 72°C^[11,13]. Su espectro ultravioleta²⁰ muestra absorción a 305 mμ, con un log. de ε de 3.80. Dado que su espectro infrarrojo ha sido descrito en Nujol²¹, el espectro se determinó en pastilla de KBr (con el fin de eliminar las bandas de carbono-hidrógeno propias del Nujol), en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USA) de esta Facultad, empleando un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR-1600. La muestra enviada por nosotros, p.f. 71-73°C, mostró máximos en 1517 (la banda más intensa del espectro, NO₂, tensión asimétrica²²) y 1334 y 1317 cm⁻¹ (NO₂, tensión simétrica²²).

La 8-nitroquinolina funde a 89°C^[10,11,13]. A diferencia de la 5-nitroquinolina, su espectro ultravioleta²⁰ presenta 3 máximos de absorción: 275 mμ, log. ε 3.74; 301 mμ, log. ε 3.54; 315 mμ, log. ε 3.52. Su espectro infrarrojo también ha sido descrito en Nujol²³, por lo cual se determinó en pastilla de KBr. Nuestra muestra, p.f. 89-91°C, tiene máximos en 1528 (la banda más intensa del espectro, NO₂, t. asim.²²) y 1356 y 1320 cm⁻¹ (NO₂, t. sim.²²). Es de hacer notar que la banda a 1356 cm⁻¹, que es la segunda banda de mayor intensidad en nuestro espectro, no fue tomada en cuenta entre las nueve absorciones que se registran como principales en el espectro de Aldrich, a pesar de que esta banda queda en el intervalo descrito²² (1360-1310 cm⁻¹) para la tensión simétrica del grupo nitrógeno en nitrocompuestos aromáticos. Esto se debe a que tal vez consideraron que era una banda propia del aceite mineral (Nujol), sin embargo, el espectro de éste²⁴ muestra una banda en 1377 cm⁻¹ (CH₃ δ sim)²⁵, de mucho menor intensidad que la banda en 1356 cm⁻¹ observada en el espectro de la 8-nitroquinolina.

La 5-nitroisoquinolina, p.f. 110.5-111.5°C^[20], muestra en su espectro UV máximos²⁰ en 235 mμ, log. ε 4.12 y 333 mμ, log. ε 3.70. Su espectro IR (KBr) muestra dos bandas intensas, en 1512 (NO₂, t. asim.) y 1330 cm⁻¹ (NO₂, t. sim.). Estos valores son muy cercanos a los observados en el espectro de la 5-nitroquinolina (1517 y 1334 cm⁻¹), sin embargo no se observa una tercera banda, presente en 1317 cm⁻¹ en el espectro de este último compuesto.

La 8-nitroisoquinolina, p.f. 87-87.5°C^[20], al igual que la 8-nitroquinolina, muestra²⁰ 3 máximos de absorción en su espectro UV: 235 mμ, log. ε 4.17; 292 mμ, log. ε 3.56 y 328 mμ, log. ε 3.54. Obsérvese el corrimiento de 40 mμ que presenta el primer máximo (275 mμ en el espectro de la 8-nitroisoquinolina). Esta absorción está más ligada al anillo de la isoquinolina que a la posición del

grupo nitro, ya que en el espectro de la 5-nitroisoquinolina también se encuentra este máximo, aunque sólo hay 2 absorciones en vez de 3.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H

El espectro de resonancia magnética protónica de la 5-nitroquinolina, disuelta en acetona, obtenido a 100 MHz, ha sido descrito²⁶, pero tiene una resolución muy baja. Posteriormente²⁷, se dieron los desplazamientos químicos de los protones (100 MHz, CDCl_3), pero no se mencionaron las constantes de acoplamiento. Por lo anterior, se determinó el espectro de RMN de ^1H de esta nitroquinolina, a 300 MHz, el cual tiene una resolución mucho mayor (Fig. 1). Se dan a continuación los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento: 7.66 ppm (H-3), dd, $J_{3,2}=4.2$, $J_{3,4}=9$ Hz; 7.82 ppm (H-7), dd, $J_{7,6}=7.8$, $J_{7,8}=8.4$ Hz; 8.39 ppm (H-6), dd, $J_{6,7}=7.8$, $J_{6,8}=1.2$ Hz; 8.43 ppm (H-8), ddd, $J_{8,7}=8.4$, $J_{8,6}=1.2$, $J_{8,4}=0.9$ Hz; 9.01 ppm (H-4), ddd, $J_{4,3}=8.7$, $J_{4,2}=1.8$, $J_{4,8}=0.9$ Hz; 9.05 ppm (H-2), dd, $J_{2,3}=4.2$, $J_{2,4}=1.8$ Hz. Nótese que H-4 y H-8 muestran interacciones en M, es decir, acoplamiento trans-anular (*cross ring coupling*), formando sistemas ABCD. Es de hacer notar que en el espectro de la quinolina de partida²⁸, el corrimiento químico para H-4 es de 8.00 ppm, en tanto que en la 5-nitroquinolina la señal de H-4 aparece a 9.01 ppm. Este corrimiento a campo bajo (a mayor frecuencia) se explica por la formación de un puente de hidrógeno del tipo C-H---O entre H-4 y el grupo nitro (XVIII), formando un anillo secundario de 6 miembros. El grupo nitro y el hidrógeno de la

posición 4 se encuentran en posiciones *peri* del sistema bianular, de manera que esto equivaldría, en un solo anillo, a que estuviesen en *meta* entre sí. Esto hace descartar que el corrimiento de la señal de H-4 a campo bajo pueda deberse al efecto mesomérico del grupo nitro.

El espectro de RMN de ^1H de la 8-nitroquinolina (Fig. 2), muestra notables diferencias con respecto al espectro anterior, como se verá a continuación. 7.57 ppm (H-3), dd, $J_{3,4}=8.4$, $J_{3,2}=4.2$ Hz; 7.63 ppm (H-6), dd, $J_{6,5}=8.1$, $J_{6,7}=7.5$ Hz; 8.06 ppm (H-5 y H-7), d, $J=7.8$ Hz (dado que los dobletes de H-5 y H-7 están superpuestos, la J observada es el promedio de $J_{5,6}=8.01$ y $J_{6,7}=7.5$ Hz); 8.28 ppm (H-4), dd, $J_{4,3}=8.4$, $J_{4,2}=1.8$ Hz; 9.08 ppm (H-2), dd, $J_{2,3}=4.5$, $J_{2,4}=1.8$ Hz. En este caso, el hidrógeno *ortho* al grupo nitro (H-7), sufre un corrimiento a campo bajo de solamente 0.45 ppm, en vez de 0.96 ppm, como se indica en la Tabla II. Esto puede explicarse debido a la cercanía existente entre el par electrónico del nitrógeno endocíclico y el grupo nitro, lo cual crea una repulsión electrónica que hace que el grupo nitro no esté completamente en el plano del anillo bencénico, no favoreciéndose la sobreposición orbital necesaria para la formación del puente de hidrógeno C-H---O.

De la 5-nitro- y 8-nitroisoquinolina se han determinado sus espectros de resonancia protónica^{29,30} y sí se han dado las constantes de acoplamiento²⁹, por lo cual no obtuvimos sus espectros. Sin embargo, hay discrepancia en la asignación de

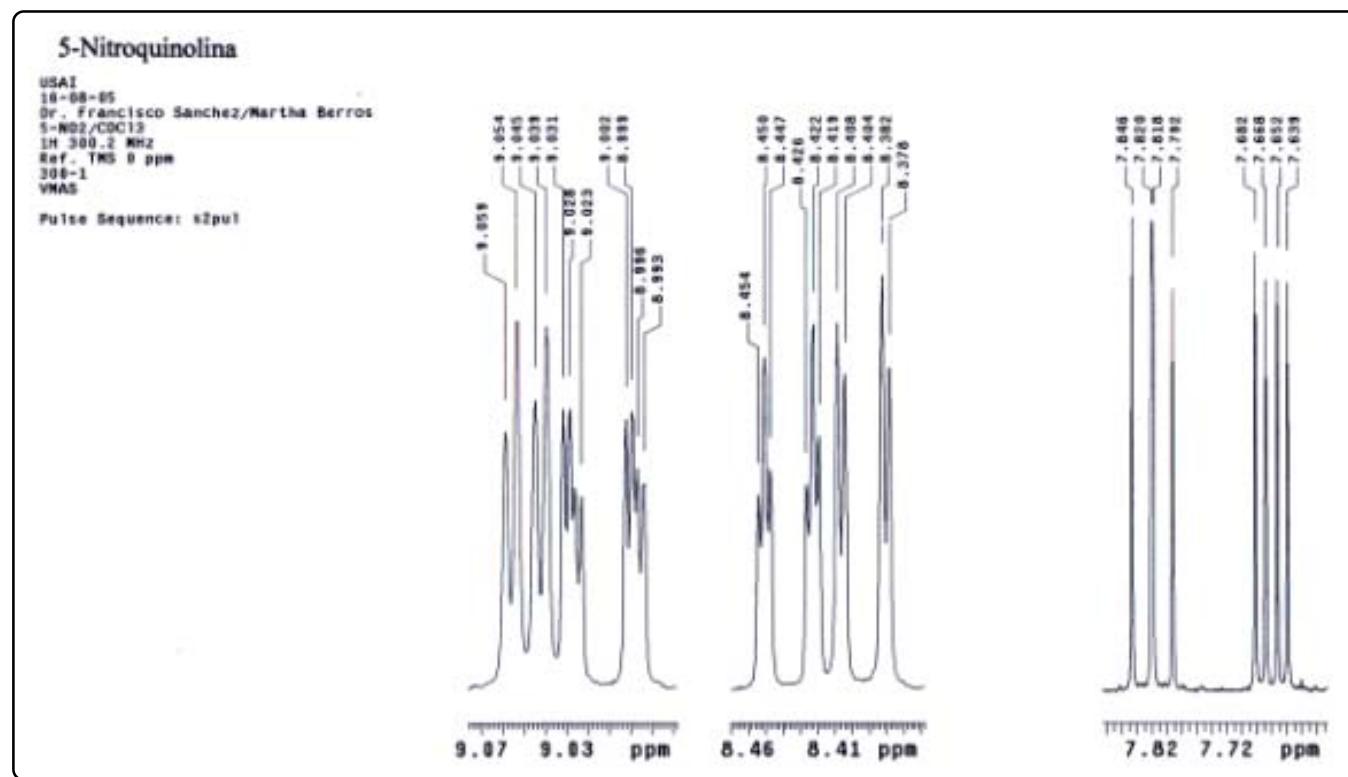


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H de la 5-nitroquinolina.

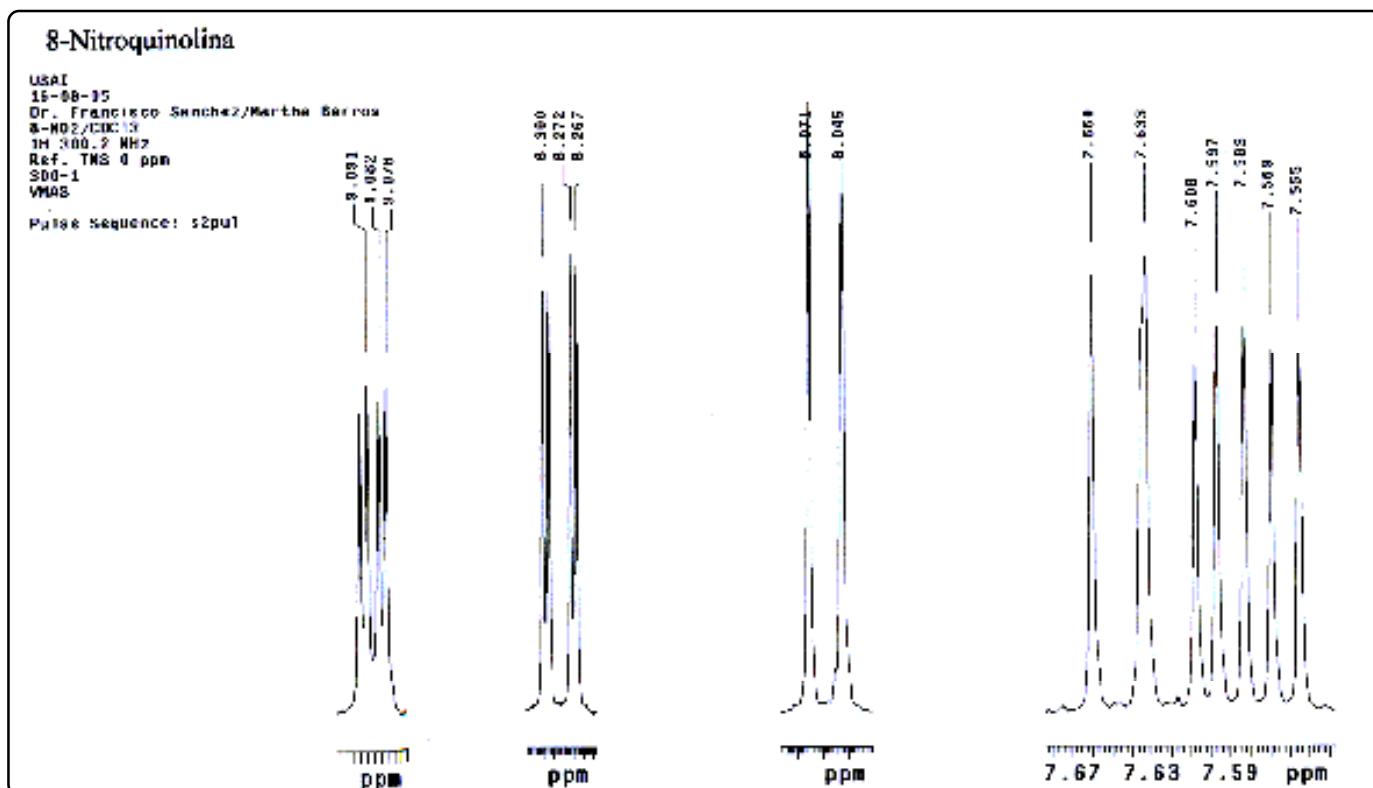


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H de la 8-nitroquinolina.

los desplazamientos químicos de los protones en las posiciones 3 y 4 de la 5-nitroisoquinolina. Armarego y Batterham²⁹ dan los siguientes valores: 8.75 ppm para H-3 y 8.46 ppm para H-4. Por el contrario, Sadtler³⁰ asigna 8.44 ppm para H-3 y 8.78 ppm para H-4. Descartando las mínimas variaciones de 2 ó 3 centésimas de ppm, se ve que los valores asignados están invertidos. Para aclarar esta situación, nosotros proponemos que el desplazamiento químico a campo más bajo, 8.78 (8.75) ppm, debe corresponder a H-4, si se tiene en cuenta la desprotección debida a la formación de un puente de hidrógeno entre el grupo nitro y H-4, como se indica en XIX. El desplazamiento químico para H-3 debe ser el de 8.44 (8.46) ppm. En efecto, en el espectro de la isoquinolina³¹, a H-3 se le ha asignado un desplazamiento químico de 8.45 ppm, que es justo el promedio entre 8.44 y 8.46 ppm, y a H-4 un desplazamiento químico de 7.50 ppm. Nótese el corrimiento a mayor frecuencia, de 1.25 ppm, debido a la formación de puente de hidrógeno. Una vez aclarado este punto, se dan a continuación los valores restantes del espectro:

5-Nitroisoquinolina, 7.72 ppm (H-7), $J_{7,8}=8.5$ Hz; 8.36 ppm (H-8); 8.46 ppm (H-3), $J_{3,4}=5.8$ Hz; 8.59 ppm (H-6), $J_{6,7}=8.5$, $J_{6,8}=1.8$ Hz; 8.75 ppm (H-4), $J_{4,8}=0.8$ Hz; 9.39 ppm (H-1).

8-Nitroisoquinolina, 7.77 ppm (H-6), $J_{6,7}=7.4$ Hz; 7.80 ppm (H-4), $J_{4,5}=0.7$ Hz; 8.15 ppm (H-5), $J_{5,6}=8.3$, $J_{5,7}=1.5$ Hz; 8.35 ppm (H-7); 8.74 ppm (H-3), $J_{3,4}=5.7$ Hz; 10.40 ppm (H-1), $J_{1,4}=0.8$ Hz.

Se consideró importante calcular los corrimientos a mayor frecuencia causados por el efecto mesomérico electrocapto del grupo nitro en los compuestos estudiados y comparar estos resultados con las desviaciones a mayor frecuencia debidas a la formación de puentes de hidrógeno del tipo C-H---O que se proponen en el presente estudio. Los resultados se dan en las Tablas I-IV. En la 5-nitroquinolina, XVIII, y en la 5-nitroisoquinolina, XIX, los hidrógenos afectados por el efecto mesomérico son H-6 y H-8, entanto que H-4 está involucrado en puente de hidrógeno, según hemos postulado y comprobamos más adelante.

Por otra parte, en el caso de los 8-nitro-derivados, IV y VI, los hidrógenos afectados por el efecto mesomérico del grupo nitro son H-5 y H-7. En la Tabla III, también se incluyen los desplazamientos químicos de H-1 en la isoquinolina y en la 8-nitroisoquinolina.

Como puede observarse en la Tabla IV, el desplazamiento químico de H-1 muestra un corrimiento $\Delta\delta$ de 1.25 ppm, lo cual indica que este hidrógeno también está formando puente con el grupo nitro, XX.

Como se ve en las Tablas II y IV, los desplazamientos a mayor frecuencia ocasionados por el grupo nitro, son mayores en las posiciones *ortho* que en las *para*. Sin embargo, los corrimientos debidos a la formación de puente de hidrógeno son los más

	H-6	H-8	H-4
Quinolina	7.43	8.05	8.00
5-Nitroquinolina	8.39	8.43	9.01
Isoquinolina	7.57	7.87	7.50
5-Nitroisoquinolina	8.59	8.36	8.75

Tabla I. Valores δ (ppm) observados en los espectros de RMN de ^1H de los compuestos que se mencionan.

	H-6 (<i>orto</i>)	H-8 (<i>para</i>)	H-4 (puente de H)
5-Nitroquinolina	0.96	0.38	1.01
5-Nitroisoquinolina	1.02	0.49	1.25

Tabla II. Corrimientos a mayor frecuencia, $\Delta\delta$ (ppm), obtenidos por comparación con los desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN de ^1H de los sustratos respectivos.

grandes (1.01 y 1.25 ppm), lo cual confirma la formación de puentes C-H---O-N=O, ya que los hidrógenos involucrados en dichos puentes se encuentran en el anillo piridínico y los corrimientos a mayor frecuencia no pueden explicarse por el efecto electroatractor del grupo nitrógeno, ya que hay entre éste y el hidrógeno en posición *peri* dos ligaduras sigma contiguas, lo cual imposibilita la transmisión de cualquier tipo de efecto mesomérico. Nótese que se ha empleado la estructura canónica principal tanto en el naftaleno como en las benzopiridinas, es decir, la que tiene la doble ligadura interanular y que es la de mayor aporte al híbrido de resonancia³².

La formación de puente de hidrógeno entre el grupo nitrógeno y el hidrógeno en la posición *peri* se comprobó en la molécula del 1-nitronaftaleno. En efecto, el hidrógeno más desplazado a menor campo es H-8 (*peri*), seguido de H-2 (*ortho*) y luego H-4 (*para*). A continuación se dan los valores descritos para estos hidrógenos en dos comunicaciones distintas^{33,34}: 8.49, 8.10 y 7.99 ppm, en la primera, y 8.57, 8.24 y 8.13 ppm, en la segunda. Es de hacer notar que en ninguna comunicación se da alguna explicación de por qué la señal del hidrógeno de la posición *peri* se encuentra tan desplazada, siendo que es la señal a campo más bajo en el espectro.

Cabe la duda si los corrimientos a mayor frecuencia que presentan los hidrógenos en posiciones *ortho* al grupo nitrógeno, en comparación a los desplazamientos químicos de los hidrógenos en las posiciones *para*, pudieran deberse a la formación de un puente de hidrógeno con el grupo nitrógeno, formando un anillo secundario de 5 miembros, como se indica en la estructura XXI. Sin embargo, esto puede descartarse, ya que el efecto electrocaptor afecta mayormente a la posición *ortho* que a la *para*, como puede verse

	H-5	H-7	H-1
Quinolina	7.68	7.61	—
8-Nitroquinolina	8.06	8.06	—
Isoquinolina	7.71	7.50	9.15
8-Nitroisoquinolina	8.15	8.35	10.40

Tabla III. Valores δ (ppm) observados en los espectros de RMN de ^1H de los compuestos que se mencionan.

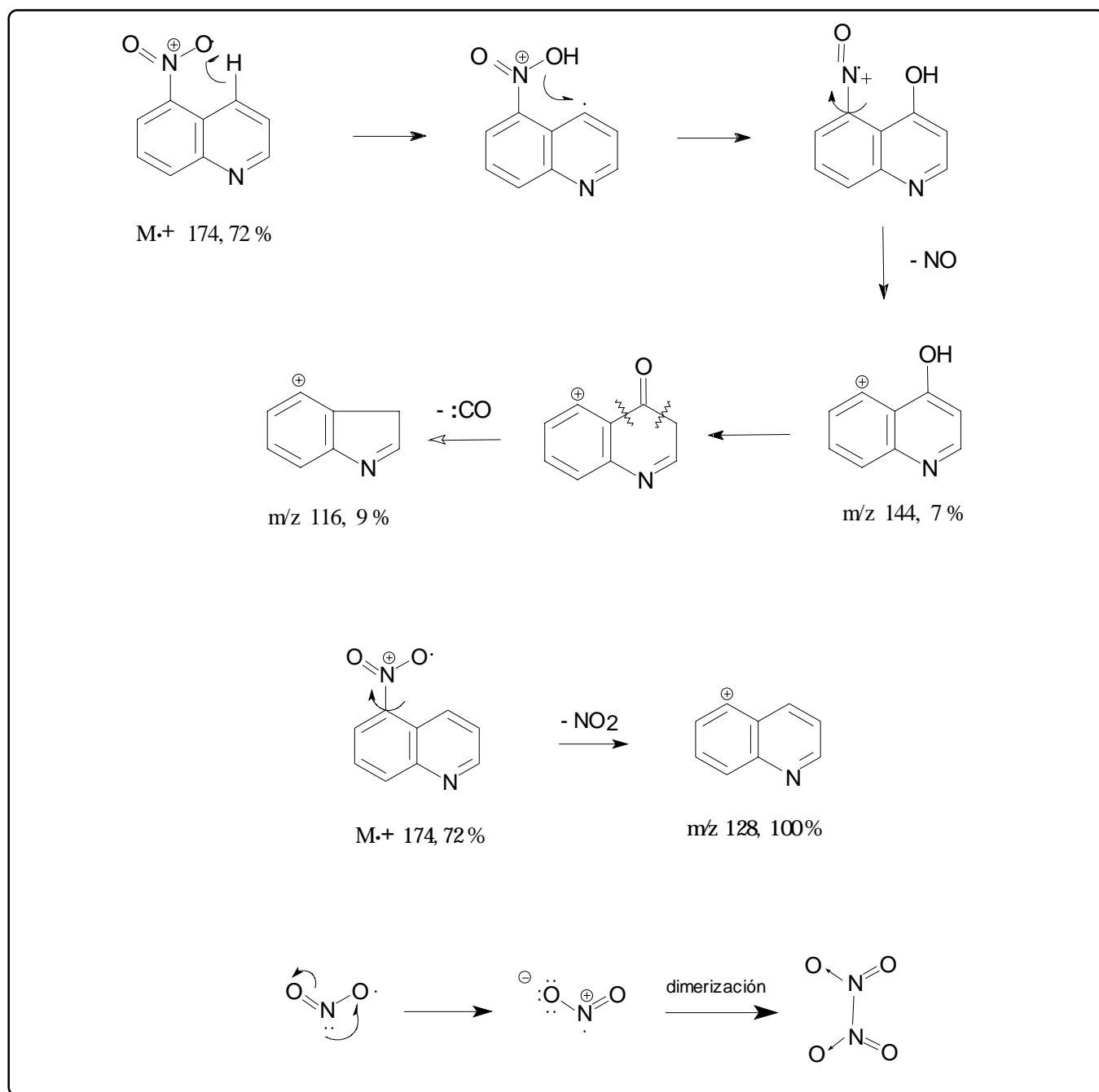
	H-5 (<i>para</i>)	H-7 (<i>ortho</i>)	H-1 (puente de H)
8-Nitroquinolina	0.38	0.45	—
8-Nitroisoquinolina	0.44	0.85	1.25

Tabla IV. Corrimientos a mayor frecuencia, $\Delta\delta$ (ppm), obtenidos por comparación con los desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN de ^1H de los sustratos respectivos.

en los desplazamientos que presentan H-2 (8.81 ppm) y H-4 (8.00 ppm) en el espectro de resonancia de la quinolina, desplazamientos debidos al efecto electrocaptor del grupo imino.

Cuando el grupo donador de hidrógeno es C-H, el puente de hidrógeno resultante es un puente de hidrógeno débil. Esto se debe a la menor acidez del hidrógeno involucrado. En la serie tiazólica^{35,36}, los desplazamientos a campo bajo, $\Delta\delta$, en puentes del tipo C-H---O y C-H---N, son de alrededor de 0.5 ppm. Como se ha visto, en las nitrobenzopiridinas mencionadas, el corrimiento $\Delta\delta$ es de más de 1 ppm. Esto puede explicarse debido al dipolo N⁺-O⁻ existente en el grupo nitrógeno, es decir, la carga negativa favorece la formación de un puente de hidrógeno más fuerte.

Finalizando, se ha descrito³⁷ la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos nitrógeno y OH, tanto de alcoholes como de fenoles, es decir, puentes de hidrógeno clásicos. Se han realizado estudios de RMN de ^{17}O , los cuales han evidenciado³⁸ la interacción entre un grupo nitrógeno y un hidrógeno en posición *peri* en sistemas bianulares debido al corrimiento a mayor frecuencia de la señal del ^{17}O del grupo nitrógeno ($\Delta\delta \sim 30$ ppm). Sin embargo, esta interacción fue interpretada como variación en el ángulo de torsión del grupo nitrógeno debido a impedimento estérico^{38,39}. En esa comunicación no se determinó la RMN de ^1H , y por tanto, no se detectó el $\Delta\delta$ de la señal del hidrógeno en la posición *peri*. Si se acoplan los resultados obtenidos con RMN de ^{17}O y los nuestros de ^1H , se comprueba ampliamente la existencia de puentes de hidrógeno del tipo C-H---O-N=O tanto en las benzopiridinas estudiadas como en los compuestos de dicha comunicación³⁸. No se discute la variación en el ángulo de torsión del grupo nitrógeno, sino simplemente se pone de manifiesto que los autores pasaron por alto la formación de puentes de hidrógeno.



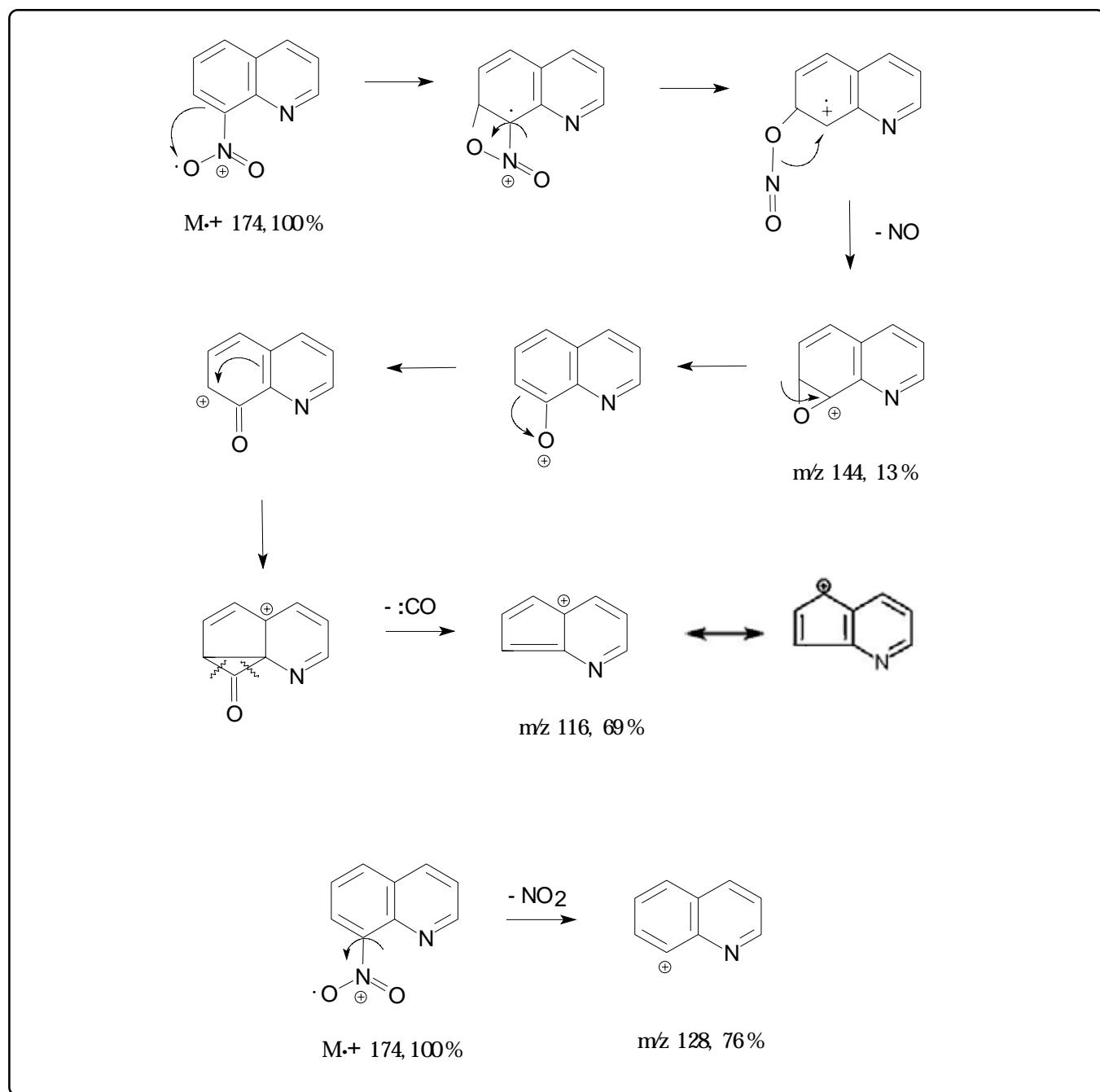
Esquema 1. Mecanismos de fragmentación de la 5-nitroquinolina sometida a impacto electrónico.

Un caso similar fue el del *o*-nitrobenzaldehido: habiéndose detectado para el H del grupo formilo un corrimiento a campo bajo ($\Delta\delta=0.4$ ppm) en comparación al *m*-nitrobenzaldehido, este resultado fue atribuido a interacciones estéricas⁴⁰. Sin embargo, se probó⁴¹ la existencia de puente de hidrógeno intramolecular débil entre los grupos en *ortho*, el cual tiene una energía de ~ 2 kcal, la cual es mucho más baja que la de los puentes de hidrógeno clásicos, los cuales dan $\Delta\delta$ mayores en los espectros de RMN de ¹H.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Se determinaron los espectros de fragmentación por impacto electrónico tanto de la 5-nitroquinolina como de la 8-nitroquinolina, ya que no han sido descritos. En los Esquemas 1 y 2 se proponen los mecanismos conducentes a las rupturas más típicas.

En la 5-nitroquinolina hay un hidrógeno en posición *peri* al grupo nitro y se ha descrito⁴², en la espectrometría de masas del



Esquema 2. Mecanismos de fragmentación de la 8-nitroquinolina sometida a impacto electrónico.

1-nitronaftaleno, que hay interacción entre el grupo nitro y el hidrógeno en posición *peri*. Este resultado está de acuerdo con nuestro hallazgo de puente de hidrógeno en la 5-nitroquinolina, mencionado en el apartado de Resonancia Magnética Protónica. De manera similar, proponemos la interacción del ion radical del grupo nitro con el hidrógeno en *peri*, ver Esquema 1, seguida de la pérdida de óxido nítrico (NO) y de monóxido de carbono (CO). Esta última pérdida puede explicarse por la tautomería cetoenólica, ya que en los sistemas bicíclicos como el naftaleno, es

conocido el paso de la estructura fenólica a la de cetona. Este cambio facilita la separación o exclusión de monóxido de carbono, la cual ocurre probablemente por termólisis, y concuerda con la estructura de carbeno del $:\text{C}=\text{O}$. El ion de indolina resultante debe isomerizarse a una estructura indólica (aromatización).

En este espectro el pico base corresponde a la pérdida de dióxido de nitrógeno (NO_2), el cual dada su estructura de radical libre debe dimerizarse al tetróxido, como se indica en el esquema.

En el caso de la 8-nitroquinolina, en la que no hay hidrógeno en posición *peri* al grupo nitro, obviamente el mecanismo de fragmentación del ion molecular para la pérdida de NO y CO debe ser diferente al operante en la molécula de 5-nitroquinolina. Por tanto, se propone una ruta similar a la descrita⁴³ en el caso del nitrobenceno, ver Esquema 2.

En el nitrobenceno, además de la pérdida directa de un radical NO₂ dando origen al ion fenonio, se ha propuesto que debe ocurrir la isomerización del grupo nitro a nitrito⁴³, pero no se ha dado el mecanismo de esta transformación, el cual se propone en el Esquema 2. El cambio a la estructura de nitrito orgánico es debido a que al perderse óxido nítrico (NO) queda un átomo de oxígeno unido al resto de la molécula; es decir, hay que explicar el paso de la unión C-N en el nitro a una nueva, C-O en el catión fenil-oxi (aril-oxi en nuestro caso). Tampoco se había propuesto el mecanismo de esta transformación.

En la 8-nitroquinolina, la pérdida de óxido nítrico y monóxido de carbono genera un carbocatión *tris*-alfílico sumamente estable, lo cual explica lo intenso (69 %) del pico a m/z 116, en comparación con la intensidad (9 %) del pico equivalente (m/z 116) en el espectro de la 5-nitroquinolina, dado que estos iones tienen diferente estructura, ya que se han formado por vías mecanísticas distintas. Además, el catión *tris*-alfílico puede estar en resonancia con un ion de tipo bencílico en una estructura de 4-indenazina⁴⁴ o 4-pirindeno⁴⁵, como se indica.

En este espectro, la pérdida de dióxido de nitrógeno genera un catión m/z 128, con una intensidad de 76%.

CONCLUSIONES

La regioquímica en las reacciones de nitración de las benzopiridinas fue satisfactoriamente explicada con base en las diferentes estructuras iónicas que participan en los sustratos protonados de partida, así como en la estructura de los cationes bipositivos de los intermediarios. Los aspectos teóricos considerados también explican la diferencia observada en los rendimientos de las diferentes nitrobenzopiridinas obtenidas.

El estudio cuidadoso de los espectros de Resonancia Magnética Protónica de los compuestos estudiados puso en evidencia la existencia de puentes de hidrógeno débiles del tipo C-H---O-N=O, observando el corrimiento a campo bajo (mayor frecuencia) del hidrógeno involucrado en el puente.

Finalmente, se propusieron mecanismos de fragmentación para explicar o racionalizar las rupturas moleculares observadas en los espectros de masas de las diferentes nitrobenzopiridinas.

REFERENCIAS

- Dennis, N. Pyridines and their Benzo Derivatives: Reactivity of Substituents, en Katritzky, A.R., Rees, C.W. & Scriven, E.F.V., Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 5, p. 93 (Pergamon, Oxford, 1996).
- Katritzky, A.R. & Taylor, R. Electrophilic Substitution of Heterocycles, en Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 47, p. 369 (Academic Press, San Diego, 1990).
- Uff, B.C. Pyridines and their Benzo Derivatives: Reactivity of Substituents, en Katritzky, A.R. & Rees, C.W., Eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 2, Parte 2A, p. 317 (Pergamon, Oxford, 1984).
- Dyke, S.F. & Kinsman, R.G. Properties and Reactions of Isoquinolines, en Grethe, G., Ed., Isoquinolines, Parte 1, p.32, en Weissberger, A. & Taylor, C., Eds. The Chemistry of Heterocyclic Compounds (J. Wiley, Nueva York, 1981).
- Jones, G. The Physical and Chemical Properties of Quinoline, en Jones, G., Ed. Quinolines, Parte 1, p. 44, en Weissberger, A. & Taylor, C., Eds. The Chemistry of Heterocyclic Compounds (J. Wiley, Londres, 1977).
- Weaver, W.M. Introduction of the Nitro Group into Aromatic Systems, en Feuer, H., Ed. The chemistry of the nitro and nitroso groups, Parte 2, p. 24, en Patai, S., Ed. The Chemistry of Functional Groups (Interscience, Nueva York, 1970).
- Elderfield, R.C. The Chemistry of Quinoline, en Elderfield, R.C., Ed. Heterocyclic Compounds, Vol. 4, p. 264 (J. Wiley, Nueva York, 1952).
- Gensler, W.J. Isoquinoline, en Elderfield, R.C., Ed. Heterocyclic Compounds, Vol. 4, p. 411 (J. Wiley, Nueva York, 1952).
- Palmer, M.H. The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds, pp. 118, 150 (E. Arnold, Londres, 1967).
- Fieser, L.F. & Hershberg, E.B. 20-Methyl-4-azacholanthrene. *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1640 (1940).
- Dikshoorn, R.P. The preparation of 5- and 8-aminoquinolines. *Rec. trav. chim.*, **48**, 147 (1929).
- Le Fevre, C.G. & Le Fevre, J.W. The Dipole Moments and Structures of Some Quinoline Derivatives. *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1470.
- Dufton, S.F. The Hydrazines of Quinoline. *J. Chem. Soc.*, **61**, 783 (1892).
- Kaufmann, A. & Decker, H. Ueber die Nitrirung des Chinolins und seiner Mononitroderivate. *Ber.*, **39**, 3648 (1906).
- Meigen, W., Garbs, H., Merkelbach, W. & Wichern, G. Condensation Products of Dinitrochlorobenzene and Aminoquinolines. *J. prakt. Chem.* (2), **77**, 472 (1908).
- Manske, R.H.F. & Kulka, M. The Skraup Synthesis of Quinolines, en Adams, R. Ed., Organic Reactions, Vol. 7, p. 59 (J. Wiley, Nueva York, 1953).
- Sharma, K.S., Kumari, Sh. & Singh, R.P. Condensed Heterocycles, XI. *Synthesis*, **1981**, 316.
- Brown, R.D. & Harcourt, R.D. A Theoretical Treatment of the Chemistry of Quinoline. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3451.
- Sandorfy, C. & Yvan, P. Comparaison entre les grandeurs caractérisant la réactivité chimique dans le cas de la pyridine et de la quinoléine. *Bull. Soc. Chim. France*, **17**, 131 (1950).
- Dewar, M.J.S. & Maitlis, P.M. Nitration of Some Six-membered Nitrogen-heterocyclic Compounds in Sulphuric Acid. *J.*

- Chem. Soc.*, **1957**, 2521.
21. Pouchert, Ch. J., Ed. The Aldrich Library of FT-IR Spectra, Edición I, Vol. 2, p. 865, espectro N2380-7. (Aldrich, Milwaukee, 1985).
22. Pretsch, E., Bulmann, P., Affolter, C., Herrera, A. & Martínez, R. Determinación estructural de compuestos orgánicos, p. 271 (Masson, Barcelona, 2002).
23. Referencia 21, p. 867.
24. Referencia 21, Vol. 1, p. 7.
25. Referencia 22, p. 246.
26. Black, P.J. & Heffernan, M.L. The analysis of the proton magnetic resonance spectra of heteroaromatic systems. *Austr. J. Chem.*, **17**, 558 (1964).
27. Kaiya, T., Shirai, N. & Kawazoe, Y. Proton and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shift Data for Nitroquinolines and their *N*-Oxides. *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 881 (1986).
28. Referencia 22, p. 195.
29. Armarego, W.L.F. & Batterham, T.J. Proton Magnetic Resonance Spectra of Some Di- and Tri-azanaphthalenes and Nitroisoquinolines. *J. Chem. Soc., B*, **1966**, 750.
30. Sadtler Standard Spectra, N.M.R. 6096 M (Sadler Research Laboratories, Philadelphia, 1969).
31. Referencia 22, p. 196.
32. Radt, F., Ed. Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, Serie III, Carboisocyclic Condensed Compounds, Vol. 12 B, Naphthalene, p. 6 (Elsevier, Nueva York, 1948).
33. Lucchini, V. & Wells, P.R. Proton Magnetic Resonance Spectra of Monosubstituted Naphtalenes. *Org. Magn. Resonance*, **8**, 137 (1976).
34. Perumal, S., Vasuki, G., Wilson, D.A. & Boykin, D.W. ^1H , ^{13}C and ^{17}O NMR Spectral Study of 4,1-Disubstituted Naphthalenes. *Magn. Res. in Chem.*, **30**, 320 (1992).
35. Sánchez-Viesca, F. & Berros, M. ^1H NMR Evidence of C-H—O, C-H—N and C-H—Cl Hydrogen Bonds in New Thiazole Derivatives. *Heterocycles*, **57**, 1869 (2002).
36. Sánchez-Viesca, F., Berros, M. & Gómez, M.R. Intramolecular Weak Hydrogen Bonds in Substituted 4-Arylthiazoles. *Heterocyclic Comm.*, **9**, 165 (2003).
37. Rao, C.N.R. Spectroscopy of the Nitro Group, en Feuer, H. Ed., The Chemistry of Nitro and Nitroso Groups. Parte I, p. 112 (J. Wiley, Nueva York, 1969).
38. Balakrishnan, P. & Boykin, D.W. Natural Abundance ^{17}O NMR Spectroscopy of Heteroaromatic Nitro Compounds. *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 191 (1986).
39. Balakrishnan, P. & Boykin, D.W. Relationship of Aromatic Nitro Group Torsion Angles with ^{17}O Chemical Shift Data. *J. Org. Chem.*, **50**, 3661 (1985).
40. Forbes, W.F., Intramolecular hydrogen bonding and steric interactions in *o*-nitrobenzaldehyde and related compounds. *Can. J. Chem.*, **40**, 1891 (1962).
41. Pinchas, S., Intramolecular hydrogen bonding in *o*-nitrobenzaldehyde and related compounds. *J. Phys. Chem.*, **67**, 1862 (1963).
42. Budzikiewicz, H., Djerassi, C. & Williams, D.H., Mass Spectrometry of Organic Compounds, p. 518 (Holden-Day, San Francisco, 1967).
43. Ibidem, p. 515.
44. Lange, N.A., Ed., Handbook of Chemistry, 10a. ed., p. 345 (McGraw-Hill, Nueva York, 1961).
45. Patterson, A.M., Capell, L.T., & Walker, D.F., The Ring Index, p. 179 (American Chemical Society, Washington, 1960).