

Desdiazación de sales de iones arenodiazónicos

Dediazoniation of salts of arenediazonium ions

QUINTERO OSSO, B. Y MORALES DOMINGO, J. J.

Departamento de Química Física. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.
Campus Universitario de Cartuja. 18071 Granada. E-mail: bqosso@platon.ugr.es

RESUMEN

Las sales de iones arenodiazónicos son muy utilizadas en diferentes campos de la síntesis química. Asimismo, los iones arenodiazónicos son frecuentemente empleados con diferentes fines industriales. La relativa facilidad con la que pueden formarse a partir de sus precursores presentes en el medio, alimentos, o medicación y la comprobada capacidad mutagénica y/o carcinogénica de los propios iones o de especies derivadas de ellos en los procesos de desdiazación, convierten a los iones arenodiazónicos en un tema de interés desde un punto de vista biosanitario. Son varios los aspectos relacionados con la química de los iones arenodiazónicos y con los mecanismos de interacción con las macromoléculas biológicas que no están aclarados y que son actualmente motivos de investigación. Entre esos aspectos cabría incluir, la propia estructura de los iones que condiciona su reactividad y propiedades, la identidad del agente genotóxico, el punto de actuación de los agentes que dañan la estructura del ADN y si alguno de estos daños es ocasionado de forma directa por interacción con el agente causal o sobreviene en una reacción secundaria. En último término se desconoce igualmente qué daños son susceptible de provocar posteriores efectos cancerígenos.

Las reacciones de desdiazación combinan procesos homolíticos y heterolíticos. En la presente revisión se repasan los aspectos fundamentales de ambos procesos haciendo especial hincapié en el proceso homolítico que supone la vía de formación de radicales arilos considerados en muchos casos como los mas probables causantes de los daños observados en el ADN. Asimismo, se considera como caso particular de desdiazación, la degradación del tetrafluoroborato del ion *p*-hidroxibencenediazonio para la que se propone un esquema de reducción que transcurre por tres vías en donde aparecen implicados el radical arilo y el radical hidroxifenilperoxilo. Además, queda planteada la posibilidad de una vía colateral para la formación de radicales hidroxilos.

PALABRAS CLAVES: Iones arenodiazónicos. Reacciones de desdiazación. Cation arilo. Radical arilo. Tetrafluoroborato de *p*-hidroxibencenediazonio.

ABSTRACT

*Salts of arenediazonium ions are very often used in organic synthesis with many purposes. Likewise, arenediazonium ions are frequently used in various industrial procedures. The relative ease to be obtained from their precursors present in the environment, foods, or drugs as well as the recognized mutagenic and/or carcinogenic capacity of the ions themselves or the other species derived from them in dediazonation processes, justify the interest of arenediazonium ions from a health point of view. There are several aspects regarding arenediazonium ions chemistry and the mechanism of interaction with biological macromolecules which remains partially unknown becoming subject of investigation nowadays. Among those aspects could be included, the ions reactivity as a function of the kind of chemical bond between diazonium group and the rest of the molecule, the identity of the genotoxic agent, the exact site where the genotoxic agent induces the DNA damage and whether that damage is produced as a result of a direct attack of the genotoxic agent or occurs in a secondary process. Finally, is also unknown if induced DNA damages by arenediazonium ions really cause carcinogenic effects subsequently. The dediazonation reactions combine homolytic and heterolytic processes. The present review deals with the fundamental aspects of both mechanisms making special emphasis on the homolytic process originating the appearance of aryl radical which has been considered in many cases as ultimate genotoxic agent in the interaction between arenediazonium ions and DNA. In addition, a particular case of dediazonation is considered in this review. The degradation of the *p*-hydroxybenzenediazonium tetrafluoroborate in a neutral aqueous medium is proposed that occurs by three pathways wherein aryl and hydroxyphenylperoxyl radicals appear involved. Moreover, a possible side reaction forming hydroxyl radical is suggested.*

KEY WORDS: Arenediazonium ions. Dediazoniation reactions. Aryl cation. Aryl radical. *p*-hydroxybenzenediazonium tetrafluoroborate.

INTRODUCCION

Las sales de iones arenodiazónicos (ArN_2^+) son compuestos de amplia utilización en química dado que su reactividad tiene una acusada dependencia de las condiciones experimentales (Ando, 1978), (Wulfman, 1978), (Zollinger, 1961, 1973, 1978, 1994). Se han empleado preferentemente en síntesis orgánica encontrándose múltiples ejemplos en la literatura científica reciente (Albertin y col., 1996), (Churakov y col., 1996), (Darse y col., 1996), (Jollimore y col., 1996a, 1996b), (Orfi y col., 1996), (Patankar, 1996), (Roy y col., 1996), (Shu y col., 1996), (Takechi y col., 1996), (Tontini y col., 1996), (Yoneda y Fukuhara, 1996), (Bilaya y col., 1997), (Cobas y col., 1997), (Lew y Capon, 1997), (Mallakpour, 1997), (Murphy y col., 1997), (Rao y col., 1997), (Sugimoto y Pflleiderer, 1997), (Todres y Hovsepyan, 1997), (Sengupta y col., 1997, 1998), (Uchida y col., 1997), (Khound y Das, 1998), (Daidone y col., 1998), (Okuma y col., 1998), (Traven y col., 1998), (Brase y col., 1999), aunque su campo de aplicación es más extenso como lo demuestra su utilización en temas aplicativos tales como sonda de coloides (Chaudhuri y col., 1993a, 1993b), la modificación de electrodos de carbono para la diferenciación electroquímica de dopamina y ácido ascórbico (Downard y col., 1995), la determinación de la actividad de la fosfatasa ácida en sueros (Ferragut y col., 1996), inmovilización de enzimas sobre soportes sólidos (Herdan y col., 1996), reacciones con aminoácidos y proteínas (Ehret Sabatier y col., 1995), (Schauer y Wember, 1996), (Tracey y Shuker, 1997), formación de capas orgánicas sobre electrodos de Si (111) (de Villeneuve y col., 1997).

Algunos compuestos arenodiazónicos pueden formarse con facilidad a partir de la reacción, en medio ácido, del nitrito sódico y un sustrato adecuado. Este hecho tiene especial relevancia teniendo en cuenta que la citada reacción podría tener lugar a partir de nitritos formados en la reducción por la saliva de nitratos presentes en vegetales (Ishiwata y col., 1975) o con nitritos aportados por bacterias (Ayabana y col., 1973) y que los sustratos susceptibles de diazoación pueden ser suministrados por componentes de la dieta tal como ocurre con algún componente de la salsa de soja (Ochiai y col., 1984) o por principios activos de medicamentos tales como bametán (Kikugawa y col., 1987), acetaminofeno

(Ohta y col., 1988), etilefrina (Kikugawa y col., 1989) o sinefrina (Fernández-Liencres y col., 1993), por lo que existe la posibilidad de su formación *in vivo*. Asimismo, es conocido que hongos comestibles (*Agaricus bisporus*) contienen iones arenodiazónicos además de arilhidracinas e hidrazidas cuya metabolización originan compuestos arenodiazónicos (Levenberg, 1961, 1962), (Kelly y col., 1962), (Rogan y col., 1982), (Ross y col., 1982), (Chauhan y col., 1984, 1985), (Lawson y Chauhan, 1985), (Stijve y col., 1986), (Lawson, 1987, 1995), (Toth y col., 1989), (Gannett y col., 1997, 1999). Otros precursores pueden ser arilnitrosaminas (Koepke y col., 1990), (Stiborova y col., 1999), colorantes azoicos (Stiborova y col., 1988a, 1988b, 1990) o azoderivados y derivados de ariltriacenos, algunos de los cuales tienen actividad terapéutica (Malaveille y col., 1982), (Portugal y Waring, 1987), (Tweedie y col., 1987), (Smith y col., 1988), (Hiramoto y col., 1994), (Carvalho y col., 1998).

El interés de la química de los iones arenodiazónicos deriva también de su demostrada capacidad mutagenica (Malaveille y col., 1982), (Rogan y col., 1982), (Ochiai y col., 1984), (Ames y col., 1987), (Ohta y col., 1988), (Kikugawa y col., 1987, 1988, 1989, 1992), (Kato y col., 1992), (Lawson y col., 1995) y carcinogénica (Toth y col., 1977, 1981, 1982, 1989, 1992, 1998), (Nagao y col., 1986), (Furihata y col., 1988), (Ohshima y col., 1989), (Toth y Gannett, 1993). En relación con estos efectos deletereos existen ciertas discrepancias acerca de cual es exactamente el agente causal y los detalles del mecanismo por el que ejerce su acción. En este punto, cabría señalar cómo en los primeros estudios de la reacción entre nucleobases e iones arenodiazónicos (Chin y col., 1981), (Hung y Stock, 1982) se sugería la posible acción genotóxica directa de los propios iones arenodiazónicos basándose en la aparición de productos finales tales como $\text{C}^6\text{-NH}_2$ y $\text{C}^2\text{-NH}_2$ triacenos derivados de adenina, adenosina y guanosina 5'-monofosfato. Asimismo se han obtenido evidencias indirectas de la formación de aductos triacenos en restos adenina del ADN cuya reacción con el ion bencenodiazónico y posterior reducción del aducto con borohidruro de sodio da lugar a la aparición de 6-hidrazinopurina (Koepke y col., 1990). En algún caso se ha indicado la posibilidad de que

los daños observados en ADN en su reacción con iones arenodiazónicos, pudieran estar originados por una acción simultánea de estos iones y del radical arilo derivado de ellos (Lawson y col., 1995). Recientemente, la formación del aducto triacénico ha sido considerada como una etapa intermedia en la arilación de los restos adenina del ADN (Gannett y col., 1999) basándose en la observación de que la cantidad de aductos ariladenínicos era inconsistente con un ataque directo del radical arilo. Esta propuesta constituye una modificación del mecanismo indicado por Chin y col. (Chin y col., 1981) para justificar la arilación de adenina y adenosina. Asimismo, Stiborova y col. (Stiborova y col., 1999) han presentado datos sobre la formación del ion bencenodiazonio a partir de la metabolización de N-nitroso-N-metilnilina por el citocromo microsómico P 450 2B1 y de las modificaciones provocadas por el ion bencenodiazonio en deoxiadenosina 3'-monofosfato y deoxiguanosina 3'-monofosfato. Los datos encontrados permiten a estos autores establecer una conexión directa entre el ion bencenediazónio y las modificaciones en los nucleósidos aunque no aclaran tampoco cual es, en última instancia, el agente causal.

Por otro lado, los principales efectos observados en la interacción entre iones arenodiazónicos y nucleobases, nucleósidos y polinucleótidos sintéticos y naturales, han sido atribuidos a los radicales arilos dada la facilidad con la que se produce la arilación de los citados sustratos (Berh, 1989), (Ayra y col., 1993). Aunque se han señalado rutas de arilación de las bases en el ADN que no implican directamente al radical arilo, por ejemplo, a través del ataque del radical diazenilo y formación de C⁸-azoguanina que posteriormente se descompone para formar el aducto C⁸-arilguanina (Hung y Stock, 1982). La formación del radical arilo a través de un proceso de reducción monoeléctronica es relativamente fácil *in vitro*. La significación biológica de los iones arenodiazónicos viene determinada por el hecho de que un número importante de los agentes reductores *in vitro* son también reductores en

el ámbito celular por lo que el proceso de aparición del radical arilo *in vivo* puede suponerse que tiene una alta posibilidad de producirse. Así se justifica la formación de C⁸ hidroxifenil derivados de nucleósidos purínicos en la interacción con *o*- y *p*-diazokuinona (Kikugawa y col. 1992) y su relación con la aparición de los aductos C⁸-arilguanina en ADN tratados con iones arenodiazónicos (Lawson y col., 1995), (Gannett y col. 1996). Sin embargo, no se ha encontrado una evidencia de que los procesos de arilación en el ADN sean debidos al ataque directo de los radicales arilos procedentes de los iones arenodiazónicos. Por otro lado, el efecto de los radicales arilos no parece limitado al ataque sobre las bases sino que también se les ha asociado a la fracturación inespecífica de las cadenas de ADN (Griffiths y Murphy, 1992), (Kikugawa y col., 1992), (Kato y col., 1992), (Hazlewood y col., 1995), (Lawson y col., 1995), (Hiramoto y col., 1994, 1995) efecto éste que igualmente se atribuye a los iones arenodiazónicos (Moudrianakis y Beer, 1965).

Junto a las discrepancias encontradas en la literatura acerca del agente causal de las modificaciones observadas en ADN por acción de los iones arenodiazónicos, es importante igualmente resaltar que aún persisten lagunas acerca de aspectos tan importantes como el punto de ataque del agente genotóxico en el ADN (bases o resto azúcar), o si la ruptura de las cadenas son producidas directamente o como proceso secundario al ataque a las bases tal como se ha descrito en algún caso para el radical hidroxilo (von Sonntag, 1987), (Catterall y col., 1992), e incluso, todavía se desconoce si la ruptura de las cadenas es el principal daño que puede producirse en el ADN o lo es, por el contrario, la modificación de las bases. (Hazlewood y col., 1995).

La presente revisión se centra en los procesos químicos de desdiazoción a través los cuales los iones arenodiazónicos derivan en especies químicas reactivas como el catión arilo y, sobre todo, el radical arilo cuya actividad biológica aparece con frecuencia relacionada con efectos mutagénicos y carcinogénicos

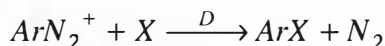
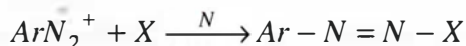
REACCIONES DE IONES ARENODIAZONICOS. DESDIAZOACION

Se consideran que existen dos tipos de reacciones para los iones arenodiazónicos (Zollinger,

1983), una de ellas [N] es la adición nucleofílica que implica al nitrógeno terminal del grupo

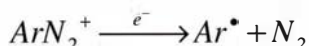
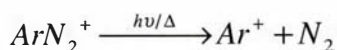
diazonio y que es básicamente la ruta sintética para la obtención de colorantes azoicos (Skrabal y Zollinger, 1988), (Zollinger y col., 1991), (Lycka, 1996), (Lycka y col., 1997) y azoderivados en general (Machacek y col. 1995) y que es, igualmente, el fundamento de algunas aplicaciones analíticas de los iones arenodiazónicos, tales como la determinación de leucocitos en fluidos biológicos (Noffsinger y col., 1996), la determinación

de nitratos y nitritos en alimentos y agua (Ahmed y col., 1996), (Wang y Satake, 1996a, 1996b) o la determinación de Cr(VI) (Balasubramanian y Naheswari, 1996); la otra [D] es la sustitución nucleofílica que afecta a la parte aromática de la molécula y que supone la pérdida del grupo diazonio. Los procesos que transcurren por esta vía reciben el nombre de reacciones de *desdiazación*.



Las desdiazaciones son, en general, procesos que pueden transcurrir mediante dos tipos principales de mecanismos: uno *iónico* o *heterolítico* que puede iniciarse térmica o

fotoquímicamente y otro *radicalario* u *homolítico*, necesitando este último una transferencia electrónica por parte de un reductor.



Una parte importante de la utilidad encontrada a los iones arenodiazónicos en la química de síntesis deriva precisamente de su capacidad para generar en el proceso de desdiazación especies reactivas como el *cation arilo* (Ar^+) o el *radical arilo* (Ar^{\bullet}). Así los trabajos pioneros de Peter Griess, Traugott Sandmayer y Ludwig Gattermann (1864-1890) dedicados a la obtención de halobencenos fueron interpretados de acuerdo con el mecanismo propuesto por Grieve, Hey, Waters y Kochi (1934-1957), según el cual la desdiazación se produce en procesos de reducción monoeléctrica mediados por el radical arilo. Hay una amplia variedad de reacciones que transcurren a través de este mecanismo y en la que pueden utilizarse un número alto de agentes reductores (Galli, 1988). Por otro lado, también la desdiazación a través del cation arilo es reconocida desde hace tiempo como un procedimiento eficaz de síntesis química siendo la reacción descrita por Balz y Schiemann (1927) un ejemplo clásico. La química de las sales de diazonio y las propiedades de los cationes arilo han sido revisados por Zollinger (Zollinger, 1978), Ambroz y Kemp (Ambroz y Kemp, 1979a), (Sterba, 1995) (Stang, 1997). Mas recientemente, el interés de la descomposición heterolítica

se justifica por las diversas aplicaciones que estos procesos tienen en la industria: fotolitografía (Bottcher y col., 1985), (Reiser, 1989), tecnología de dispositivos fotovoltaicos (Sharma y col., 1998), polimerización (Schlesinger, 1974), (Nuyken y col., 1996) o como reactivos etiquetadores para proteínas por fotoafinidad (Tometsko y col., 1978), (Goeldner y Hirth, 1980), (Kieffer y col., 1981), (Schalk y col., 1995), (Autelitano y col., 1996, 1997), (Bouvier y col., 1997).

El proceso heterolítico considerado globalmente, da lugar a productos solvolíticos a través de un mecanismo de tipo S_N1 . Aunque en principio, este mecanismo, pudiera parecer que estuviese prohibido energéticamente, ya que requiere la formación de una especie muy inestable y escasamente selectiva, como es el cation arilo, sin embargo, desde el punto de vista energético el proceso heterolítico y el homolítico no son muy diferentes, debido en general, a que el motor de la reacción es en ambos casos la formación de una molécula de nitrógeno. Como consecuencia, dependiendo de las condiciones de reacción, a menudo existe la posibilidad de competición o coexistencia de los dos mecanismos lo que ha llevado a formular la posible existen-

cia de un intermediario comun (Broxton y col., 1970). Quedan, pues, aspectos mecanísticos no aclarados en este tipo de reacciones, y en general en la química de los iones arenodiazónicos que justifican su vigencia como tema de estudio

(Glaser y col., 1991, 1993, 1995, 1996, 1999), (Bernheim y col., 1996), (Kuokkanen, 1997), (García-Mejide y col., 1998), (Canning y col., 1998), (Bravo-Díaz y col., 1998), (Steenken y col., 1998), (Pazo Llorente y col., 1999).

DESDIAZOACIÓN HETEROLÍTICA

El proceso de disociación heterolítica conduce a la producción de cationes arilo. Las características de estos procesos vienen marcadas por las propiedades químicas de estos cationes, que son considerados extremadamente reactivos (Lorand, 1989), lo que les confiere, consecuentemente, una escasa selectividad en sus reacciones. Esta extremada inestabilidad, ha sido justificada desde un punto de vista estructural por la geometría del anillo que se opone a la rehibridación del orbital vacío sp^2 . Además como este orbital se encuentra en el plano nodal del anillo, se considera que no es posible una estabilización por deslocalización por resonancia con los electrones p (Gleiter y col., 1972), (Dill y col., 1977). Un dato significativo respecto a la alta reactividad del catión arilo lo ofrece el hecho de que, bajo algunas circunstancias, puede recapturar el nitrógeno generado en la descomposición de iones de diazonio. Esto ha sido analizado desde una perspectiva teórica mediante cálculos *ab initio* usando la base STO-3G, y los resultados encontrados resultaron consistentes con el posible mecanismo de disociación/combinación para el catión arilo (Vincent y Random, 1978). Posteriormente, se han aportado algunas pruebas experimentales que parecen confirmar el proceso de recombinación (Ravenscroft y col., 1987).

Debido a su alta reactividad, el catión arilo tiene una corta vida hasta el punto que durante algún tiempo se dudó de su existencia. Esta duda empezó resolverse a partir de los trabajos dedicados al estudio de la descomposición del ion bencenodiazónico en medio acuoso y en 2,2,2-trifluoroetanol cuyos datos cinéticos y el análisis de los productos de reacción fueron interpretados en base a la formación del catión arilo (Swain y col., 1975), (Bergstrom y col., 1976). Con posterioridad, cationes arilo con sustituyentes donadores de electrones, en particular el amino en posición *para*, pudieron ser observados directamente, mediante RPE a 77 K (Cox y col., 1976, 1978), (Ambroz y Kemp, 1979b). Tam-

bién en matrices rígidas a 77 K se ha conseguido obtener el espectro UV-Vis de algunos cationes arilos aunque en algunos medios se detectaron igualmente la presencia de especies radicalarias como el radical arilo y el radical catión arilo (Ambroz y col., 1990, 1992).

La confirmación de la existencia del catión arilo a bajas temperaturas se complementó más tarde con los estudios realizados a temperatura ambiente. Los primeros intentos realizados por Bottcher y colaboradores no tuvieron éxito (Bottcher y col., 1973, 1974). Más tarde, Scaiano y Kim-Thuan (Scaiano y Kim-Thuan, 1983) examinaron la descomposición fotoquímica de sales de diazonio mediante fotólisis de destello con láser de 337 nm, y aunque no consiguieron detectar directamente el catión, diseñaron, no obstante, un método indirecto de detección de cationes arilo, que consistía en observar la decoloración de disoluciones de cromato potásico por protones generados durante la fotólisis de las sales de diazonio en disoluciones acuosas. Mediante la desactivación competitiva de los cationes arilo con los haluros, estimaron un límite superior de tiempo de vida para los cationes arilo de menos de 0,5 ns. Una metodología hasta cierto punto similar ha sido utilizada por Steenken y col. (Steenken y col., 1998) ya que emplean compuestos aromáticos para poner de manifiesto la formación del catión arilo procedente de la fotólisis con un láser excímero XeCl a 308 nm y pulsos de 20 ns, de diversas sales de iones bencenodiazónicos en 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol. Otros datos que confirman la existencia del catión arilo en reacciones de desdiazooación han sido suministrados en los trabajos de Cacace (Cacace, 1990) y Chateauneuf (Chateauneuf, 1991). Por otro lado, Gasper y col. (Gasper y col., 1995) en el análisis espectroscópico en tiempo resuelto de sales bencenodiazónicas en 2,2,2-trifluoroetanol irradiadas con láser Nd-YAG a 355 nm detectaron una señal prácticamente simultánea con la señal del pulso de irra-

diación con una baja absorbancia y una longitud de onda próxima a 450 nm que atribuyen al catión arilo y cuyo tiempo de vida sitúan por debajo de los 15 ps. Estos autores consideran que tales datos representan la primera detección directa del catión arilo en medio fluido.

Otro aspecto interesante del trabajo de Gasper está relacionado con la multiplicidad del catión arilo en el estado fundamental. Partiendo de dos configuraciones electrónicas: estado singlete $(p)^6(sp^2)^0$ y estado triplete $(p)^5(sp^2)^1$ (Fig.1), se

consideraba, en principio, que el estado triplete era el estado fundamental (Taft, 1961). Este punto de vista fue posteriormente matizado al indicarse que el estado triplete sería el estado fundamental sólo cuando el catión arilo estuviera sustituido por grupos donadores electrónicos en posición *para*, en otro caso, el estado fundamental sería singlete (Dill y col., 1976, 1977). Tal distinción es importante ya que afecta evidentemente a las propiedades químicas del catión.

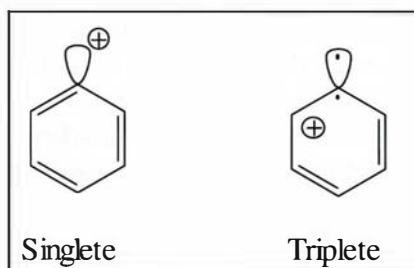


FIGURA 1.- Representación de los estados singlete y triplete del catión arilo. (Tomada de Gasper y col. 1995).

El catión arilo, en su estado singlete, presenta un orbital sp^2 vacío que confiere al carbono que lo soporta un marcado carácter electrofílico, y por tanto tendrá gran tendencia a reaccionar con un nucleófilo presente en el medio, como lo haría un simple carbocatión. Sin embargo en su configuración triplete, el electrón desapareado en dicho orbital, confiere a la molécula características propias del radical arilo, reaccionando como tal y siendo capaz de sustraer hidrógeno en el caso de que un agente de transferencia del mismo se encuentre presente. Pero, Gasper y col. encuentran que, independientemente, de la multiplicidad del estado fundamental, los iones arenodiazónicos sometidos a fotólisis pueden evolucionar a estados excitados con multiplicidad

distinta de la del estado fundamental con lo que procesos que no ocurrirían a partir de las moléculas en su estado fundamental pueden llegar a producirse a partir de las moléculas excitadas. Así, por ejemplo, el 4-(dietilamino) benzenodiazonio da las reacciones propias del estado singlete excitado con un porcentaje alto del correspondiente éster cuando el nucleófilo es, por ejemplo, 2,2,2 trifluoroetanol ($NU = CF_3CH_2OH$ en Fig.2), mientras que el 4-(benzoil)benzenodiazonio, que posee un estado fundamental singlete ya que carece de sustituyentes donadores electrónicos, reacciona a partir del estado triplete excitado puesto que el porcentaje mayor de compuesto obtenido en atmósfera de nitrógeno es la benzofenona

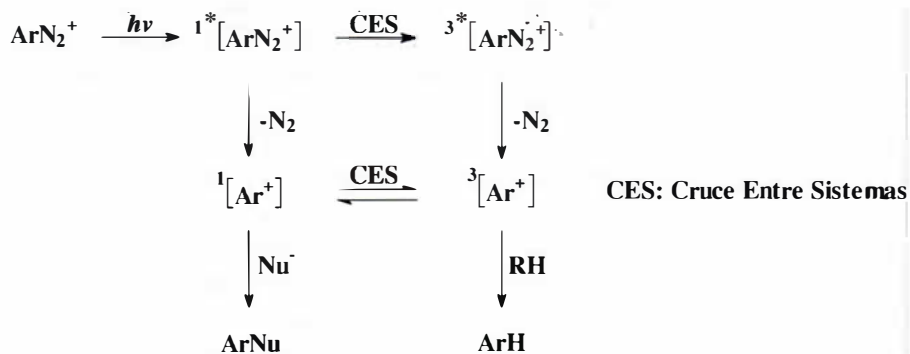


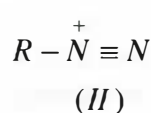
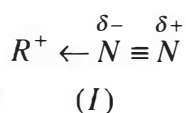
FIGURA 2.- Mecanismo de descomposición fotolítica de las sales de arenodiazonio. (Tomado de Gasper y col. 1995).

La presencia de oxígeno en el medio de reacción influye en el transcurso de la misma. El tiempo de vida de la sal de diazonio excitada en estado triplete es menor de 100 ps, y la concentración de oxígeno en disoluciones saturadas de aire es demasiado baja como para producir desactivación a especies con un tiempo de vida tan corto. Por ello se considera que la principal influencia de este elemento en el proceso fotolítico podría ser la inhibición de las cadenas de reacción radicalarias por lo que es previsible que influya en procesos donde aparezca el catión arilo en estado triplete. Este efecto ha sido observado en la fotólisis de otras sales de diazonio (Becker y Israel, 1979). Asimismo, se admite, en general, que la presencia de oxígeno en un sistema inhibirá procesos radicalarios en favor de los polares. De hecho, se ha señalado (Bunnett y Yijima, 1977), (Broxton y col., 1977), que el mecanismo de desdiazación se encuentra fuertemente influenciado por la atmósfera de la reacción. Así, la desdiazación heterolítica prevalece bajo atmósfera de oxígeno, mientras que el mecanismo homolítico se ve favorecido bajo atmósfera de nitrógeno. La formación de complejos de inclusión entre β -ciclodextrinas e iones de diazonio, protege a estos del posterior contacto con el oxígeno disuelto en el sistema de reacción, y en este caso la desdiazación térmica procede exclusivamente mediante el mecanismo homolítico (Fukunishi y col., 1982).

Junto a la descomposición fotoquímica, los iones arenodiazónicos pueden sufrir un proceso heterolítico por vía térmica. Como en la vía fotoquímica el proceso depende del tipo de sustituyente en el anillo y de las condiciones de reacción. Se ha descrito cómo sustituyentes aceptores de electrones y disolventes fluorados, dan lugar a procesos de desdiazación térmica muy lentos, por ejemplo, 4-fluoro y 4-nitrobenzenodiazonio sufren un proceso de heterolítico a 298K en trifluoroetanol con constantes de velocidad de $0,60 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ y $1,18 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ respectivamente. Estos procesos se caracterizan, además, por poseer entalpías de activación relativamente altas (del orden de $100 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) y valores positivos de entropías de activación (del

orden de $50\text{-}60 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$) (Canning y col., 1998). Sin embargo, los procesos en etanol son comparativamente más rápidos con constantes de velocidad tales como $0,946 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ para el caso el derivado fluorado y con valores de entropía de activación negativos lo que se interpreta como resultado de un cambio mecanístico. El análisis de los productos de reacción aporta igualmente datos para apoyar el supuesto cambio de mecanismo ya que en medio de etanol el derivado fluorado da el fluorobenceno en una proporción muy alta (aprox. 80-90%) tanto en la vía fotoquímica como térmica. Según Canning y col. el cambio de mecanismo se justifica por la aparición de un proceso radicalario a partir de una reducción de los iones por el etanol. Sin embargo, el ion benzenodiazónico no se ajusta a este comportamiento experimental ya que su descomposición térmica da productos de reacción propios de un proceso heterolítico tanto en medio de trifluoroetanol como en etanol. (Canning y col., 1998) aunque la velocidad del proceso se duplica en etanol y se produce un cambio de signo en la entropía de activación ($-64 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$). Esta circunstancia podría ser indicativa de que los datos cinéticos por sí mismo no son suficientemente significativos. De hecho estos datos parecen no corresponder con los resultados encontrados por Szele y Zollinger (Szele y Zollinger, 1978), (Zollinger, 1994) quienes indican, tras estudiar el efecto de 19 disolventes, que no hay influencias apreciables del disolvente en la velocidad de desdiazación del ión benzenodiazónico.

Otro aspecto relacionado con la química de los iones arenodiazónicos y los procesos de desdiazación heterolítica, ha sido desarrollado por Glaser y col. (Glaser y col., 1999 y referencias allí recogidas). Estos autores han analizado mediante métodos *ab initio* las bases teóricas de la desdiazación unimolecular del ión benzenodiazonio y algunos derivados *para*-sustituídos para formar el catión arilo. Los datos estructurales y energéticos parecen ser coherentes con una estructura electrónica para el ión benzenodiazonio caracterizada por un enlace dativo $\text{N} \rightarrow \text{C}$ (I) en vez del comunmente aceptado enlace covalente con transferencia de carga según la notación de Lewis (II)



Este nuevo enfoque significa considerar a los iones bencenodiazónicos como una asociación de un carbocatión con un grupo neutro (dinitrógeno) polarizado internamente con una distribución de la densidad electrónica que es independiente de

la naturaleza y carga del grupo **R** (Glaser y col., 1989, 1991), (Horan y Glaser, 1994).

El modelo de Glaser ha sido aplicado a los procesos de desdiazación heterolítica. Como es conocido, la ecuación de Hammett (1935)

$$\log \frac{k_i}{k_0}$$

ha sido utilizada con éxito a la mayoría de las reacciones heterolíticas en las que intervienen compuestos bencénicos. La ecuación relaciona a k_i la constante de velocidad para la reacción en la que participa el benceno i -sustituido, con la constante de velocidad k_0 para la reacción del benceno no sustituido, σ la *constante del sustituyente*, que depende sólo de la posición y naturaleza del mis-

mo, y ρ la *constante de reacción*, que depende únicamente de la naturaleza de la reacción.

Las reacciones químicas pueden también ser analizadas mediante un tratamiento basado en dos parámetros (DSP) desarrollado a partir de 1953 por Taft. Según Taft se pueden separar las contribuciones debidas a los efectos del campo (F) y de la resonancia (R)

$$\log \frac{k_i}{k_0} = \sigma_F \rho_F + \sigma_R \rho_R$$

donde las constantes del sustituyente se relacionan con factores de polaridad (σ_F) y transferencia de carga (σ_R) y se supone que son independientes de la reacción (Vorpapel y col., 1981), (Niwa, 1989), de modo que la variabilidad observadas en los parámetros cinéticos serían el resultado de los valores adoptados por las constantes de la reacción ρ . Precisamente el modelo propuesto por Glaser se considera consistente con la necesidad de emplear constantes ρ_F y ρ_R de signos opuestos para explicar los datos cinéticos encontrados en procesos de desdiazación heterolítica (Nakaruni y col., 1987), (Ravenskroft y col., 1988). Estos parámetros de ajustes normalmente son positivos y de valores muy similares en prácticamente en la totalidad de las reacciones heterolíticas que afectan a los

derivados bencénicos (Hansch y col., 1991), de modo que los dos signos opuestos se interpretan como el resultado de que el carácter dativo del enlace *sigma* C←N está compensada por la existencia de un enlace dativo *pi* dirigido en sentido opuesto C→N (Glaser y col., 1999). Aunque esta formulación de los iones bencenodiazónicos es aceptada como explicación del comportamiento experimental en algunos casos, por ejemplo en la desdiazación del *p*-metilbencenodiazonio en medio acuoso ácido a 60° C. (García Meijide y col., 1998), el alcance de las propuestas formuladas por Glaser tropieza con la dificultad de su comprobación experimental. Además, esas propuestas parecen estar todavía por evaluar en procesos de desdiazación no heterolíticos.

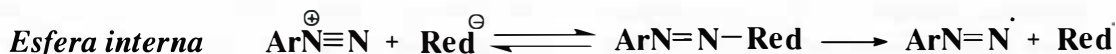
DESDIAZOACIÓN HOMOLÍTICA

Las sales de los iones arenodiazonio son altamente susceptibles de reducirse (Zollinger, 1973), (Fry, 1978), (Galli, 1981); (Yasui y col., 1984); (Galli, 1988) a través de procesos de transferencia monoeléctronica, que pueden producirse de dos formas diferentes; mediante un *mecanismo de esfera externa* o *no enlazado* que

involucra la transferencia directa de un electrón desde el agente reductor al ion de diazonio, o un *mecanismo de esfera interna* o *enlazado* que supone la formación de un intermediato complejo covalente, que sufre ruptura homolítica y por tanto la transferencia electrónica se produce a través del enlace formado entre el oxidante

y el reductor. Ambos mecanismos producen los mismos productos, y la rápida pérdida de nitrógeno desde el *radical arildiazenilo*, para produ-

cir el *radical arilo*, confiere a este proceso su irreversibilidad característica (Galli, 1988) (Reszka y Chignell, 1993).



En general, se admite que el mecanismo de esfera externa está favorecido cuando el reductor es potente y la implicación de especies radicalarias en estos procesos parece desde hace tiempo fuera de toda duda

Tal como se ha indicado previamente, el mecanismo homolítico puede tener lugar en competencia con el mecanismo heterolítico. La preponderancia del mecanismo homolítico está influenciada por cuatro requisitos:

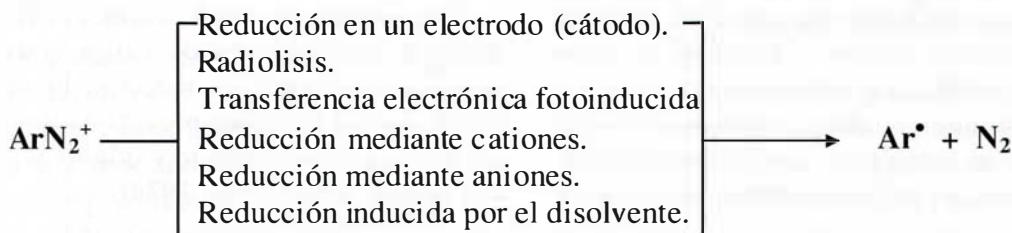
- La afinidad de la sal de diazonio para aceptar un electrón.

- La eficiencia reductora del donador de electrones.

- Las características del entorno de la reacción.

- La velocidad de las distintas reacciones en las que puede participar el radical arilo.

Galli (Galli, 1988), ha realizado una extensa revisión sobre las reacciones homolíticas de los iones arenodiazonio y sobre la química del radical arilo. A continuación se ofrece un breve resumen de los mecanismos generales de desdiazooación homolítica basado en la citada revisión.

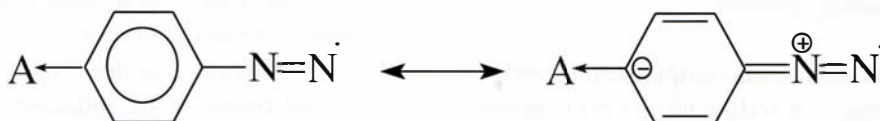


Reducción en un electrodo.

Mediante estudios electroquímicos se ha comprobado que las sales de diazonio son especies fácilmente reducibles en un electrodo. El mecanismo se supone que transcurre a través de un *radical diazenilo* (ArN_2^{\cdot}), muy lábil que descompone rápidamente en nitrógeno y radical arilo. Se ha comprobado que existe una correlación bastante buena entre el potencial de semionda de

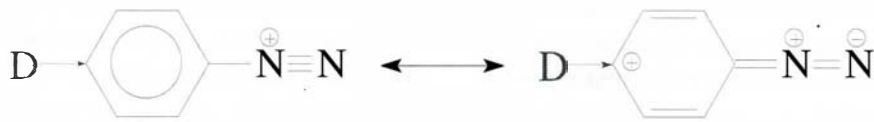
reducción, $E_{1/2}$ y los valores de la constante del sustituyente de la ecuación de Hammett, σ para distintos sustituyentes en *para* del anillo (Elofson y Gadallah, 1969).

Los resultados de esta correlación para las sales de diazonio indican que sustituyentes atractores de electrones, o sea con efecto -I o -M, (A) incrementan la facilidad de reducir el sustrato, debido posiblemente a la estabilización del radical diazenilo



mientras que sustituyentes donadores de electrones, o sea +I o +M, (D) estabilizan la sal de

diazonio en contraposición al radical diazenilo, y por ello decrece la tendencia a adquirir un electrón.



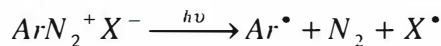
Este aspecto ha sido confirmado mediante estudios teóricos (Moffat, 1978) y una dependencia similar ha sido encontrada entre la actividad biológica y el potencial de reducción de los iones arenodiazónicos (Doyle y col., 1985, 1987).

La formación del radical diazenilo ha sido objeto de alguna controversia. No obstante, en la actualidad, la presencia del radical diazenilo como compuesto intermedio de la reducción de iones arenodiazónicos está aceptada ya que se ha podido aislar el correspondiente producto de dimerización $\text{ArN}=\text{N}-\text{N}=\text{NAr}$ (Brede y col., 1979) Dreher y colaboradores (Dreher y col., 1981) indican que la existencia de este radical es muy probable aunque no ha sido posible detectarlo directamente, ni siquiera mediante RPE, debido a su gran inestabilidad. La velocidad de descomposición del radical diazenilo en radical arilo y nitrógeno, no se conoce con exactitud. A partir de los estudios de Eloffson y Gadallah (Eloffson y Gadallah, 1969), que trataron sistemas de reducción monoelectrónica sustancialmente reversibles, se estableció que la constante de fragmentación del radical diazenilo no podía ser

mucho mayor de 10^5 s^{-1} . No obstante otros autores (Porter y col., 1978) encontraron valores comprendidos entre 10^7 y 10^8 s^{-1} mediante la técnica CIDNP, estudiando la pérdida de nitrógeno de radicales diazenilos generados por homolisis de azocompuestos no simétricos $\text{ArN}=\text{NR}$. Por otra parte, Becker y colaboradores (Becker y col., 1980) encontraron tiempos de vida de 20 a 3600 ns para este radical. Según un experimento de Suehiro (Suehiro, 1986), que consistía en atrapar el radical diazenilo como $\text{PhN}=\text{NPh}$, la constante de velocidad de fragmentación de este radical dio como valor más bajo $5 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$.

Transferencia electrónica fotoinducida

Este proceso supone la formación de un complejo de transferencia de carga entre el ión bencenodiazónico y un reductor. La excitación por la luz del complejo provoca la transferencia electrónica en el complejo y origina la aparición del radical arilo (Ando, 1978)



El proceso puede producirse si el contraión de la sal es un reductor adecuado originándose los haluros de arilo correspondientes (Ambroz y Kemp, 1982). Sin embargo, cuando el reductor no es el adecuado la energía aportada por la radiación luminosa excitadora puede producir simultáneamente reacciones heterolíticas (Becker y col., 1977), (Ambroz y Kemp, 1979a).

Reducción mediante cationes

Las sales cuprosas han sido ampliamente usadas con el fin de producir la reducción de estos iones (Doyle y col., 1977), (Hanson y col., 1991), (Gilbert y col., 1992), (Griffiths y Murphy, 1992). La razón de ello se debe al apropiado potencial de reducción (0,16 V) del catión cuproso, tal como fue sugerido por Waters (1942), que le

hace especialmente idóneo para transferir electrones a un ion de diazonio incluso teniendo en cuenta su tendencia a la oxidación espontánea. Otros cationes: Sn(II) (Galli, 1981), Cr(II), (Citterio y col., 1980), Ti(III) (Hazlewood y col., 1995), V(II) (Citterio y col., 1980), o Fe(II) (Hazlewood y col., 1995), (Gannett y col., 1996) cumplen el mismo requisito y, por tanto, también son efectivos para producir desdiazación mientras que reductores más débiles como Cd(II), Mn(II), Ni(II), Co(II) o Zn(II) no tienen capacidad para reducir a los iones arenodiazónicos.

Se han considerado dos posibles vías de reducción tal como se ha indicado con anterioridad. En relación con este aspecto se ha propuesto que el mecanismo de esfera interna podría transcurrir de un complejo de estructura $[\text{ArN}_2\text{M}]^{(n+1)+}$ en el cual el ion de diazonio actúa como ligando (Sutton, 1975), (Moffat, 1978). Es

lógico pensar que el mecanismo de transferencia electrónica directa, o sea el de esfera externa, estaría favorecido en el caso de que el metal sea muy buen reductor.

En general, se puede afirmar que el mecanismo de reducción se encuentra afectado tanto por la naturaleza del metal como por la naturaleza de los sustituyentes en el ion arenodiazónico. Se ha estudiado la influencia del potencial de reducción del metal sobre la selectividad de la reacción de desdiazooación para metales como Sn(II), Cu(I) y Fe(II). Los resultados encontrados ponen de manifiesto que una alta selectividad va acompañada evidentemente por una baja reactividad, es el caso de los peores reductores, como por ejemplo el catión ferroso. Por contra, los cationes fuertemente reductores, como pueden ser el estañoso y el cuproso, presentan una baja selectividad (Galli, 1984). Asimismo la facilidad de la reducción ha sido analizada en función de la naturaleza del sustituyente en el anillo (Lawson y col., 1995) encontrándose un comportamiento similar al citado en el caso de la reducción electroquímica (Elofson y Gadallah, 1969).

Debe señalarse, además, que el mecanismo de acción de las sales cuprosa sobre los iones arenodiazónicos no se limita a la ruta homolítica ya que se han aportado evidencias experimentales de la posible desdiazooación por vía heterolítica (Spessard, 1970), (Scwing-Weill, 1973). Asimismo, esta ruta explicaría los resultados obtenidos en desdiazooación de 4-, 3- y 2-metilbencenodiazonio en presencia de CuCl₂, HCl y NaCl (García Meijide y col., 1998), (Pazo Llorente y col., 1999)

Reducción inducida por aniones

Los aniones también pueden inducir desdiazooación mediante el mecanismo de esfera externa, o bien formando un aducto covalente,

favorecido este, por la interacción electrostática. De este modo, un nucleófilo presente como contraión de un ion de diazonio, o añadido a la disolución, puede transferir electrones. El camino mecanístico seguido depende del potencial de oxidación del nucleófilo y de las características del disolvente (Zollinger, 1978). Debe tenerse en cuenta que la reacción de formación del aducto covalente puede ser reversible (Zollinger, 1983), y en tal caso, el mecanismo de esfera externa puede ocurrir, en principio, antes o después de la formación del aducto. Por tanto esto advierte que la detección del aducto covalente no constituye una prueba irrefutable de que el mecanismo seguido sea de esfera interna.

Por otro lado, incluso el propio regulador empleado para mantener el pH puede inducir la descomposición, por tanto es de suma importancia la elección de éste, procurando que no tenga carácter nucleofílico, para que así no ataque a los iones de diazonio. Se ha demostrado que los acetatos pueden actuar como nucleófilos formando aductos con los iones diazonio, sin embargo ni los fosfatos ni los percloratos tienen carácter nucleofílico suficiente para dicho ataque (Brown y Doyle, 1988).

Galli (Galli, 1988) distingue dos tipos de nucleófilos en función de su capacidad para producir una transferencia electrónica directa al ion arenodiazonio. Entre los que pueden originar la transferencia electrónica directa se considera el ion yoduro (Galli, 1981), xantatos (Wulfman, 1978), aminas alifáticas terciarias (Rüchardt y col., 1970), ascorbato (Reszka y Chignell, 1995) N-bencil-1,4-dihidronicotinamida, moléculas-modelo de NAD(P)H (Yasui y col., 1984) (Reszka y Chignell, 1995) o ferrocianuro potásico (Doyle y col., 1987) (Reszka y Chignell, 1995). También existen evidencias de que los iones fenolato pueden participar en una transferencia electrónica lo que constituye una ruta alternativa a la reacción de copulación diazoica electrofílica (Bubnov y col., 1972) según el esquema (Fig 3).

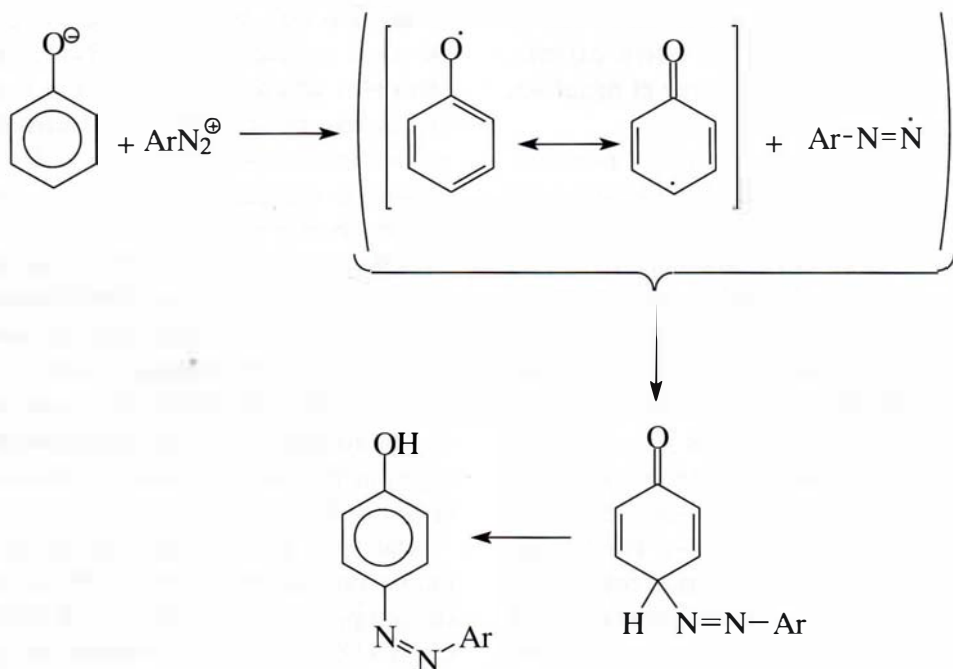


FIGURA 3.- Esquema del mecanismo de azocoplación por vía de transferencia electrónica (tomado de Minisci y col., 1993).

En el esquema de la Figura 3 se puede observar que el proceso implica la participación de un radical derivado del anión fenolato. Este mecanismo, en el que están involucrados los potenciales *redox* de las especies presentes, es difícil de distinguir de la reacción de copulación clásica, porque el par radicalario puede recombinarse en la jaula de disolvente antes de que el radical diazenilo pierda nitrógeno, conduciendo en cual-

quier caso a los azocompuestos (Minisci y col., 1993)

Además existen evidencias de que los radicales pueden también actuar de forma directa en la reducción de iones arenodiazónicos. Es el caso del radical semiquinona HQ[•] que actúa mediante un mecanismo de esfera externa, reduciendo a los iones de diazonio y convirtiéndose en quinona Q (Jirkovsky y col., 1981)



La reducción puede también originarse por el radical semiantraquinona (Fomin y col., 1980) o hidroquinona (Brown y Doyle, 1988), (Reszka y Chignell, 1995). Respecto a los mecanismos de reducción por fenoles y derivados fenólicos, los datos recogidos en algunos casos para estos procesos son insuficientes como para permitir establecer una elección convincente entre esfera interna, que llevaría asociada la participación de un diazoéter, y esfera externa. No obstante Ritchie y Wright (Ritchie y Wright, 1971) han indicado que la constante de velocidad para la oxidación del monoanión de hidroquinona con sales de diazonio es entre 10 y 100 veces mayor que la constante para la reacción de asociación de iones diazonio e hidroxilo. Como el ion hidróxido es más básico y más nucleófilo que los aniones

fenóxico, el mecanismo de esfera interna para la transferencia electrónica en la reacción con HQ[•] es bastante improbable frente al mecanismo de esfera externa (Brown y Doyle, 1988).

Un aspecto importante de la reducción de iones arenodiazónicos por semiquinona, semiantraquinona o hidroquinona es que algunas sustancias naturales poseen el grupo quinónico en su molécula y, por tanto, puede suponerse una capacidad reductora similar. Esta capacidad ha sido analizada para la melanina, un pigmento responsable de la coloración de la piel y cabello humano, que puede intervenir en procesos de oxidación-reducción con diversos dadores y aceptores electrónicos (Chauffe y col., 1975), (Gan y col., 1976, 1977), (Menter y col., 1990). Reszka y Chignell (Reszka y Chignell, 1993) demuestra

que, en efecto, un derivado sintético de melanina (DOPA-melanina) y sus presurores catecol, ácido 3,4-dihydroxibenzoico, ácido 3,4 dihydro-

xicinámico, 3,4-dihydroxifenilalanina y 6-hidroxidopamina reducen al 4-metoxifenilhidrazonio en un proceso monoeléctrico

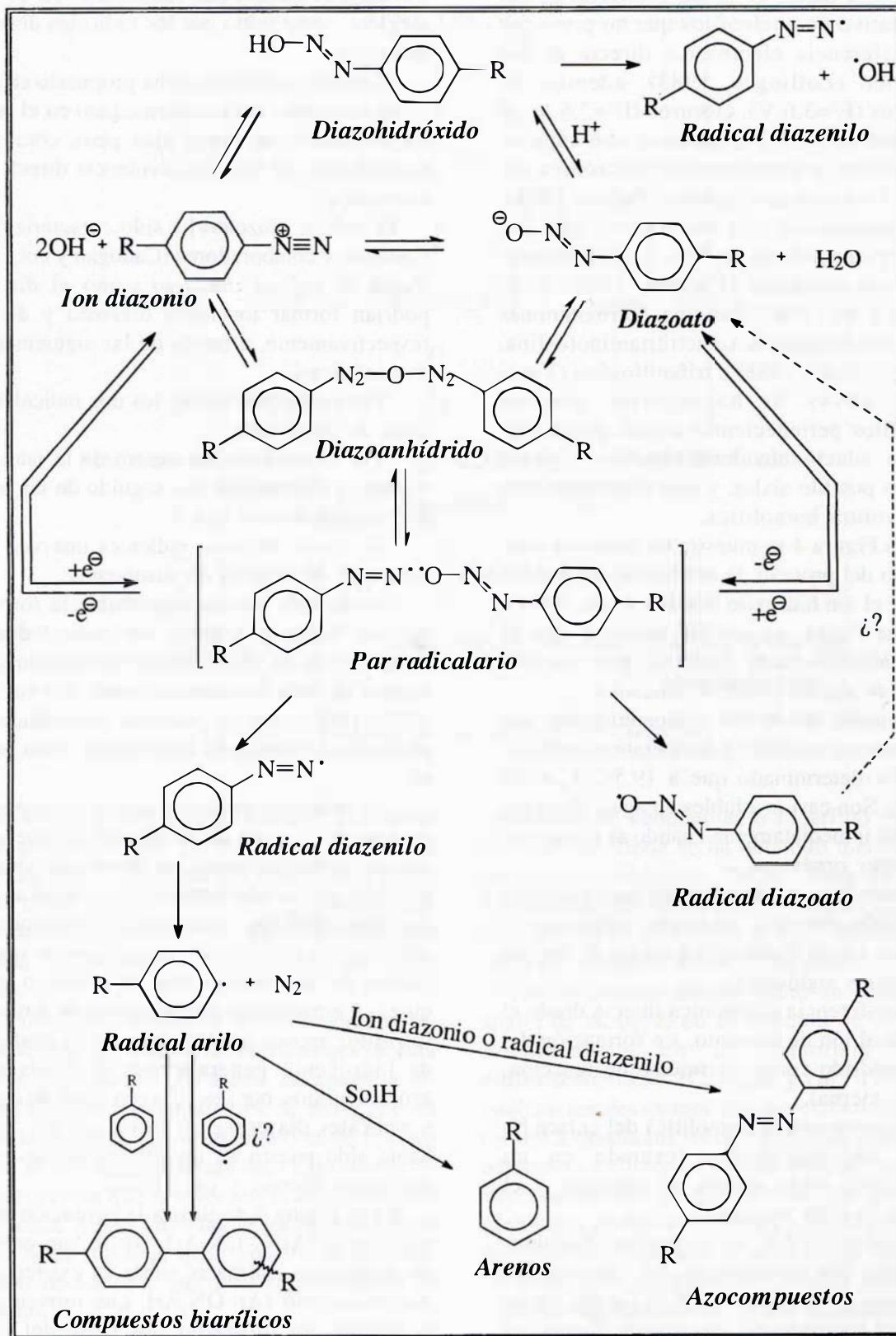


FIGURA 4.- Esquema reactivo para la desdiazooación de sales de diazonio en medio acuoso ligeramente básico (tomado de Dreher y col., 1981).

autocatalizado por el que se forma el correspondiente radical arilo y los radicales derivados de melanina y de las catecolaminas.

Por otra parte, el anión hidróxilo es representativo de nucleófilos que no provocan la transferencia electrónica directa al ion diazónico (Zollinger, 1983), además los fluoruros ($E^{\circ}=3,6$ V), cloruros ($E^{\circ}=2,6$ V), y bromuros ($E^{\circ}=2,0$ V), tampoco son capaces de producir la transferencia electrónica directa a los iones de diazonio (Parker, 1981), en contraposición con los yoduros que tienen un potencial mucho más bajo. Este grupo incluye alcóxidos (Ebersson, 1984), ArS- (Petrillo y col., 1987), piridina, hidroxilaminas N,N-disustituidas, hexametiltriaminofosfina, $(Me_2N)_3P$ (Galli, 1988) o trifenilfosfina (Yasui y col., 1994). Se ha sugerido que los nucleófilos pertenecientes a este grupo forman un aducto covalente, que en algunos casos es posible aislar, y que eventualmente sufren rotura homolítica.

En la Figura 4 se muestra un esquema simplificado del proceso de desdiazooación producida por el ion hidroxilo (Dreher y col., 1981). En dicha figura, es posible observar que el *diazooanhídrido* puede formarse por reacción del *ion de diazonio* con el *diazoato*.

En estado sólido los diazoanhídridos son relativamente estables a temperatura ambiente. Se ha determinado que a $19,5^{\circ}C$ $t_{1/2}=402$ minutos. Son casi insolubles en agua, descomponiéndose inmediatamente cuando se tratan con disolventes orgánicos.

Por otro lado, la formación del par radicalario constituido por los *radicales diazoato* y *diazenilo*, puede transcurrir a través de los dos mecanismos siguientes:

- Transferencia electrónica directa desde el diazoato al ion de diazonio, sin formación del diazoanhídrido como intermedio de reacción, (esfera externa).

- Descomposición homolítica del enlace N-O del diazoanhídrido, formado en un preequilibrio entre el ion de diazonio y el diazoato, (esfera interna)

Mediante CIDNP no es posible distinguir entre estos dos mecanismos. No obstante, no parece que el diazoato (ArN_2O^-) actúe como agente de transferencia electrónica directa, ya que no se han encontrado evidencias cinéticas claras (Besse y Zollinger, 1981) y además en

algunos casos se ha podido aislar el diazoanhídrido (ArN_2ON_2Ar) (Kauffmann y col., 1960). En ambos casos (esfera interna *versus* esfera externa), se formaría el mismo par radicalario, en el estado singlete, constituido por los radicales diazoato y diazenilo

El radical diazenilo se ha propuesto en numerosas ocasiones como intermedio en el proceso de desdiazooación homolítica pero, como ya se ha indicado, no hay una evidencia directa de su existencia

El radical diazoato ha sido caracterizado por Cadogan y colaboradores (Cadogan y col., 1971). Tanto el radical diazoato como el diazenilo, podrían formar los iones diazoato y diazonio, respectivamente, a través de las siguientes rutas mecanísticas:

- Por desproporción de los dos radicales en la jaula de disolvente.

- Por recombinación dentro de la jaula, para formar el diazoanhídrido, seguido de un proceso de escisión heterolítica.

- A través de estos radicales una vez hayan escapado de la jaula de disolvente.

No obstante resulta improbable la formación del ion diazonio a partir del radical diazenilo escapado de la jaula debido principalmente al tiempo de vida sumamente corto (Becker y col. 1977, 1980), que se fractura homolíticamente produciendo nitrógeno que escapa como producto.

Los radicales diazenilo que sean capaces de escapar de la jaula de disolvente en que se formaron, principalmente se descompondrán por escisión generando nitrógeno y radical arilo. Se han detectado los productos de sustitución aromática del radical arilo, o sea biarilos que provienen de la reacción con un areno, o incluso quizás formados por dimerización de dos radicales arilo; arenos provenientes de la abstracción de hidrógeno, generalmente al disolvente; y azocompuestos, por reacción con iones de diazonio o radicales diazenilo (Schwarz, 1979). Esto ya había sido puesto de manifiesto en disolventes orgánicos (Berger y col., 1972).

En la Figura 5 se ilustra la evolución del par radicalario $[ArN_2\cdot-ON_2Ar]$. No se han encontrado evidencias químicas sobre la existencia del par radicalario $[Ar\cdot-ON_2Ar]$, que provendría de la pérdida de nitrógeno por parte del radical diazenilo en el par radicalario (par singlete), dentro de la jaula de disolvente, o mediante encuentro

difusivo de los dos radicales (Dreher y col., 1981). El diazoéter que provendría del acoplamiento de

este par radicalario, podría ionizarse en agua, generando un ion de diazonio y un fenolato que

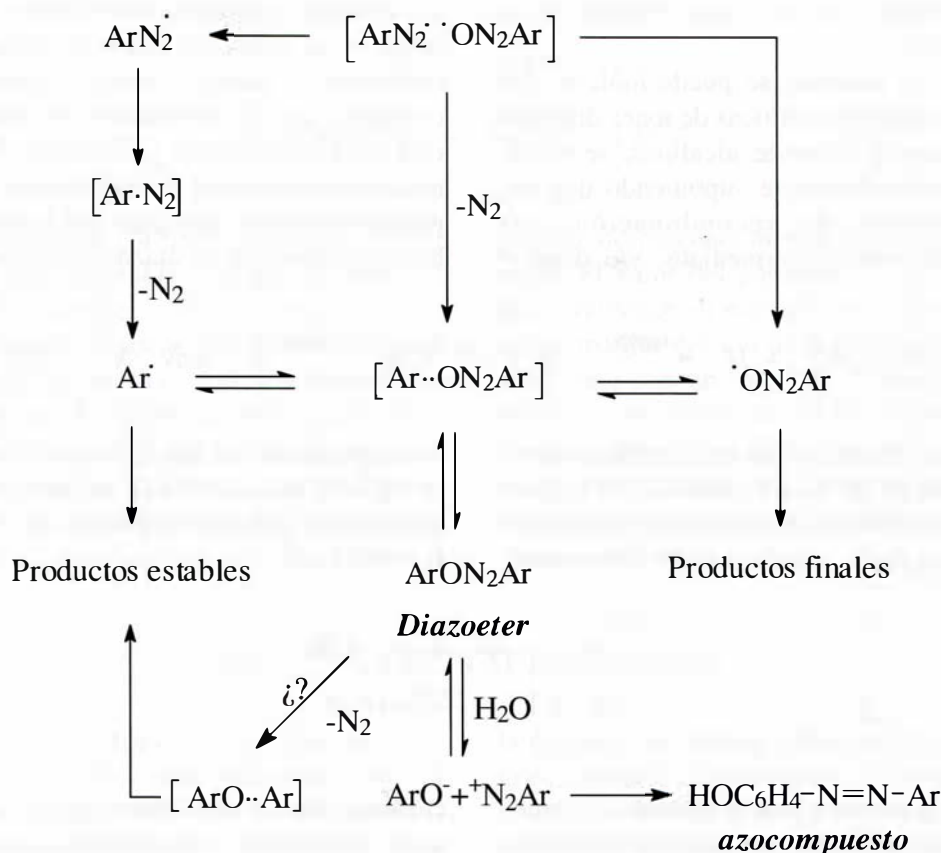


FIGURA 5.- Evolución del par radicalario $[ArN_2\bullet\bullet ON_2Ar]$.

podrían interaccionar para producir el correspondiente azocompuesto. De hecho, experimentos realizados con ^{15}N -CIDNP (Dreher y col., 1981) y ^{13}C -CIDNP (Berger y col., 1972) indican que en la desdiazooación de los iones de diazonio inducida con hidroxilos, los primeros son regenerados.

Por otra parte Dreher y colaboradores comprobaron también que en las condiciones de esta reacción y purgando con argón, no aparecía intercambio entre los dos átomos de nitrógeno en el ion de diazonio. El intercambio entre los dos átomos de nitrógeno aparece sólo bajo condiciones de reacción que favorezcan la desdiazooación heterolítica. A pesar de ello, se ha encontrado en presencia de piridina, que favorece la descomposición homolítica, una leve translocación de nitrógeno.

Por su parte el radical diazoato es relativamente persistente, incluso puede ser detectado por RPE (Cadogan y col., 1971). El signo de las

constantes de acoplamiento hiperfino para esta especie radicalaria se ha obtenido mediante cálculos semiempíricos INDO. Para el radical bencenodiazooato tenemos $a_{N(1)} = +3,2$ G; $a_{N(2)} = -43,1$ G y $g = 2,0017$ (Cadogan y col., 1971), siendo N(2) el nitrógeno unido al oxígeno.

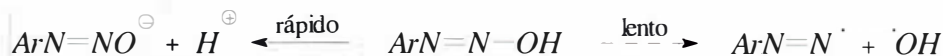
No se conoce mucho sobre su reactividad, aparte de su papel en la reacción de Gomberg-Bachmann y en la termolisis de N-nitrosoacetanilidas (Cadogan y col., 1971). Probablemente desaparece por dimerización, conduciendo a productos incorporados en el sólido de naturaleza polimérica que se obtiene como residuo, formando el 50-60% de los productos (Schwarz, 1979). También es posible postular su desaparición mediante la sustracción de átomos de hidrógeno y/o por transferencia electrónica, produciendo finalmente el ion diazoato. Es necesario hacer notar que especialmente al comienzo de la reacción, la concentración de productos de la reacción que puedan actuar como donadores

de electrones o agentes de transferencia de hidrógeno será muy pequeña y por tanto estas reacciones de terminación del radical diazoato sólo serán importantes en las etapas finales de la descomposición.

En base a lo anterior, se puede indicar, que las desdiazooaciones homolíticas de iones diazonio en disoluciones débilmente alcalinas, se explican más satisfactoriamente suponiendo que sufren un proceso de recombinación, vía diazoanhídrido como intermediato, y/o despro-

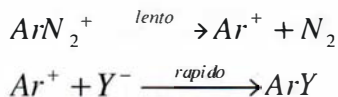
porción del radical diazoato y diazenilo en el par radicalario singlete.

En este sentido, extensos estudios realizados por Zollinger y colaboradores (Dreher y col., 1981), ratifican el esquema reactivo presentado anteriormente, y además indican según evidencias cinéticas, que la formación del diazoanhídrido está favorecida (Besse y Zollinger, 1981) y no la rotura homolítica del diazohidróxido, ya que éste proceso es mucho más lento que la reacción ácido-base que convierte al diazohidróxido en diazoato.



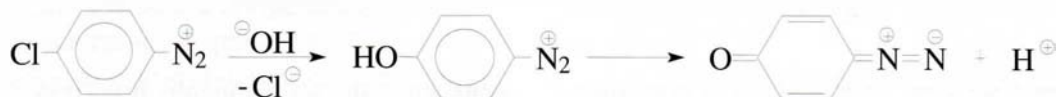
Con aniones fuertemente nucleofílicos existe la posibilidad de una contribución importante del mecanismo heterolítico, especialmente con pobres donadores de electrones,

como puede ser el ion fluoruro. En estos casos la rápida reacción del catión arilo con el nucleófilo genera el producto o productos solvolíticos:



También han sido documentados procesos de sustitución aromática nucleofílica, (Besse y col., 1981a) debido al poderoso

carácter desactivante del grupo diazonio, lo que favorece el ataque de especies nucleofílicas:



Por todo lo visto se puede decir que los nucleófilos inducen desdiazooación homolítica conduciendo a la aparición de radical arilo, que por posteriores reacciones generará productos de reducción ArH o de sustitución ArY.

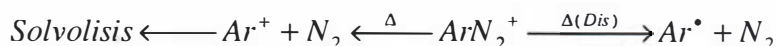
supuesto en este caso la competición con el mecanismo heterolítico es muy fuerte (Ravenscroft y col., 1987).

Aunque un método de obtención de fenoles es la hidroxidesdiazooación heterolítica en agua se ha indicado que los iones arenodiazónicos muestran una cierta tendencia a sufrir procesos homolíticos en reacciones térmicas (Bunnett y Yijima, 1977), (Zollinger, 1983). En cualquier caso, las condiciones experimentales deben elegirse muy cuidadosamente para estar seguro de cual es el proceso de desdiazooación que ocurre.

Szele y Zollinger han encontrado (Szele y Zollinger, 1978) que la desdiazooación homolítica de carácter térmico, se encuentra favorecida por el incremento

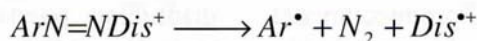
Reducción inducida por el disolvente

Conjuntamente con otros factores, el disolvente también puede formar con el ion diazonio un intermedio covalente que bajo la influencia de las colisiones puede fracturarse homolíticamente, constituyendo el paso de iniciación para una cadena de reacción radicalaria. Por



de la nucleofilia del disolvente y/o por el incremento de la electrofilia del átomo de nitrógeno b de la sal de diazonio, influido por los sustituyentes del

sistema anular. Estos efectos facilitan que el disolvente actúe como un donador de electrones al átomo de nitrógeno (Hirose y col., 1976).



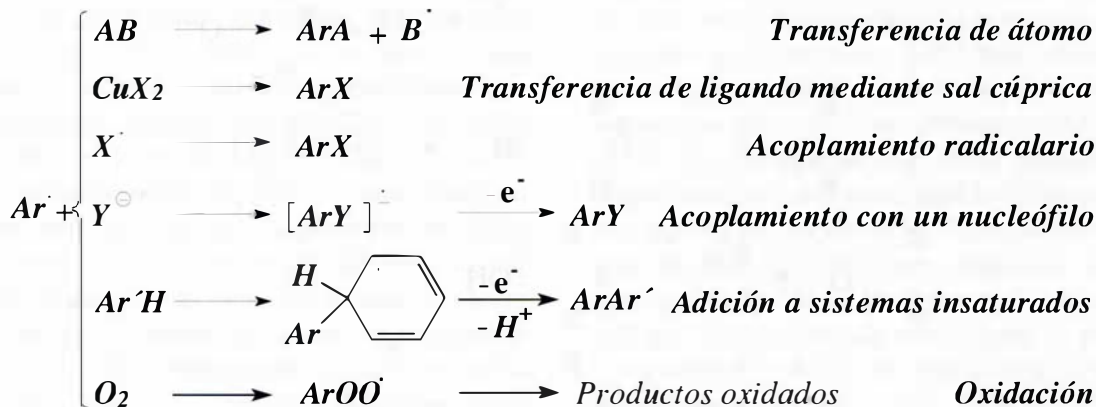
Szele y Zollinger (Szele y Zollinger, 1978) encontraron una razonable correlación entre el parámetro *B* de Koppel y Paju (Koppel y Paju, 1974), y las características del disolvente para favorecer cada mecanismo. Así, los disolventes con un parámetro *B* mayor que 400, como es el caso de piridina, originan preferentemente desdiazooación homolítica, mientras que disolventes con un valor de *B* menor de 150, como es el caso de diclorometano, son más favorables a

generar desdiazooaciones heterolíticas. Evidentemente el valor del parámetro *B* y su capacidad para favorecer un mecanismo u otro depende de la electrofilia del ion de diazonio. De hecho, un disolvente con un valor de *B* relativamente pequeño, por ejemplo 190, podría inducir desdiazooación homolítica con sales de diazonio *para*-nitro substituidas. También pueden existir efectos sinérgicos entre el disolvente y otros aniones presentes.

QUÍMICA DEL RADICAL ARILO

Los productos finales del proceso de desdiazooación están determinados por la reactividad del radical arilo que es independiente de la fuente que lo produce. Así, el estudio de

la química del radical arilo, permite racionalizar gran cantidad de reacciones, en apariencia diferentes. Es posible resumir la reactividad de este radical en el siguiente esquema:



Una interesante cuestión relacionada con la química del radical arilo es la posibilidad de interactuar con el oxígeno molecular. Los radicales centrados en el carbono, usualmente reaccionan con oxígeno en reacciones controladas por difusión, con una constante de velocidad de aproximadamente $2 \cdot 10^9 M^{-1}s^{-1}$ (Neta y col., 1990). Los radicales peroxilo orgánicos resultantes, $ROO\cdot$ tienen una vida relativamente larga, comparada con la de otros radicales centrados en oxígeno y

exhiben tiempos de semivida tan largos como los segundos. No obstante, este tiempo varía considerablemente en función de la estructura del radical y del entorno en que se encuentre. Así por ejemplo, el radical perhidroxilo $HOO\cdot$ es bastante efímero debido a su bajo valor de pK_a (4,88), ya que a valores de pH superiores a 4,88 la rápida pérdida del protón conduce a la especie reactiva superóxido. En principio podríamos postular diferentes vías de descomposición

de estos radicales, a saber: a) Disociación heterolítica, b) Dimerización y copulación, c) Reducción y d) Reacciones de adición.

Los radicales peroxilo orgánicos ROO· no suelen experimentar escisiones de naturaleza heterolítica, debido posiblemente a la energía libre de activación necesaria para la producción del ion carbonio, lo que hace que dicho proceso sea energéticamente desventajoso. Los ROO· desaparecen en una reacción de primer orden sólo en casos especiales. En general su destino viene regido por un decaimiento bimolecular que ha sido mostrado por Furimsky y colaboradores, (Furimsky y col., 1980) involucrando un tetróxido de corta vida como intermediato. Estos tetróxidos formados mediante una recombinación reversible, son sustancias reactivas que descomponen a temperatura ambiente, aunque pueden ser observadas a

bajas temperaturas (von Sonntag, 1987). Se ha constatado que los radicales peroxilo terciarios, dimerizan formando tetróxidos que descomponen reversiblemente a radicales alcóxido terciarios y oxígeno a temperaturas inferiores a -85°C. A -70°C los radicales alcóxido terciarios, RO· en disolución, pueden reaccionar con los radicales peroxilo, ROO· generando *dialquiltrióxidos* ROOR, sustancias que gozan de una mayor estabilidad, aunque descomponen a -30°C para producir, entre otros productos, peróxidos dialquílicos ROOR. Por su parte los *dialquiltetróxidos*, ROOOOR, primarios y secundarios, descomponen mediante el mecanismo de Russel, generando, entre otras cosas, oxígeno singlete. El esquema de la Figura 6, muestra las vías de descomposición del intermediato tetróxido (Zegota y col., 1984).

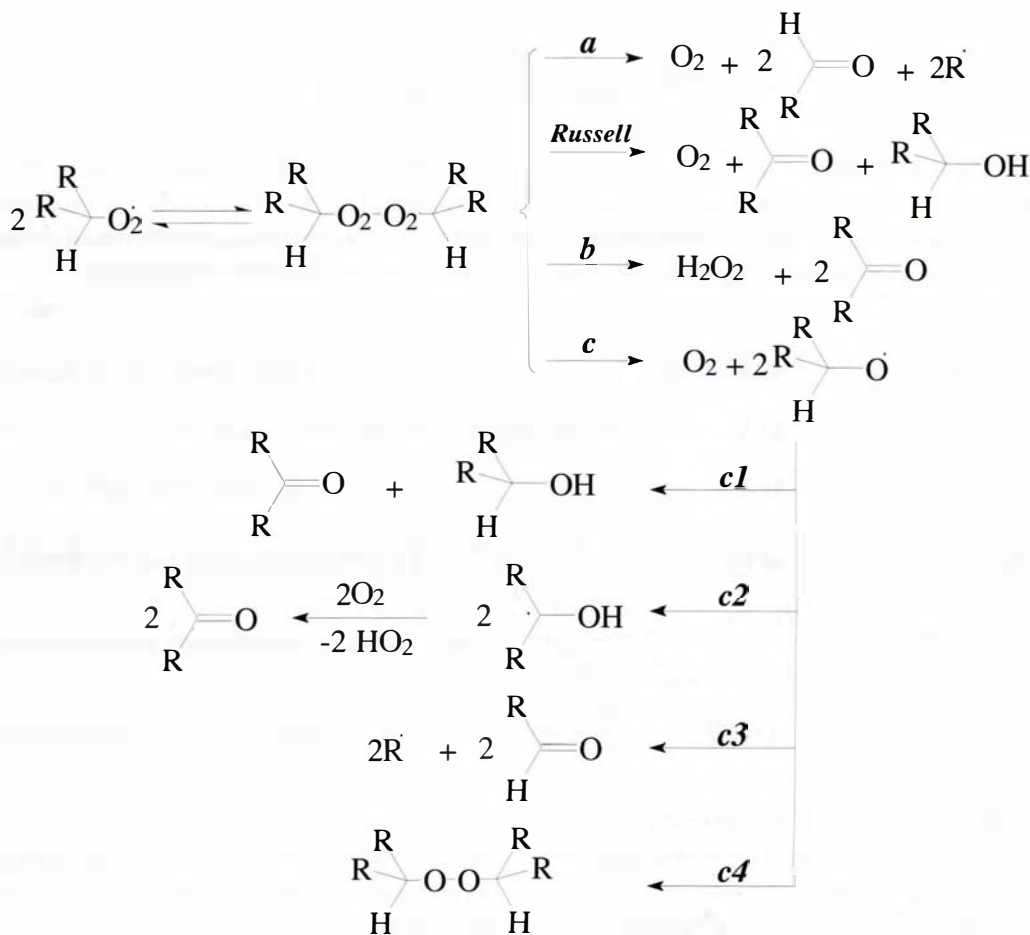


FIGURA 6.- Procesos de descomposición de los dealquiltetróxidos.

Hay dos reacciones concertadas, el mecanismo de Russell (Fig.7), con un estado de transi-

ción de seis miembros, y la reacción *b* donde se produce peróxido de hidrógeno.

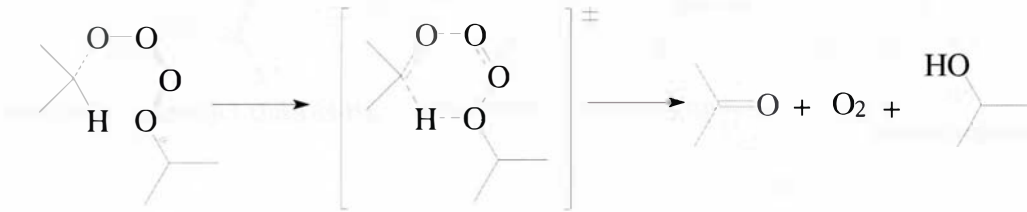
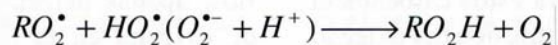


FIGURA 7.- Mecanismo concertado de Russell para la descomposición de los dialquiltetróxidos.

Un camino que es frecuente e importante, *c*, involucra la formación de radicales oxilo o alcóxido (von Sonntag, 1987). Estos radicales pueden desproporcionar dentro de la jaula de disolvente, reacción *c1* proporcionando los mismos productos que genera el mecanismo de Russell, o bien combinarse para formar el peróxido de la reacción *c4*, aunque este proceso usualmente reviste poca importancia. En competición con estos procesos, los radicales oxilo pueden sufrir una migración de hidrógeno 1,2 ilustrado

en la reacción *c2*, reacción que puede ser de considerable importancia en la química de los radicales peroxilo. Frecuentemente, se ha pensado que los productos observados han sido originados mediante una fragmentación de los radicales oxilo como podemos apreciar en la reacción *c3*. Por otra parte, el superóxido reacciona con los radicales peroxilo a través de un proceso de transferencia electrónica, que incluso puede darse a pH fisiológico, para generar hidroperóxidos.



De forma totalmente análoga a lo visto, los radicales fenilo reaccionan con el oxígeno molecular generando radicales fenilperoxilo (Sommeling y col., 1993). En el caso de que existan en el medio agentes de transferencia de hidrógeno, la reacción de transferencia puede competir con la de adición de oxígeno. Los radicales fenilperoxilo son mucho más reactivos que los radicales metilperoxilo ya que, en general, grupos atractores de electrones incrementan la reactividad de las reacciones que producen estos radicales, (transferencia electrónica, adición y reacciones de transferencia de hidrógeno). La alta reactividad de los radicales fenilperoxilo, se debe al carácter atractor de electrones del grupo fenilo, lo cual incrementa la afinidad electrónica del oxígeno que soporta al electrón desapareado. En general, los radicales fenilo y los fenilo sustituidos, reaccionan con oxígeno con una constante de velocidad cercana a $2 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, similar a las constantes de velocidad obtenidas para algunos radicales alquilo y alquilo sustituidos (Neta y col., 1990).

La reactividad de los radicales fenilperoxilo sustituidos en *para*, también se encuentra afec-

tada por el sustituyente. De nuevo la reactividad sufre un incremento con sustituyentes atractores de electrones. Se ha estudiado la reacción de los radicales fenilperoxilo, con gran cantidad de sustancias orgánicas reductoras, con el fin de comprender su reactividad química (Alfassi y col., 1994), encontrándose que estos radicales son completamente reactivos actuando como oxidantes por captura de un electrón. Reaccionan con un gran número de reductores orgánicos en solución neutra incluida la vitamina C, trolox, un análogo hidrosoluble de la vitamina E, pero con la mayoría de los fenoles tan sólo en disoluciones alcalinas (Alfassi y col., 1994).

Otras formas de oxidación aparece en el esquema de la Fig. 8 donde indica como derivados de *p*-diazquinona pueden degradarse mediante fotólisis a 10 K en matrices de argón adicionadas de 2% de oxígeno generando primero carbenos y posteriormente O-óxidos de quinona (Bucher y Sander, 1992). En la citada Figura 8 pueden apreciarse los productos de descomposición fotoquímica de los derivados de paradiazoquinona, habiéndose nombrado las sustancias para el caso particular de $R^1=R^2=H$.

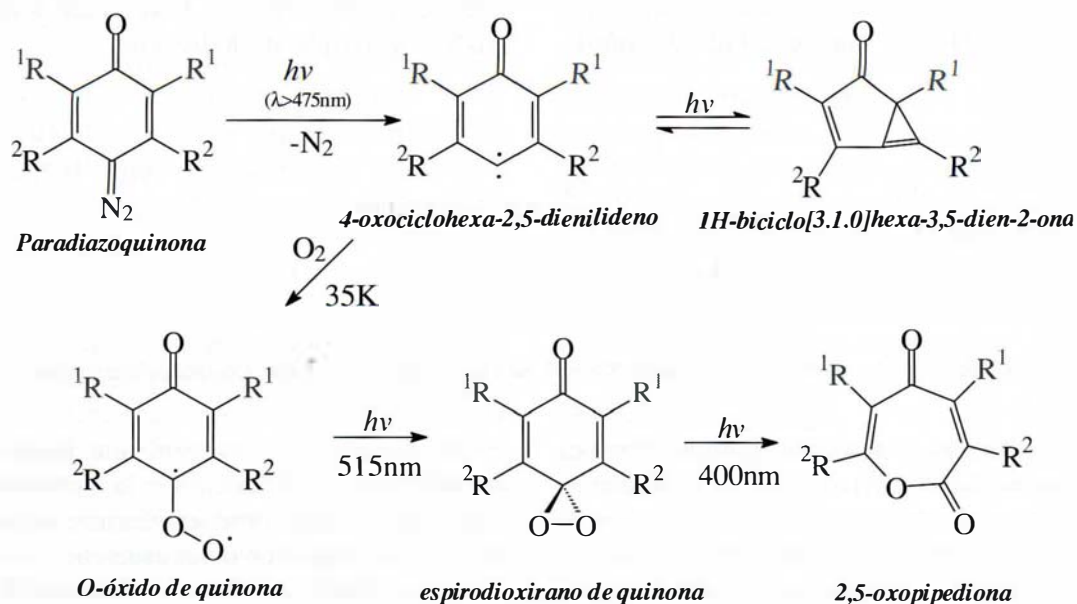


FIGURA 8.- Mecanismo fotolítico de la descomposición de compuestos relacionados con la paradiazoquinona (tomado de Bucher y Sander, 1992).

La reacción con el oxígeno molecular (3O_2) con los carbenos en estado triplete es rápida (Bucher y Sander, 1992). Para estos carbenos el proceso está controlado por la difusión del oxígeno molecular, mientras que para los carbenos singlete la reacción es más lenta, en varios ordenes de magnitud (Sander, 1990). Independientemente del estado de espín del carbeno, el producto principal lo constituyen los *O-óxidos de carbonilo*. La gran diferencia reactiva de los carbenos triplete frente a los que se encuentran con multiplicidad singlete, permite la determinación de la multiplicidad de espín de estos carbenos en el estado fundamental. Así, Bucher y Sander (Bucher y Sander, 1992) han utilizado estas características de la reacción de carbenos con el oxígeno para asignar a los carbenos mostrados en el esquema anterior la multiplicidad triplete para su estado fundamental.

Los *O-óxidos de carbonilo* son muy fotolábiles, poseyendo tiempos de vida del orden de los ms a temperatura ambiente. Después de irradiar estos compuestos durante algunos minutos con luz visible ($\lambda > 540$ nm) se transforman completamente en *espirodioxiranos*. Los óxidos de quinona, en contraste con la mayoría de los óxidos de carbonilo,

no muestran rotura fotoquímica del enlace O-O. Las quinonas son sólo subproductos minoritarios, apenas detectables, mientras el contenido de oxígeno en la matriz es menor del 2%. A altas concentraciones de oxígeno ($>5\%$), se forman quinonas y ozono, presumiblemente en reacciones bimoleculares. La irradiación con longitudes de onda más corta (con luz azul $\lambda = 436$ nm) produce rápidamente lactonas y pequeñas cantidades de CO_2 , pero a longitudes mayores de 400 nm conduce a la formación de una 2,5-oxopipediona (Sander, 1988b). Esta reacción de reagrupamiento fotoquímico es muy característica de dioxiranos (Sander, 1990). Esta secuencia de reacciones del carbeno con el oxígeno, puede considerarse como diagnóstico para la presencia de dicho carbeno.

Por último es preciso indicar la capacidad de los radicales peroxilo para actuar como agentes epoxidantes de dobles enlaces no aromáticos. Estos procesos de epoxidación comienzan con una reacción de adición del radical peroxilo a un doble enlace (Fig. 9)

Los procesos de epoxidación de dobles enlaces no aromáticos producidos *in vivo* poseen consecuencias de carácter toxicológico.

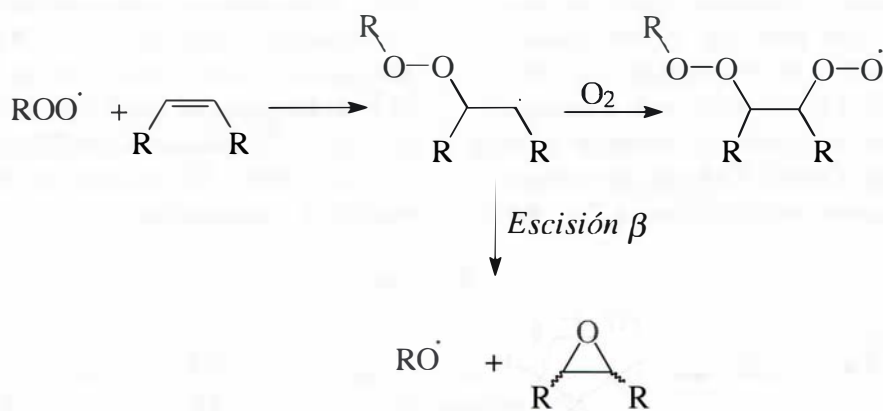


FIGURA 9.- Esquema reactivo para el proceso de epoxidación de dobles enlaces por parte de los radicales peroxilo.

DES DIAZOACION DE P-DIAZOQUINONA

Como ya se ha indicado con anterioridad, existen varias causas que justifican la vigencia de los estudios dedicados a los iones arenodiazónicos. De forma resumida cabría incluir entre esas causas, la propia estructura de los iones que condiciona su reactividad y propiedades, su utilidad en la química de síntesis, y su actividad como compuestos mutagénicos y/o carcinogénicos. Los procesos de desdiazación pueden combinar procesos heterolíticos con procesos homolíticos en los que es probable que se formen las especies genotóxicas. Con referencia a este último aspecto, ya se ha señalado que existe un limitado conocimiento de cual es realmente el agente genotóxico: el propio ión o especies derivadas de él como son el catión arilo, el radical diaceniilo o el radical arilo. También es motivo de investigación actualmente el punto de actuación de los agentes que dañan la estructura del ADN y si alguno de estos daños es ocasionado de forma directa por interacción con el agente causal o sobreviene en una reacción secundaria. En último término se desconoce igualmente qué daños son susceptible de provocar posteriores efectos cancerígenos.

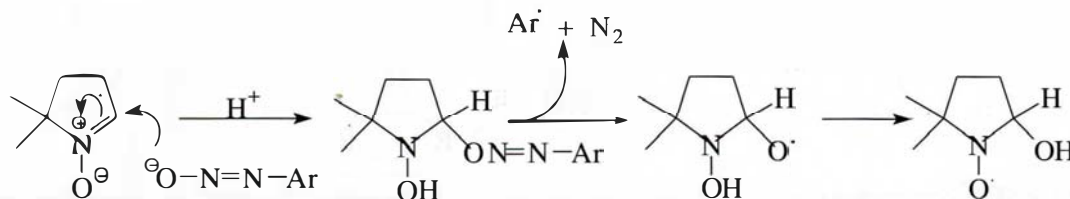
Estas cuestiones generales están presentes junto a otras en el análisis de una clase particular de iones arenodiazónicos: la *p*-diazquinona (PDQ). *O*- y *p*-diazquinona son compuestos mutagénicos para *Salmonella typhimurium* TA98 y TA100 sin activación metabólica, que provocan alteraciones en las nucleobases púricas y pirimidínicas, en nucleósidos y en ADN (Kato y col., 1992), (Kikugawa y col., 1992). Los efectos descritos

son atribuidos en principio a los radicales arilos, ya que tras la incubación de estos diazoderivados con nucleósidos purínicos en medio acuoso se obtienen los aductos resultantes de la introducción del grupo *p*-hidroxifenilo en C⁸- de los nucleósidos, proceso éste que se ve inhibido cuando en el medio de reacción está presente algún sequestrador de radical tal como butilhidroxianisol, etanol, cisteína o 2-mercaptoetanol que actúan como donadores de átomos de hidrógeno. Asimismo, DMPO, un conocido atrapador de espín, inhibe igualmente la reacción (Kikugawa y col., 1992). Posteriormente se ha aportado evidencias obtenidas en RPE de que las disoluciones de *o*- y *p*-diazquinona en medio acuoso a pH 7 generan los radicales arilos (Kato y col., 1992). Junto a la modificación observada en nucleósidos purínicos y en bases purínicas aisladas, también se ha descrito ruptura del enlace fosfodiéster en ADN y la modificación de las bases pirimidínicas a las que transforman en compuesto/s sin absorción espectrofotométrica de los que no se tienen noticias de que hayan podido ser caracterizados (Gannett y col., 1996).

En cuanto a los aspectos mecanísticos, se ha sugerido la posibilidad de que no sólo actúen radicales arilos derivados directamente de la desdiazación de PDQ (Morales, 1997). En este sentido el análisis por RPE de la desdiazación de varios iones bencenodiazónicos da como resultado la inesperada aparición del aducto DMPO/·OH pese a que los procesos de desdiazación deberían generar radicales centrados en el carbono exclusivamente. Así, en el trabajo de Reszka

y Chignell (Reszka y Chignell, 1995), se describe el análisis por RPE de varios iones de arenodiazonio p-X-C₆H₄-N₂⁺ (siendo X= CH₃O-; Cl-; Br-; O₂N- y (Et)₂N-) en el que, cuando utiliza DMPO como atrapador, se obtienen señales debidas al aducto DMPO/·OH con los compuestos que tienen como sustituyentes a Cl-, Br- y

NO₂-. Para explicar estos resultados, estos autores adelantan la hipótesis de que el aducto DMPO/·OH podría estar formado por la fragmentación de la hidroxilamina DMPOH-O-N=N-Ar que se produce tras la adición nucleofílica del Ar-N=NO-(H⁺) al DMPO. El esquema de este proceso se muestra a continuación.



Por otra parte, Gannett y colaboradores (Gannett y col., 1995), en un análisis similar de la descomposición de iones de arenodiazonio con los sustituyentes CH₃-, HOCH₂-, H₃COCH₂- entre otros, también observan las señales del aducto DMPO/·OH, que en este caso se atribuye a una ruptura homolítica del diazohidróxido p-X-C₆H₄-N₂-OH. Sobre esta cuestión, cuya trascendencia esta claramente relacionada con la identificación del agente genotóxico, sólo se han propuesto estas hipótesis y no se ha realizado pruebas adicionales para la verificación de las mismas.

Esta cuestión ha sido abordada en el estudio del mecanismo de desdiazooación de PDQ en medio acuoso neutro (Morales, 1997), (Morales y col., 1998). Las características estructurales de PDQ determinan un comportamiento experimental diferente del que presentan otros iones de arenodiazonio. Así, la degradación de PDQ en medio acuoso neutro y en condiciones aeróbicas,

parece producirse fundamentalmente a través de un proceso de desdiazooación homolítica que se ve favorecido por la aparición como productos de la reacción tales como quinona e hidroquinona. Ninguno de estos productos son detectados en condiciones anaeróbicas.

Estas observaciones parecen coherentes con la existencia de tres vías de reducción de PDQ (Fig.10), una vez que se ha comprobado, que en las condiciones experimentales empleadas, la incidencia de los procesos fotoquímicos y heterolíticos son improbables. Las tres vías propuestas son (Morales, 1997), (Morales y col., 1998): una inducida por los iones hidroxilo, que sería la única operativa en condiciones anaeróbicas, y otras dos en donde participan como agentes reductores el radical semiquinona e hidroquinona y que requieren la presencia de oxígeno en el medio, estando la reacción autocatalizada en estas condiciones.

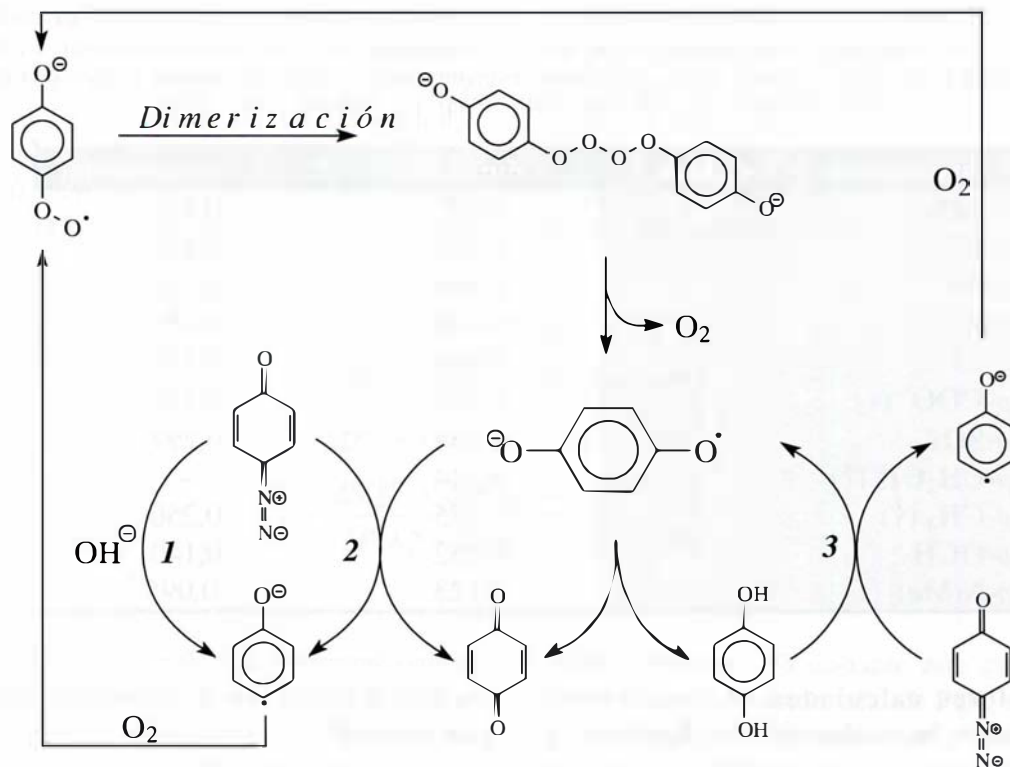


FIGURA 10.- Esquema propuesto para el proceso de descomposición de PDQ en medio acuoso ligeramente básico en condiciones aeróbicas.

Así en el esquema de la Figura 10, el proceso *I*, corresponde a la desdiazooación inducida por el ion hidroxilo, siendo éste un proceso que ha sido formulado en sus líneas fundamentales, en el esquema mostrado en la Figura 4. Esta vía es para PDQ lenta a 25°C y a pH próximo a la neutralidad, siendo muy lenta si las muestras han sido previamente purgadas con argón. Para explicar este comportamiento podría aducirse el carácter donador electrónico del grupo -OH de modo que, a valores de pH próximos a la neutra-

lidad, los datos espectroscópicos parecen consistentes con una predominancia de la estructura quinónica, para la especie disociada (Fig. 11). Esta circunstancia estabiliza al compuesto de forma que lo hace menos susceptible a sufrir un proceso de reducción. Este dato se puede corroborar si se estima el valor del potencial de semionda para la reducción electródica de PDQ y se compara con el correspondiente potencial para diferentes sales de diazonio diferenciadas por su sustituyente en posición *para* (véase Tabla I).

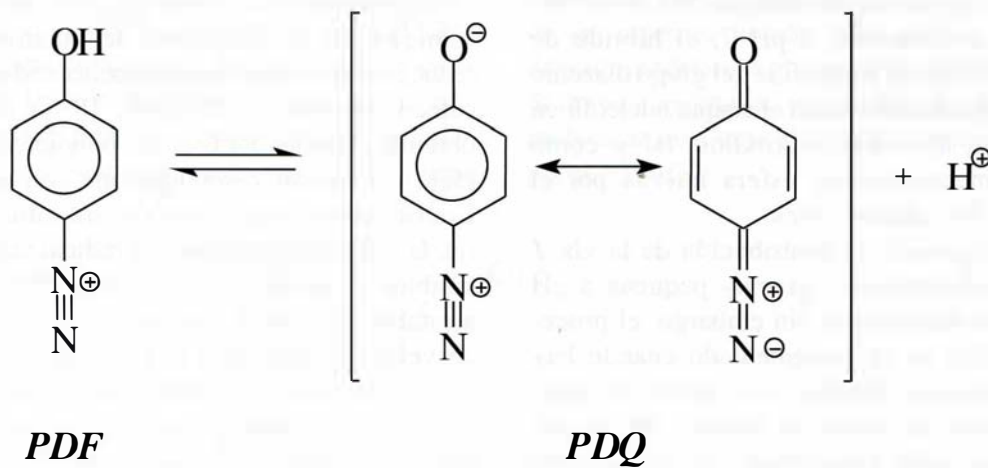


FIGURA 11.- Equilibrio prototrópico de PDQ. El equilibrio presenta un valor de pKa de 3,55± 0,02 a 298 K medido por espectroscopía (tomado de Morales y col., 1998; Quintero y col., 1998).

TABLE I. Potenciales de reducción de semionda para distintas sales de diazonio en función de su sustituyente en para. Los valores calculados se han obtenido con la ecuación presentada en el texto y con la constante σ_p obtenida a partir de Hansch y col (Hansch y col., 1973). Los valores experimentales se obtienen respecto al electrodo de calome-lanos saturado y en sulfolano (Galli, 1988). (†) (Lawson y col., 1995).

Sustituyente $p\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{N}_2^+$	$E_{1/2}(\text{V})$ calculado	$E_{1/2}(\text{V})$ experimental
$p\text{-NO}_2$	0,493	0,450
$p\text{-CN}$	0,465	0,433
$p\text{-Br}$	0,366	0,383
$p\text{-I}$	0,355	0,383
$p\text{-Cl}$	0,366	0,350
$p\text{-COO}^-$ (†)	0,314	0,328
$p\text{-SO}_3^-$	0,334	0,297
$p\text{-CH}_2\text{OH}$ (†)	0,314	-
$p\text{-CH}_3$ (†)	0,275	0,250
$p\text{-OCH}_3$	0,252	0,140
$p\text{-N}(\text{Me})_2$	0,123	-0,095

Los valores calculados se han obtenido mediante la ecuación de Elofson y

Gadallah (Elofson y Gadallah, 1969) según la cual:

$$E_{1/2}^0 = (0,229\sigma_p + 0,314) \pm (0,024)$$

donde $E_{1/2}^0$ es el potencial estándar de reducción en voltios y σ_p es un parámetro de ajuste, descrito por Hansch y colaboradores (Hansch y col., 1973). El valor de σ_p para el grupo -OH es de -0,37 y para el sustituyente -O- es -0,81; por lo que el $E_{1/2}^0$ para PDF/PDQ resultará ser 0,229 V en el primer caso y 0,129 V en el segundo. Se puede comprobar así que, en ambos casos, los valores son inferiores al que se obtiene experimentalmente con la sal de p -metildiazonio (0,250 V), indicando con ello que PDQ se encuentra entre los compuestos más difícilmente reducibles. Asimismo la mayor contribución de la forma canónica quinoidea, a pH 7, al híbrido de resonancia, reduce la nucleofilia del grupo diazonio con lo cual queda dificultado el ataque nucleofílico por parte de los iones hidroxilos, tal y como supone el mecanismo de esfera interna por el que actúan los citados iones.

Por consiguiente, la contribución de la vía 1 de forma independiente, es muy pequeña a pH próximo a la neutralidad, sin embargo, el proceso degradativo se ve incrementado cuando hay oxígeno molecular disuelto en el medio. En principio, teniendo en cuenta la rapidez con la que los radicales arilo reaccionan con el oxígeno molecular para formar radicales peroxilo, la influencia de dicho elemento debe estar relaciona-

da con la formación de los correspondientes radicales hidroxifenilperoxilo, pero esto, evidentemente, no incrementaría la velocidad de la vía 1 dado el carácter irreversible de dicha vía.

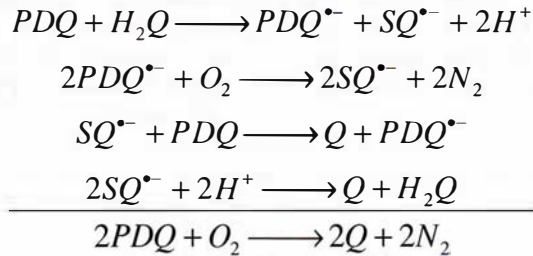
La presencia de hidroquinona y quinona como productos finales del proceso, lleva al planteamiento de la formación como intermediato del radical semiquinona, a través de un proceso de dimerización del radical peroxilo, con la consiguiente formación de una especie tetróxido y su posterior descomposición que transcurre con liberación de oxígeno y formación del radical semiquinona. La intervención del radical semiquinona se ha puesto de manifiesto en la reducción del catión 4-metoxibencenodiazonio con catecol (Reszka y Chignell, 1993) habiéndose obtenido señales RPE correspondientes al complejo del radical o -semiquinona con iones Zn^{2+} . Considerando, pues, que por similitud estructural, la reducción mediante el radical semiquinona también es posible en el caso de PDQ, se llega a establecer la vía 2 para justificar el incremento de velocidad debido a la presencia de oxígeno.

De otro lado, la posibilidad de dismutación del radical semiquinona, originaría la aparición de quinona e hidroquinona. Esta posibilidad está recogida en la literatura (Reszka y Chignell, 1993) y es consistente con las obser-

vaciones efectuadas en espectroscopía y HPLC, donde los citados compuestos son detectados en condiciones aeróbicas. El proceso de dismutación generaría un nuevo agente reductor, la hidroquinona, que podría intervenir en la vía 3 del esquema. Se ha comprobado que, en efecto, la presencia de hidroquinona añadi-

da al medio produce la desaparición de PDQ y la acumulación de quinona.

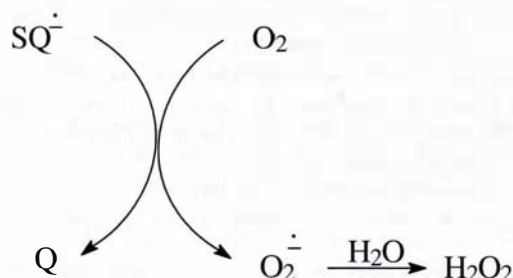
Así planteado, el proceso global resultado del esquema representado en el esquema anterior, vendrá dado por la suma de las siguientes ecuaciones, donde PDQ^{•-} representa al radical *p*-hidroxibencenodiazenilo:



Debe advertirse que dada la comparativamente escasa contribución de la vía 1, ésta queda enmascarada por las otras dos y por ello no ha sido considerada entre las reacciones anteriores. El proceso global supone además la total captación de los radicales *p*-hidroxifenilo por el oxígeno, lo que sería aceptable, de forma aproximada, en las primeras etapas de reacción. Es conveniente hacer notar que los datos cinéticos que se discuten están referidos a las etapas iniciales del proceso y que el oxígeno consumido corresponde al oxígeno disuelto. Hechas estas precisiones se puede advertir que el proceso global así considerado está de acuerdo con la acumulación de quinona y es igualmente coherente con los datos experimentales encontrados respecto a la similitud en los valores para la constante de velocidad aparente del proceso degradativo de PDQ y el proceso de aparición de quinona (Morales, 1997), (Morales y col., 1998). Asimismo, se puede derivar de la reacción global que no existe un consumo neto de hidroquinona tal como se ha observado en las pruebas experimentales efectuadas en las que se empleó esta sustancia como

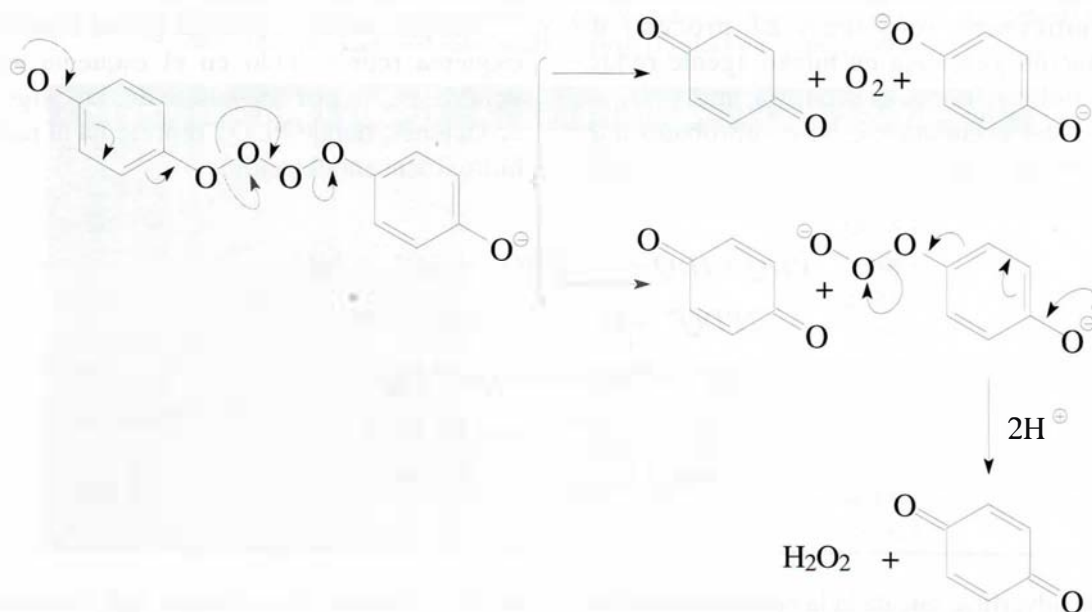
agente reductor. No obstante este esquema presupone una conversión total de PDQ en quinona, y por tanto no contempla otras posibles vías de evolución alternativas de los radicales *p*-hidroxifenilo, generados a partir de la pérdida de nitrógeno por parte del radical *p*-hidroxibencenodiazenilo. A pesar de ello el esquema no es ilógico ya que la reacción de los radicales *p*-hidroxifenilo con el oxígeno es extremadamente rápida, lo cual produce el enmascaramiento de las otras posibles vías alternativas.

De otro lado, la naturaleza homolítica de la degradación de PDQ está evidenciada por los análisis efectuados por RPE. El proceso es mediante esfera interna, según la vía 1 y es un proceso de esfera externa cuando transcurre por las vías 2 y 3 (Brown y Doyle, 1988). Aunque la única especie radicalaria detectada fue el radical arilo (Morales, 1997), (Morales y col., 1998), algunas de las especies involucradas en las vías de reducción podrían evolucionar hacia la formación de agua oxigenada, por reducción del oxígeno molecular mediante el radical semiquinona (Roy y col., 1991):



También pudiera aparecer agua oxigenada por

descomposición heterolítica de la especie tetróxido.



En ambos casos, el peróxido de hidrógeno podría generar el radical hidroxilo a través de una reacción de Fenton. por lo que no debería rechazarse totalmente la posibilidad de que los efectos observados en la desdiazooación de *p*-diazooquinona sean efectos resultantes de la acción simultánea de radicales arilos e hidroxilos.

En cualquier caso el proceso de desdiazooación de PDQ y las reacciones colaterales que aparecen propuestas en la Figura 10 necesitan aún de investigaciones adicionales para su confirmación,

pero si tales propuestas pudieran ser definitivamente aceptadas, la desdiazooación de PDQ permitiría analizar el efecto provocado por 1) radicales arilos sobre sustratos susceptibles, lo que se conseguiría adicionando hidroquinona al sistema en ausencia de oxígeno o 2) radicales hidroxilos reduciendo PDQ con hidroquinona en presencia de oxígeno y bloqueando los radicales arilos con un secuestrador adecuado. Además, cabría igualmente la posibilidad de evaluar los efectos de ambos radicales.

BIBLIOGRAFIA

- Ahmed, M.J.; Stalikas, C.D.; Tzouwara-Karayanni, S.M.; Karayannis, M.I.; (1996). *Talanta*; **43**, 1009
- Albertin, G.; Stefano, A.; Bacchi, A.; Bordignon, E.; Pelizzi, G.; Ugo, P.; (1996). *Inorg. Chem.*, **35**, 6245
- Alfassi, Z.B.; Marguet, S.; Neta, P.; (1994). *J. Phys. Chem.*; **98**, 8019
- Ando, W.; (1978). En *"The Photochemistry of Diazonium and Diazo Groups"*; S. Patai, Ed.; Wiley: New York; Parte I, Capítulo 9, pág. 341
- Ambroz, H.B.; Kemp, T.J.; (1979a). *Chem. Soc. Rev.*; **8**, 353
- Ambroz, H.B.; Kemp, T.J.; (1979b). *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*; **2**, 1420
- Ambroz, H.B.; Kemp, T.J.; (1982). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*; 172
- Ambroz, H.B.; Przybytniak, G.K.; Stradowski, C.; Wolszczak, M.; (1990). *J.Photochem.Photobiol.A:Chem.*; **52**, 369
- Ambroz, H.B.; Kemp, T.J.; Przybytniak, G.K.; (1992). *J.Photochem.Photobiol.A:Chem.*; **68**, 85
- Ames, B.N.; Magaw, R.; Gold, L.S.; (1987). *Science*; **236**, 271
- Arya, D.P.; Warner, P.M.; Jebaratnam, D.J.; (1993). *Tetrahedron Lett.*; **34**, 7823
- Autelitano, F.; Labaz Alcaraz, M.L.; Sobrio, F.; Goeldner, M.; Ilien, B.; (1996). *J.Labelled Compd.Radiopharm.*; **38**, 567
- Autelitano, F.; Weill, C.; Goeldner, M.; Ilien, B.; (1997). *"Biochemical Pharmacology"*; Vol. 53, páginas 501-510
- Ayabana, A.; Alexander, M.; (1973). *Appl-Microbiol.*, **25**, 862
- Balasubramanian, N.; Maheswari, V.; (1996). *J.AOAC Int.*; **79**, 989
- Becker, H.G.O.; Fanghanel, E.; Schiller, K.; Wiss, Z.; (1974). *Techn. Hochschule. Chem. "Carl Schorlemmer" Leuna-Merseburg*, **8**, 353
- Becker, H.G.O.; Schukat, G.; Kuzmin, M.G.; (1975). *J. Prakt. Chem.*, **317**, 229

- Becker, H.G.O.; Hoffmann, G.; Israel, G.; (1977). *J. Prakt. Chem.* **319**, 1021
- Becker, H.G.O.; Brede, O.; Mehnert, R.; Naumann, W.; (1980). *Bunsen-Ges; Phys. Chem.*, **84**, 666
- Berger, S.; Hauff, S.; Niederer, P. y Rieker, A.; (1972). *Tetrahedron Lett.*; 2581
- Bergstrom, R.G.; Landells, R.G.M.; Wahl, G.H.; Zollinger, H.; (1976). *J.Am.Chem.Soc.*, **98**, 3301
- Berh, J.P.; (1989). *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*; 101
- Bernheim, P.; Dobos, A.; Doherty, A.M.; Haine, N.; Stedman, G.; (1996) *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2*, 275
- Besse, J.; Zollinger H.; (1981). *Helv. Chim. Acta*, **64**, 529
- Bilaya, E.E.; Obushak, N.D.; (1997). *Ganushchak, N.I.; Russ.J.Org.Chem.*; **33**, 995
- Botcher, H.; Becker, H.G.O.; Ivanov, V.L.; Kusmin, M.G.; (1973). *Chimia*, **27**, 437
- Botcher, H.; Marx, J.; Muller, F.W.; Papendieck, U.; (1985). *Polym. Photochem.*, **6**, 347
- Bouvier, F.; d'Harlingue, A.; Camara, B.; (1997). *Arch.Biochem.Biophys.*; **346**, 53
- Brase, S.; Enders, D.; Kobberling, J.; Avemaria, F; (1999). *Angew.Chem.,Int. Ed.*; **37**, 3413
- Bravo Díaz, C.; Soengas Fernández, M.; Rodríguez Sarabia, M.J.; González Romero, E.; (1998). *Langmuir*, **14**, 5098
- Brede, O.; Mehnert, R.; Naumann,W.; Becker, H.G.O.; (1979). *Radiochem. Radioanal. Lett.*, **39**, 247
- Brown, K.C.; Doyle, M.P.; (1988). *J. Org. Chem.*, **53**, 3255
- Broxton, T.J.; Bunnett, J.F.;Paik, C.H.; (1977). *J.Org.Chem*; **42**, 643
- Bubnov, N.N.; Bilevitch, K.A.; Poljakova, L.A.; Okhlobystin, O.; (1972). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1058
- Bucher, G.; Sander, W.; (1992). *J. Org. Chem.*, **57**, 1346
- Bunnett, J.F.; Yijima, Ch.; (1977). *J. Org. Chem.* **42**, 639
- Bubnov, N.N.; Bilevitch, K.A.; Poljakova, L.A.; Okhlobystin, O.; (1972). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1058
- Cacace, F.; (1990). *Science*; **250**, 392
- Cadogan, J.I.G.; Paton, R.M.; Thomson, C.; (1971). *J. Chem. Soc. (B)*, 583
- Canning, P.S.J.; McCrudden, K.; Maskill, H.; Sexton, B.; (1998). *Chem.Comm.*, 1971
- Carvalho, E.; Iley, J.; de Jesus Perry, M; Rosa, E.; (1998). *Pharm.Res.*; **15**, 931
- Catterall, H.; Davies, M.J.; Gilbert, B.C.; (1992). *J.Chem.Soc., Trans.2*; 1379
- Chateaufneuf, J.E.; (1991). *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*; 1437
- Chaudhuri, A.; Loughlin, J.A.; Romsted, L.S.; Yao, J.; (1993a). *J.Am.Chem.Soc.*; **115**, 8351
- Chaudhuri, A.; Romsted, L.S.; Yao, J.; (1993b). *J.Am.Chem.Soc.*; **115**, 8362
- Chauffe, L.; Windle, J.J.; Friedman, M.; (1975). *Biophys.J.*; **15**, 565
- Chauhan, Y.S.; Toth, B.; (1984). *J.Agric.Food Chem.*, **32**, 676
- Chauhan; Y.; Nagel, D.; Gross, M.; Cerny, R.; Toth, B.; (1985). *J.Agric.Food Chem.*; **33**, 817
- Chin, A.; Hung, M.H.; Stock, L.M.; (1981). *J.Org.Chem.*; **46**, 2203
- Churakov, A.; Smirnov, O.Y.; Strelenko, Y.A.; Ioffe, S.L.; Tartakovskii, V.A.; Struchkov, Y.T.; Dolgushin, F.M.; Yanovsky, A.I.; (1996). *Mendeleev Commun.*, 22
- Citterio, A.; Minisci, F.; Albinati, A.; Bruckner, S.; (1980). *Tetrahedron Lett.*; **21**, 2909
- Cobas, A.; Guitian, E.; Castedo, L.; (1997). *J.Org.Chem.*; **62**, 4896
- Cox, A.; Lemp, T.J.; Payne, D.R.; Symons, M.C.R.; Allen, D.M.; De Moira, P.P.; (1976). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 693
- Cox, A.; Lemp, T.J.; Payne, D.R.; Symons, M.C.R.; Allen, D.M.; De Moira, P.P.; (1978). *J. Chem. Soc.*, **100**, 4779
- Daidone, G.; Maggio, B.; Raffa, D.; Plescia, S.; Salvatore, B.; benetollo, F.; Bombieri, G.; (1998). *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*; 2891
- Darse, S.; Jeffery, T.; Brayer, J.L.; Demoute, J.P.; Genet, J.P.; (1996). *Bull.Soc.Chim.Fr.*; **133**, 1095
- Dill, J.D.; Schleyer, P.v.R.; Binkley, J.S.; Seeger, R.; Pople, J.A.; (1976). *J.Am.Chem.Soc.*; **98**, 5428
- Dill, J.D.; Schleyer, P.v.R.; Pople, J.A.; (1977). *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1
- De Villeneuve, C. H.; Pinson, J.; Bernard, M.C.; Allongue, P.; (1997). *J.Phys.Chem.B*; **101**, 2415
- Downard, A.; Roddick, A.D.; Bond, A.M.; (1995). *Anal.Chim.Acta*; **317**, 303
- Doyle, M.P.; Siegfried, B.; Elliot, R.C.; Dellaria Jr., J.F.; (1977). *J.Org.Chem.*; **42**, 2431
- Doyle, M.P.; Mahapatro, S.N.; van Zyl, C.M.; Hester, M.R.; (1985). *J.Am.Chem.Soc.*; **107**, 6136
- Doyle, M.P.; Guy, J.K.; Bruwn, K.C.; Mahapatro, S.N.; Vanzyl, C.M.; Pladziewicz, J.R.; (1987). *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1536
- Dreher, E.L.; Niederer, P.; Rieker, A.; Schwarz, W.; Zollinger, H.; (1981). *Helv. Chim. Acta*, **64**, 488
- Eberson, L.; (1984). *Acta Chem.Scand.,Ser.B*; **38**, 439
- Elofson, R.M.; Gadallah, F.F.; (1969). *J. Org. Chem.*, **34**, 854-857
- Ehret Sabatier, L.; Schalk, I.; Loeb, C.; Nachon, F.; Goeldner, M.; (1995) *Enzyme "Cholinesterase Fam., [Proc.Int.Meet.Cholinesterases]"*, Quinn,D.M. Ed. Plenum New York
- Fernández Liencres, M.P.; Carazo, F.; Cabeza, M.C.; Quintero, B.; Thomas, J.M.; Alvarez, J.M.; (1993) *J.Chem.Perkin Trans.2*, 2265
- Ferragut Mas, R.; Canalias Reverter, F.; Gella Tomas, F.J.; (1996). *Rev.Soc.Esp.Bioquim.Clin.Patol.Mol.*; **15**, 212
- Fomin, G.V.; Mordvintsev, P.I.; Mkhitarov, R.A.; Gordina, T.A.; (1980). *Russ.J.Phys.Chem.*; **54**, 135
- Fry, A.J.; (1978). En "The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups"; Patai, S.,(ed.); Wiley: New York; Part 1, Capítulo 10
- Fukunishi, K.; Kazumura, H.; Yamanaka, H.; Nomura, M.; Kojo, S.; (1982). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 799
- Furihata, C.; Yamakoshi, A.; Matsushima, T.; Kato, T.; Kikugawa, K.; (1988). *Mutagenesis*; **3**, 299
- Furimsky, E.; Howard, J.A.; Selwyn, J.; (1980). *Can. J. Chem.*, **58**, 677

- Galli, C.; (1981). *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2**, 1459
- Galli, C.; (1982). *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2**, 1139
- Galli, C.; (1984). *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2**, 897
- Galli, C.; (1988). *Chem. Rev.*, **88**, 765
- Gan, E.V.; Haberman, H.F.; Menon, I.A.; (1976). *Arch.Biochem.Biophys.*; **173**, 666
- Gan, E.V.; Lam, K.M.; Haberman, H.F.; Menon, I.A.; (1977). *Br.J.Dermatol.*; **96**, 25
- Gannett, P.M.; Lawson, T.; Miller, M.; Thakkar, D.D.; Lord, J.W.; Yau, W.M.; Toth, B.; (1996). *Chem.Biol.Interact.*; **101**, 1
- Gannett, P.M.; Shi, X.; Lawson, T.; Kolar, C.; Toth, B.; (1997). *Chem.Res.Toxicol.*; **10**, 1372
- Gannett, P.M.; Powell, J.H.; Rao, R.; Shi, X.; Lawson, T.; Kolar, C.; Toth, B.; (1999). *Chem.Res.Toxicol.*; **12**, 297
- García-Meijide, M.C.; Bravo Díaz, C.; Romsted, L.S.; (1998). *Int.J.Chem.Kinet.*, **30**, 31
- Gasper, S.M.; Devadoss, C.; Schuster, G.B.; (1995). *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5206
- Gilbert, B.C.; Hanson, P.; Jones, J.R.; Whitwood, A.C.; Timms, A.W.; (1992). *J.Chem.Soc., Perkin Trans.2*; 529
- Glaser, R.; (1989). *J.Phys.Chem.*; **93**, 7993
- Glaser, R.; Choy, G.S.-C.; Hall, M.K.; (1991). *J.Am.Chem.Soc.*, **113**, 1109
- Glaser, R.; Choy, G.S.-C.; (1993). *J.Am.Chem.Soc.*, **115**, 2340
- Glaser, R.; Horan, C.J.; (1995). *J.Org.Chem.*; **60**, 7518, y referencias citadas en este trabajo
- Glaser, R.; Horan, C.J.; (1996). *Can.J.Chem.*; **74**, 1200 y referencias citadas en este trabajo
- Glaser, R.; Horan, C.J.; Lewis, M.; Zollinger, H.; (1999) *J.Org.Chem.*; **64**, 902, y referencias citadas en este trabajo.
- Gleiter, R.; Hoffmann, R.; Stohrer, W.D.; (1972). *Chem.Ber.*; **105**, 8
- Goeldner, M.P.; Hirth, C.G.; (1980). *Proc.Natl.Acad.Sci. USA.*, **77**, 6439
- Griffiths, J.; Murphy, J.A.; (1992). *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*; 24
- Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S.H.; Kim, K.H.; Nikaitani, D.; Lien, E.J.; (1973). *J.Med.Chem.*; **16**, 1207
- Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R.W.; (1991). *Chem.Rev.*; **91**, 165
- Hanson, P.; Jones, J.R.; Gilbert, B.C.; Timms, A.W.; (1991). *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2*; 1009
- Hazlewood, C.; Davies, M.J.; Gilbert, B.C.; Packer, J.E.; (1995). *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2*; 2167
- Herdan, J.M.; Balulescu, M.; Cira, O.; (1996). *J.Mol.Cat.*; **107**, 409
- Hirose, Y.; Wahl, G.H.; Zollinger, H.; (1976). *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1427
- Hiramoto, K.; Kato, T.; Kikugawa, K.; (1994). *Mut.Res.*, **306**, 153
- Hiramoto, K.; Masae, M.; Kato, T.; Kikugawa, K.; (1995). *Chem.Biol.Interact.*; **94**, 21
- Horan, C.J.; Glaser, R.; (1994). *J.Phys.Chem.*; **98**, 3989
- Hung, M.H.; Stock, L.M.; (1982). *J.Org.Chem.*; **47**, 448
- Ishiwata, H.; Boriboon, P.; Nakamura, Y.; Harada, M.; Tanimura, A.; Ishidate, M.; (1995). *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, **16**, 19
- Jirkovsky, J.; Fojtik, A.; Becker, H.G.O.; (1981). *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **46**, 1560
- Jollimore, J.V.; Vaughan, K.; Hooper, D.L.; (1996a). *J.Org.Chem.*; **61**, 210
- Jollimore, J.V.; Vacheresse, M.; Vaughan, K.; Hooper, D.L.; (1996b). *Can.J.Chem.*; **74**, 254
- Kato, T.; Kojima, K.; Hiramoto, K.; Kikugawa, K.; (1992). *Mut.Res.*; **268**, 65
- Kauffmann, T.; Friestad, H.O.; Henkler, H.; (1960). *Liebigs Ann.Chem.*, **634**, 64
- Kelly, R.B.; Daniels, E.G.; Hinman, J.W.; (1962). *J.Org.Chem.*, **27**, 3229
- Khound, S.; Das, P.J.; (1998). *Indian J.Chem., Sect.B: Org.Chem.Incl.Med.Chem.*; **37B**, 155
- Kieffer, B.L.; Goeldner, M.P.; Hirth, C.G.; (1981). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 398
- Kikugawa, K.; Kato, T.; Takeda, Y.; (1987). *Mut.Res.*; **177**, 35
- Kikugawa, K.; Kato, T.; (1988). *Food Chem.Toxicol.*; **26**, 209
- Kikugawa, K.; Kato, T.; Takeda, Y.; (1989). *Chem.Pharm.Bull.*; **37**, 1600
- Kikugawa, K.; Kato, T.; Kojima, K.; (1992). *Mut.Res.*, **268**, 65
- Koepke, S.R.; Kroeger-Koepke, M.B.; Michejda, C.J.; (1990). *Chem.Res.Toxicol.*, **3**, 17
- Koppel, I.A.; Paju, A.J.; (1974). "Reactivity of Organic Compounds" **11**, 121, (Engl. Trans.).
- Kuokkanen, T.; (1997). *J.Phys.Org.Chem.*; **10**, 67
- Lawson, T.; (1987). *Cancer Lett.*, **34**, 193
- Lawson, T.; Chauhan, Y.; (1985). *J.Agric.Food Chem.*; **33**, 218
- Lawson, T.; Gannett, P.M.; Yau, W.M.; Dalal, N.S.; Toth, B.; (1995). *J.Agric.Food Chem.*; **43**, 2627
- Levenberg, B.; (1961). *J.Am.Chem.Soc.*; **83**, 503
- Levenberg, B.; (1962). *Biochim.Biophys.Acta.*; **63**, 212
- Lew, C.S.Q.; Capon, B.; (1997). *J.Org.Chem.*; **62**, 5344
- Lycka, A.; *Collect.Czech.Chem.Comm.*; (1996). **61**, 589
- Lycka, A.; Mustroph, H.; (1997). *Dyes Pigm.*; **34**, 101
- Lorand, J.P.; (1989). *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7337
- Machacek, V.; Cegan, A.; Halama, A.; Roznavska, O.; Sterba, V.; (1995). *Collect.Czech.Chem.Comm.*; **60**, 1367
- Malaveille, C.; Brun, G.; Kolar, G.; Bartsch, H.; (1982). *Cancer Res.*; **42**, 1446
- Mallakpour, S.E.; (1997). *Indian J.Chem. B:Org.Chem.Incl.Med.Chem.*; **36B**, 354
- Menter, J.M.; Townsel, M.E.; Moore, C.L.; Williamson, G.D.; Soteres, B.J.; Fisher, M.S.; Willis, I.; (1990). *Pigment Cell Research*; **3**, 90
- Minisci, F.; Fontana, F. Vismara, E.; (1993). *Gazzetta Chimica Italiana*, 123
- Moffat, J.B.; (1978). En "The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups"; Patai, S., ed.; Wiley: New York, Parte 1, capítulo 1, pág.1

- Morales, J.J.; (1997). Tesina de Licenciatura. Universidad de Granada.
- Morales, J.J.; Quintero, B.; Quirós, M.; Cabeza, M.C.; Martínez-Puentedura, M.I.; (1998). Comunicación en el *First Virtual Congress about Pharmacy*. Internet
- Moudrianakis, E.N.; Beer, M.; (1965). *Biochem.Biophys.Acta*; **95**, 23
- Murphy, J.A.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N.; (1997). *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 1549
- Nagao, M.K.; Wakabayashi, K.; Fujita, Y.; Tahira, T.; Ochiai, M.; Takayama, S.; Sugimura, T.; (1986). En "*Diet, Nutrition and Cancer*". Y.Hayashi, M.Nagao, T.Sugimura, S.Takayama, L.Tomatis, L.W.Watenberg, G.N.Wogen Eds..Japan Scientific Societies Press, Tokio/VNU Science Press, Utrecht, págs 77-86
- Nakaruni, H.; Kitao, T.; Zollinger, H.; (1987). *J.Org.Chem.*; **52**, 2825
- Neta, P.; Huie, R.E.; Ross, A.B.; (1990). *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **19**, 413
- Niwa, J.; (1989). *Bull.Chem.Soc.Jpn.*; **62**, 226
- Noffsinger, J.; Pugia, M.J.; Smith, M.D.; Eur.Pat.Appl. EP 713093 A2 22 May 1996
- Nuyken, O.; Scherer, C.; Voit, B.; (1996). *Macromol.Chem.Phys.*; **197**, 1101
- Ochiai, M.K.; Wakabayashi, M.; Nagao, M.; Sugimura, T.; (1984). *Gann*, **75**, 1
- Ohshima, H.; Furihata, C.; Matsushima, T.; Bartsch, H.; (1989). *Food Chem.Toxicol.*; **27**, 511
- Ohta, T.; Oribe, H.; Kameyama, T.; Goto, Y.; Takitani, S.; (1988). *Mut.Res.*, **209**, 95
- Okuma, K.; Shiki, K.; Shioji, K.; (1988). *Chem.Lett.*; 79
- Orfi, L.; Koekoesi, J.; Szasz, G.; Koevesdi, I.; Mak, M.; Teplan, I.; Keri, G.; (1996). *Bioorg.Med.Chem.*; **4**, 547
- Parker, V.D.; (1981). *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **35**, 533
- Patankar, J.A.; Athalye, S.S.; Verma, R.S.; (1996). *Indian J.Heterocycl.Chem.*; **5**, 311
- Pazo Llorente, R.; Sarabia Rodríguez, M.J.; Bravo Díaz, C.; González Romero, E.; (1999). *Int.J.Chem.Kinet.*; **31**, 73
- Petrillo, G.; Novi, M.; Garbarino, G.; Dell'Erba, C.; (1987). *Tetrahedron*, **43**, 4625
- Porter, N.A.; Dubay, G.R.; Green, J.G.; (1978). *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 920
- Portugal, J.; Waring, M.J.; (1987). *Eur. J.Biochem.*, **167**, 281
- Quintero Osso, B.; Crovetto González, Crovetto Montoya, L.; Cabeza González, M.C.; Martínez Puentedura. M.I.; (1998).En *Actas de la V Reunión del Grupo Español de Radicales Libres*
- Rao, D.M.; Giridhar, T.; reddy, R.B.; Mouli, G.V.P.C.; (1997). *Indian J.Chem., Sect. B: Org.Chem.Incl.med.Chem.*; **36B**,29
- Ravenscroft, M.D.; Takagi, K.; Weiss, B.; Zollinger, H.; (1987). *Gazz. Chim. Ital.*, **117**, 353
- Ravenscroft, M.D.; Zollinger, H.; (1988). *Helv.Chem.Acta*; **71**, 507
- Reiser, A.; (1989). "*Photoreactive Polymers*"; John Wiley & Sons; New York
- Reszka, K.J.; Chignell, C.F.; (1993). *J.Am.Chem.Soc.*; **115**, 7752
- Reszka, K.J.; Chignell, C.F.; (1995). *Chem.-Biol.Interact.*; **96**, 223
- Ritchie, C.D.; Wright, D.J.; (1971). *J.Am.Chem.Soc.*; **93**, 2429
- Rogan, E.G.; Walker, B.A.; Gingell, R.; Nagel, D.L.; Toth, B.; (1982). *Mut.Res.*; **102**, 413
- Ross, A.E.; Nagel, D.; Toth, B.; (1982). *J.Agric.Food Chem.*, **30**, 521
- Roy, M.S.; Sharma, G.D.; Sangodkar, S.G.; (1996). *Synth.Met.*; **81**, 15
- Rüchardt, C.; Merz, E.; Freudenberg, B.; Oppenorth, H.J.; Tan, C.C.; Werner, R.; (1970). *Spec.Publ.-Chem.Soc.*; No.24,51
- Sander, W.; Mueller, W.; Sustmann, R.; (1988). *Angew. Chem., Int. ed. Engl.*, **27**, 572
- Sander, W.; (1990). *Angew. Chem.*, **102**, 326-372
- Sander, W.; (1990). *Angew. Chem. Int. ed. Engl.*, **29**, 344-354
- Scaiano, J.C.; Kim-Thuan, N.; (1983). *J. Photochem.*, **23**, 269
- Schlesinger, S.I.; (1974). *Photogr. Sci. Eng.*, **18**, 387
- Schalk, I.; Ehret Sabatier, L.; Le Feuvre, Y.; Bon, S.; Massoulie, J.; Goeldner, M.; (1995). *Mol.Pharmacol.*; **48**, 1063
- Schauer, R.; Wember, M.; (1996). *Biol.Chem.Hoppe-Seyler*; **377**, 293
- Schwarz, W.; (1979). Ph. D. Thesis, ETH Zürich
- Scwing-Weill, M.; (1973). *Bull.Soc.Chim France*; **3**, 823
- Sengupta, S.; Bhattacharyya, S.; (1997). *J.Org.Chem.*; **62**, 3405
- Sengupta, S.; Bhattacharyya, S.; Kumar, S.S.; (1998). *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*; 275
- Sharma, G.D.; Sangodkar, S.G.; Roy, M.S.; (1998). *Proc.SPIE-Int.Soc.Opt.Eng.*; **3316**, 446
- Shu, C.M.; Yuan, T.S.; Ku, M.C.; Ho, Z.C.; Liu, W.C.; Tang, F.S.; Lin, L.G.; (1996). *Tetrahedron*; **52**, 9805
- Skrabal, P.; Zollinger, H.; (1988). *Dyes Pig.*, **9**, 201
- Smith Jr., R.H.; Mehl, A.F.; Shantz, D.L.; Chmurny, G.N.; Michejda, C.J.; (1988). *J.Org.Chem.*, **53**, 1467
- Sommeling, P.M.; Mulder, P.; Louw, R.; Avila, D.V.; Luszyk, J.; Ingold, K.U.; (1993). *J. Phys. Chem.*, **97**, 8361
- Spessard, J.E.; (1970). *Spectrochim. Acta*; **26A**, 297
- Stang, P.; (1997); En "*Dicoordinated Carbocations*"; Rappoport, Z.; Stang, P.J., Ed.; An Interscience Publication. John Wiley & Sons: Chitester. Capítulo 10
- Steenken, S.; Ashokkumar, M.; Maruthamuthu, P.; McClelland, R.A.; (1998). *J.Am.Chem. Soc.*, **120**, 11925
- Sterba, V.; (1995). *Sci.Pap.Univ.Pardubice, Ser. A.*; **1**, 17
- Stiborova, M.; Asfaw, B.; Anzenbacher, P.; Leseticky, L.; Hodek, P.; (1988a). *Cancer Lett.*, **40**, 319
- Stiborova, M.; Asfaw, B.; Anzenbacher, P.; Hodek, P.; (1988b). *Cancer Lett.*, **40**, 327
- Stiborova, M.; Frei, E.; Schmeiser, H.H.; Wiessler, M.; Hradec, J.; (1990). *Carcinogenesis*, **11**, 1843
- Stiborova, M.; Schmeiser, H.H.; Wiessler, M.; Frei, E.; (1999). *Cancer Lett.*, **138**, 61
- Stijve, T.; Fumeaux, R.; Philippossian, G.; (1986). *Dtsch.Lebensm.Rundsch.*, **82**, 243
- Suehiro, T.; (1986). EUCHEM *Conference on Organic Free Radicals*, 22-26 Sept, Assisi, Italy; Poster Session B.,

- Sugimoto, T.; Pfeleiderer, W.; (1997). *Heterocycle*, **45**, 765
- Sutton, D.; (1975). *Chem. Soc. Rev.*, **4**, 443
- Swain, C.G.; Sheats, J.E.; Harbison, K.G.; (1975). *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 783
- Szele, Y.; Zollinger, H.; (1978). *Helv. Chim. Acta*, **61**, 1721
- Taft, R.W.; (1961). *J. Am. Chem. Soc.*; **83**, 3351
- Takechi, N.; Fukai, Y.; Oka, K.; Huisgen, R.; (1996). *Chem. Lett.*; 23
- Todres, Z.V.; Hovsepian, G.Ts.; (1997). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*; 747
- Tometsko, A.M.; Turuka, J.; Comstock, J.; (1978). *Int. J. Pept. Protein Res.*; **12**, 143
- Tontini, A.; Diamantini, G.; Balsamini, c.; Tarzia, G.; Perissin, L.; Rapozzi, V.; (1996). *Eur. J. Med. Chem.*; **31**, 735
- Toth, B.; Patil, K.; Jae, H.S.; (1981). *Cancer Res.*; **41**, 2444
- Toth, B.; Nagel, D.; Ross, A.; (1982). *Br. J. Cancer*; **46**, 417
- Toth, B.; Taylor, J.; Mattson, B.; Gannett, P.; (1989). *In Vivo*, **3**, 17
- Toth, B.; Gannett, P.; Rogan, E.; Williamson, J.; (1992). *In Vivo*; **6**, 487
- Toth, B.; Gannett, P.; (1993). *Mycopathologia*; **124**, 73
- Toth, B.; Patil, K.; Erickson, J.; Gannett, P.; (1998). *In Vivo*; **12**, 379
- Tracey, B.M.; Shuker, D.E.G.; (1997). *Chem. Res. Toxicol.*; **10**, 1378
- Traven, V.F.; Saharuk, I.I.; Kravtchenko, D.V.; (1998). *Heterocycl. Commun.*; **4**, 429
- Tweedie, D.J.; Erikson, J.M.; Prough, R.A.; (1987). *Pharm. Ther.*, **34**, 111
- Uchida, Y.; Kajita, K.; Matsuoka, R.; Kawasaki, Y.; Oae, S.; (1997). *Heteroat. Chem.*; **8**, 439
- Vincent, M.A.; Random, L.; (1978). *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3306
- von Sonntag, C.; (1987). "*The Chemical Basis of Radiation Biology*", Taylor & Francis, New York
- Vorpagel, E.R.; Streitwieser, A.; Alexandratos, S.D.; (1981) *J. Am. Chem. Soc.*; **103**, 3777
- Wang, G.; Satake, M.; (1996a). *Analisis*; **24**, 31
- Wang, G.; Satake, M.; (1996b). *Mikrochim. Acta*; **124**, 241
- Wulfman, D.S.; (1978). En "*The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*". S. Patai, Ed., Wiley, New York, pág. 285.
- Wulfman, D.S.; (1983). En "*Synthetic Applications of Diazonium Ions*", S. Patai, Ed. Wiley
- Yasui, S.; Nakamura, K.; Ohno, A.; (1984). *J. Org. Chem.*, **49**, 878
- Yasui, S.; Fujii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Shioji, K.; Ohno, A.; (1994). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*; 177
- Yoneda, N.; Fukuhara, T.; (1996). *Tetrahedron*; **52**, 23
- Zegota, H.; Schuchmann, M.N.; von Sonntag, C.; (1984). *J. Phys. Chem.*, **88**, 5589
- Zollinger, H.; (1961). "*Diazo and Azo Chemistry*"; Interscience. New York
- Zollinger, H.; (1973). *Acc. Chem. Res.*, **6**, 335
- Zollinger, H.; (1978). *Angew. Chem., Int. ed. Engl.*, **17**, 141
- Zollinger, H.; (1983). En "*The Chemistry of Triple-bonded Functional Groups*", Supplement C: Patai, S., Rappoport, Z., Eds.; Wiley: New York; Parte 1, Capítulo 15, pág. 603
- Zollinger, H.; (1991). En "*Color Chemistry Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments*" 2nd Ed. VCH Weinheim, New York
- Zollinger, H.; (1994). "*Diazo Chemistry Vol. I*" Wiley & Sons Publishers, New York.