



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**SÍNTESIS CONVENCIONAL Y ELECTROQUÍMICA DE N-ISOBUTIL (2E, 6Z)-
DODECADIENAMIDA**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. EN C. AGUSTÍN PALMA DE LA CRUZ



TUTOR: **DRA. MARTHA AGUILAR MARTÍNEZ** AÑO: 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Al CONACyT, por el apoyo económico otorgado con la beca número 94038.

Al Dr. Miguel Saloma Terrazas, por mostrarme el fascinante mundo de la Electroquímica.

A la Dra. Lydia Rodríguez Hahn[†], por darme la oportunidad de investigar en el Instituto de Química de la UNAM.

A la Dra. Martha Aguilar Martínez, por el apoyo incondicional en la dirección de este trabajo de investigación.

El presente trabajo se realizó en el Instituto de Química. Además, en los Laboratorio 110 del edificio B y 4F del edificio A de la Facultad de Química, UNAM.

CONTENIDO	
I. RESUMEN	vii
II. ABSTRACT	ix
III. APORTACIONES	xi
IV. ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS	xiii
V. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	xv
1. INTRODUCCIÓN GENERAL	1
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	7
3. ANTECEDENTES GENERALES	10
3.1 Breve reseña histórica de la electrosíntesis orgánica	11
3.2 Principios de la electrosíntesis orgánica	13
3.3 Descripción general del método experimental en electrosíntesis orgánica	16
3.4 Ventajas y desventajas de la electrosíntesis orgánica	20
3.5 Principios de la voltamperometría cíclica	22
3.6 Electrosíntesis orgánica verde (sustentable)	29
4. OBTENCIÓN DE ALDEHÍDOS POR OXIDACIÓN DE ALCOHOLES PRIMARIOS	43
4.1 Introducción	44
4.2 Antecedentes	46
4.2.1 Método químico.	46
4.2.2 Método electroquímico	49

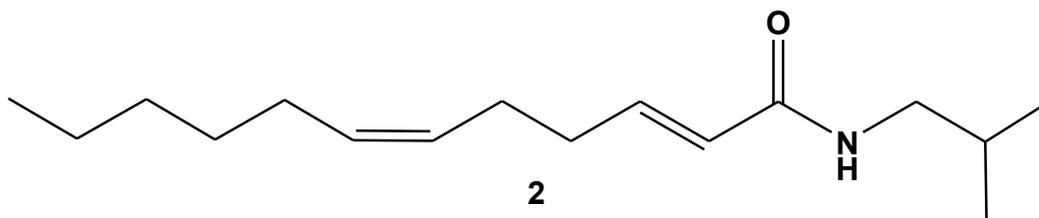
4.3 Resultados y discusión	54
4.3.1 Método químico.	54
4.3.2 Método electroquímico	55
4.4 Conclusiones	67
5. OBTENCIÓN DE ALQUENOS (E) VÍA LA REACCIÓN DE HORNER-EMMONS	69
5.1 Introducción	70
5.2 Antecedentes	73
5.2.1 Método químico.	73
5.2.2 Método electroquímico	74
5.3 Resultados y discusión	75
5.3.1 Método químico.	75
5.3.2 Método electroquímico	76
5.4 Conclusiones	90
6. OBTENCIÓN DE N-ISOBUTILAMIDAS A PARTIR DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.	92
6.1 Introducción	93
6.2 Obtención del ácido 6-cloro-2(E) hexenóico	96
6.3 Antecedentes	98
6.3.1 Método químico.	98
6.3.2 Método electroquímico	99
6.4 Resultados y discusión	104
6.4.1 Método químico.	104
6.4.2 Método electroquímico	111
6.5 Conclusiones	118
7. OBTENCIÓN DE N-ISOBUTIL (2E, 6Z) DODECADIENAMIDA	119
7.1 Introducción	120
7.2 Antecedentes	123
7.2.1 Método químico	123

i. CONTENIDO

7.2.2 Método electroquímico	124
7.3 Resultados y discusión	126
7.3.1 Método químico.	126
7.3.2 Método electroquímico	132
7.4 Conclusiones	142
8. CONCLUSIONES Y COMENTARIOS GENERALES	143
9. PARTE EXPERIMENTAL	151
9.1 Generalidades	152
9.2 Obtención de aldehídos por oxidación de alcoholes primarios	154
9.3 Obtención de alquenos (E) vía la reacción de Horner-Emmons	158
9.4 Obtención de N-isobutilamidas a partir de ácidos carboxílicos	161
9.5 Obtención de N-isobutil (2E, 6Z) dodecadienamida	164
10. PERSPECTIVAS	167
11. BIBLIOGRAFÍA	171
12. ANEXOS	180
12.1 Espectros de compuestos sintetizados	181
12.2 Artículos publicados	208

I. RESUMEN

Se llevó a cabo la obtención de N-isobutil-(2E, 6Z)-dodecadienamida (**2**) con el objetivo de mostrar las ventajas y limitaciones de la electrosíntesis orgánica, una de las técnicas de la química verde, en la síntesis de un producto natural. Las rutas química y electroquímica utilizaron los mismos intermediarios para efectuar la síntesis total.



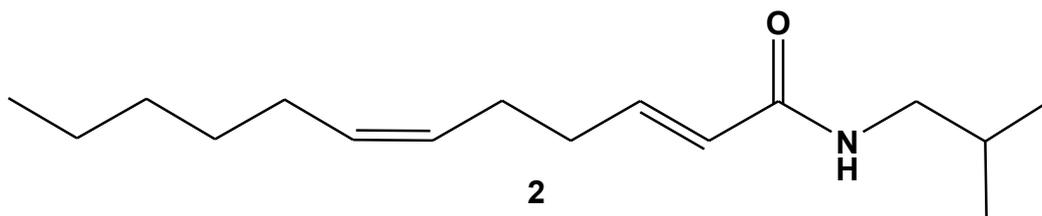
Se compararon cuatro reacciones a partir del punto de vista del rendimiento y de los principios de la química verde en la síntesis de **2**: (a) oxidación de alcoholes a aldehídos, (b) La reacción de Horner-Emmons, (c) Amidación de ácidos carboxílicos a partir del ión aciloxitrietilfosfonio y (d) La reacción de Wittig. Todas las electrólisis fueron cuidadosamente diseñadas para llevarse a cabo en celdas no divididas y a corriente constante, condiciones en las cuales disminuyen los costos y el tiempo, haciendo de esta electrosíntesis, una ruta conveniente para ser escalada a producción industrial. El método electroquímico en la reacción de oxidación de alcoholes y la amidación de ácidos carboxílicos dio mejores rendimientos (95% y 67% respectivamente) que las correspondientes reacciones químicas (57%, 27%). La reacción de Horner-Emmons generó rendimientos similares por ambas técnicas (80%-85%); no obstante, el método electroquímico fue más amigable con el medio ambiente, debido al hecho de que no se utilizó una base para generar el carbanión del fosfonoacetato de trietilo, evitando de esta manera la manipulación de una base sensible y corrosiva. Finalmente, la reacción electroquímica de Wittig no fue satisfactoria en las distintas condiciones experimentales que se intentaron y sólo el método químico generó el producto final. Así, combinando lo mejor de las reacciones electroquímica/química se puede alcanzar un rendimiento global de 22% en lugar de uno muy pequeño del 5% por la ruta química.

I. RESUMEN

Este estudio demostró que la electroquímica orgánica puede ser un método confiable para la síntesis de intermediarios importantes, pero no todas las reacciones electroquímicas pueden competir con los métodos bien establecidos de la química orgánica. Sin embargo, la electrosíntesis orgánica puede combinarse con los métodos químicos tradicionales para obtener los mejores resultados en una síntesis total compleja.

II. ABSTRACT

In order to show the advantages and limitations of organic electroynthesis in the total synthesis of a natural product, one of the promising green chemistry techniques in organic chemistry, the synthesis of N-isobutyl-(2E, 6Z)-dodecadienamide (**2**) was performed. Chemical and electrochemical approaches which involve the same intermediates were used to carry out the syntheses.



Four reactions were compared from the yield and principles of the green chemistry point of view in the synthesis of **2**: (a) alcohol to aldehyde oxidation, (b) the Horner-Emmons reaction, (c) carboxylic acid amidation with triphenylphosphonium ions and (d) the Wittig reaction. All the electrolyses were carefully designed to be done in non-divided cells and at constant current conditions, which decrease costs and time, making this electroynthesis a convenient route to be scaled at industrial production. The electrochemical method in the oxidation reaction of alcohols and the carboxylic acid amidation provided better yields (95% and 67%, respectively) than the corresponding chemical reactions (57%, 27%). The Horner-Emmons reaction gave the same yields with both techniques (80–85%); however, the electrochemical method was environmentally more convenient, due to the fact that a base was not used to generate the triethyl phosphonoacetate carbanion, thereby avoiding corrosive and sensitive base manipulation. Finally, the electrochemical Wittig reaction was unsuccessful under the different experimental conditions attempted, and only the chemical method produced the desired product.

Thus, combining the best electrochemical/chemical reactions a global yield of 22% could be reached, instead of a very low yield of 5% obtained by the chemical approach. This study demonstrated that organic electrochemistry can be a reliable method for the synthesis of important intermediates, but not all electrochemical reactions can compete with the already well-established organic chemistry methods. Nevertheless, organic

II. ABSTRACT

electrosynthesis can be combined with the traditional chemical methods in order to obtain the best results in a complex total synthesis.

III. APORTACIONES

Este trabajo de tesis dio lugar a las siguientes publicaciones internacionales con arbitraje:

Agustín Palma, Bernardo A. Frontana-Urbe, Jorge Cárdenas, Miguel Saloma **Electrochemical synthesis of α , β -(E)-unsaturated esters in undivided cell (Horner-Emmons reaction).** *Electrochem. Comm.* **5**, 455-459, (2003).

Agustín Palma, Jorge Cárdenas and Bernardo A. Frontana-Urbe. **Comparative study of the N-isobutyl-(2E, 6Z)-dodecadienamide chemical and electrochemical syntheses.** *Green Chem.*, **11**, 283–293, (2009)

Se dirigió una tesis de licenciatura relacionada con el proyecto doctoral:
Juan Carlos Piliado Velasco. Tesis de licenciatura. Químico Farmacéutico Biólogo. *Síntesis electroquímica y tradicional de N-isobutilamidas vía ion aciloxitriphenilfosfonio. Un estudio comparativo.* 29 de Julio de 2002.

Algunos resultados de esta tesis fueron presentados en los siguientes congresos:

Nacionales:

Síntesis tradicional y electroquímica de 6-cloro-(2E)-hexenoato de etilo. Agustín Palma, Miguel Saloma, Lyidia Rodríguez y Jorge Cárdenas. XIII Congreso de la Sociedad Mexicana de Electroquímica. Torreón, Coah. México del 7 al 9 de septiembre de 1998.

Electrochemical Horner-Emmons Reaction at Undivided Cell; Synthesis of α , β -Unsaturated Esters. B.A. Frontana Uribe, A. Palma, J. Cárdenas, M. Saloma. XVII Congreso Nacional de la SME, Monterrey, Nuevo León, 26-30 de mayo de 2002.

La electroquímica verde en la obtención de aldehídos a partir de alcoholes. Segundo coloquio de investigación. A. Palma. 10 de noviembre del 2003. Campus Chapultepec, Universidad del Valle de México.

Electro-oxidación de alcoholes con doble mediador. IV Simposio Interinstitucional de electroquímica Molecular. A. Palma. Instituto de Química, UNAM. México, D.F. 8-9 de Julio del 2004.

Electrosíntesis verde de aldehídos. Agustín Palma, M, Saloma. XXXIX Congreso Mexicano de Química. Organizado por la Sociedad Química de México. Mérida, Yucatán 3-7 de Octubre del 2004.

Síntesis convencional y electroquímica de N-Isobutil (E, 6Z) dodecadienamida. Agustín Palma, M, Saloma, B. Frontana, M. Aguilar. XXXIX Congresos Mexicano de Química. Organizado por la Sociedad Química de México. Mérida Yucatán 3-7 de Octubre del 2004.

Electrosíntesis verde de aldehídos sin la necesidad de equipo especializado. A. Palma. Facultad de Química, UNAM. 5 de Nov. de 2004.

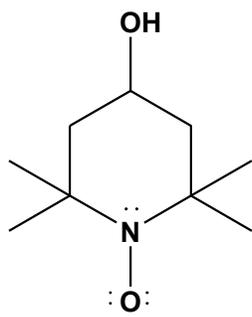
Síntesis convencional y electroquímica de N-isobutilamidas vía el ión aciloxitriphenilfosfonio. A. Palma de la Cruz, J. Carlos Piliado V. XL Congreso Mexicano de Química. Morelia Mich. 25-29 de Sep. del 2005.

Internacionales:

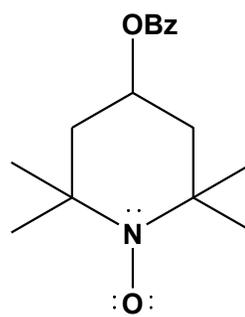
Electrosíntesis de N-isobutil-(2E, 6Z) dodecadienamida. Comparación con la síntesis química. Agustín Palma de la Cruz. Miguel Saloma Terrazas, Jorge Cárdenas Pérez, Bernardo Antonio Frontana Uribe, Lydia Rodríguez-Hahn. XIV Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Electroquímica. 7 al 12 de mayo del 2000, Cd. de Oaxaca, Oax. México.

IV. ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

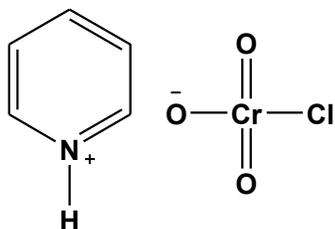
IV. ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS



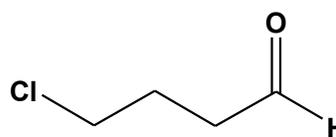
4-Hidroxi-2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidil-1-oxilo



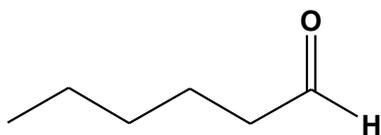
4-Benzoiloxi-2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidil-1-oxilo



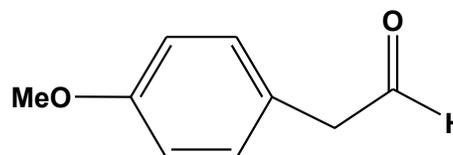
Cloro cromato de piridinio (PCC)



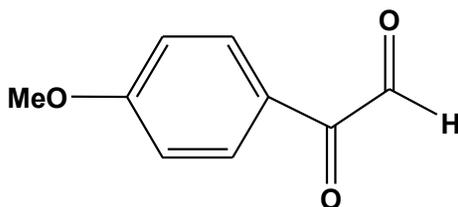
4-Clorobutanal, 4a



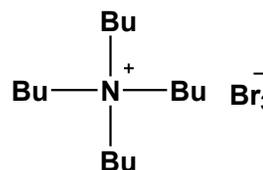
Hexanal, 4b



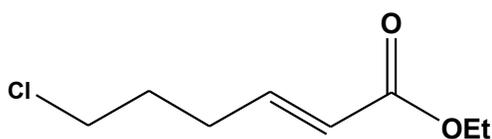
4-Metoxifeniletanal, 7



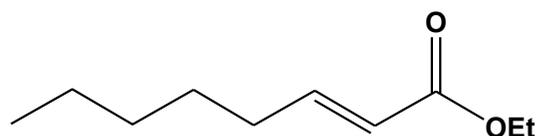
p-Metoxifeniloxoetanal, 8



Tribromuro de tetrabutilamonio

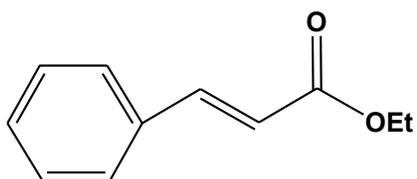


6-Chloro-2(E)-hexenoato de etilo, 10a

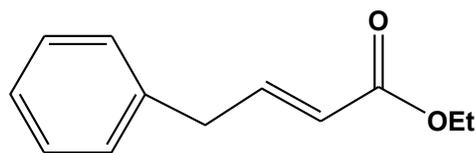


2(E)-octenoato de etilo, 10b

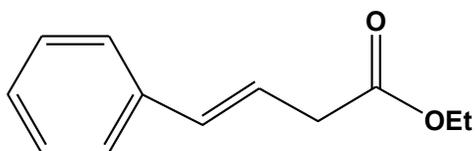
IV. ÍNDICE DE COMPUESTOS SINTETIZADOS



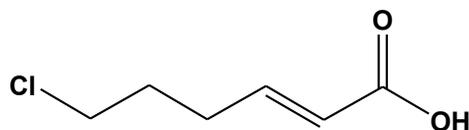
Cinamato de etilo, **10c**



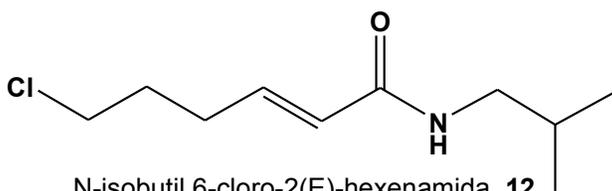
4-Fenil-2(E)-butenoato de etilo, **10d**



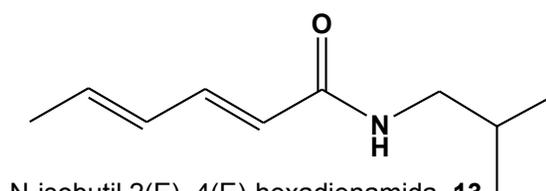
4-Fenil-3(E)-butenoato de etilo, **10h**



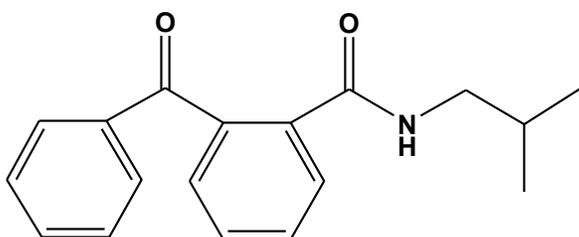
Ácido 6-cloro-2(E)-hexenóico, **11**



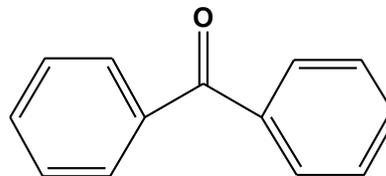
N-isobutil 6-cloro-2(E)-hexenamida, **12**



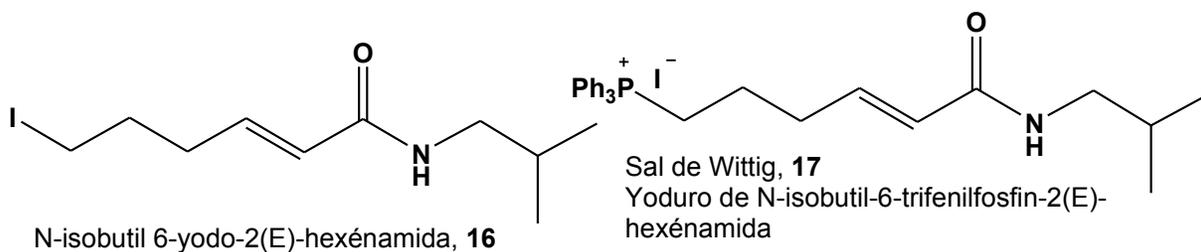
N-isobutil 2(E), 4(E)-hexadienamida, **13**



N-isobutil 2-benzoilbenzamida, **14**

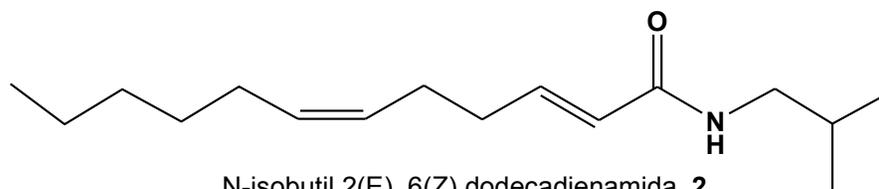


Benzofenona, **15**



N-isobutil 6-yodo-2(E)-hexenamida, **16**

Sal de Wittig, **17**
Yoduro de N-isobutil-6-trifenilfosfin-2(E)-hexenamida



N-isobutil 2(E), 6(Z) dodecadienamida, **2**

V. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Simbología	Significado
Ac	Acetilo
A	Área del electrodo, cm ²
ACN	acetonitrilo
Bz	Benzoilo
ccf	Cromatografía en capa fina
C _o	Concentración de C ox. Mol/cm ³
C ox.	Compuesto en estado oxidado
C red.	Compuesto en estado reducido
D _o	Coeficiente de difusión de C ox
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Potencial
E _i	Potencial inicial
E _f	Potencial final
EGB	Base electrogenerada
E _{1/2}	Potencial de media onda
E _{pa}	Potencial del pico anódico
E _{pc}	Potencial del pico catódico
EM	Espectroscopía de masas
e ⁻	Electrón
F	Constante de Faraday, 96 485 C/ eq
HMDS	Hexametildisilazano
i _t	Corriente al tiempo t
i _{pa}	Corriente de pico anódico
i _{pc}	Corriente de pico catódico
ⁱ Bu	Grupo isobutilo

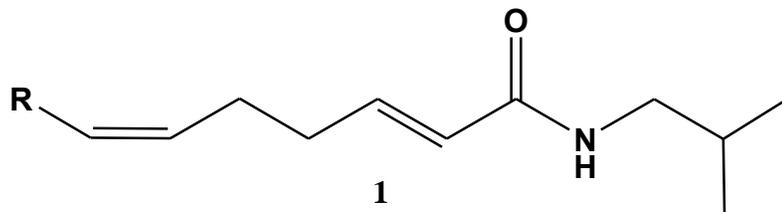
V. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

J	Densidad de corriente
LutClO ₄	Perclorato de lutidinio
LI	Líquidos Iónicos
M	Molaridad
Med _{red}	Mediador reducido
Med _{ox}	Mediador oxidado
n	Número de electrones, eq/mol
μE	Microemulsiones
NBS	N-Bromosuccinimida
NCS	N-Clorosuccinimida
PB	Probase
PCC	Clorocromato de piridinium
Ph	Grupo fenilo
Q	Cantidad de electricidad
R	Grupo alquilo o arilo
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Segundo
SCE	Electrodo de calomel saturado
SM	Espectrometría de masas
SX _{red}	Sustrato orgánico reducido
SX _{ox}	Sustrato orgánico oxidado.
t	Tiempo, s
T	Temperatura
T _{amb}	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
TEMPO	2, 2, 6, 6-tetrametil piperidín-1-oxilo
THF	Tetrahidrofurano
TPAP	Perrutenato de tetrapopilamonio
VC	Voltamperometría cíclica
x	Distancia partir del electrodo

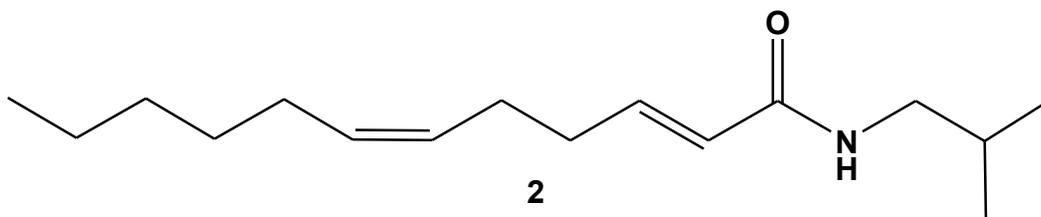
1. INTRODUCCIÓN

GENERAL

Las amidas lipídicas del tipo general **1** se encuentran distribuidas ampliamente en plantas superiores tales como *Piperaceae*, *Compositae* y *Rutaceae*.ⁱ Para muchas de estas amidas insaturadas de origen natural se han informado diferentes tipos de actividades biológicasⁱⁱ como: anestésico,^{iii, iv} insecticida,^{v, vi} antiinflamatorio.^{vii} Las plantas que contienen a estas amidas, se usan en el estado de Puebla, México como amebicidas y antihelmínticos.^{viii}



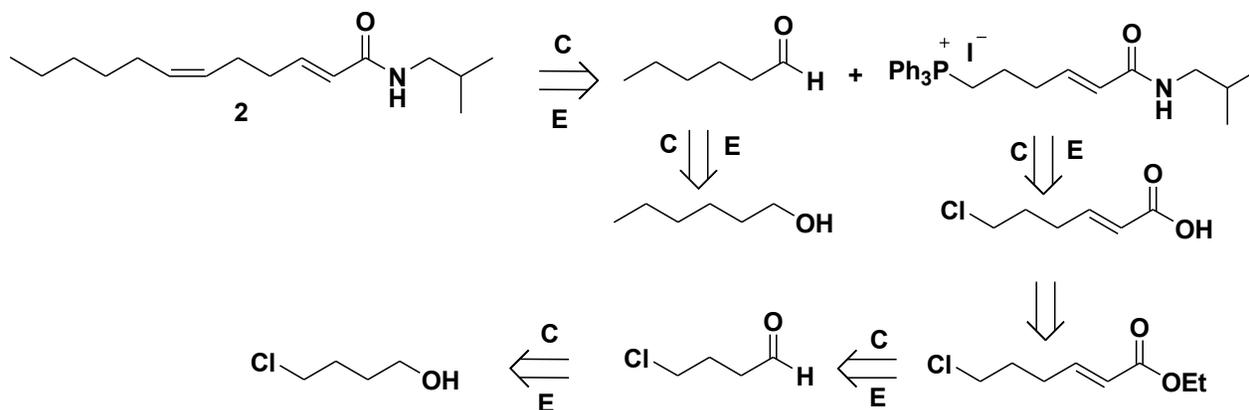
Debido a la inestabilidad de algunas amidas naturales que presentan la estructura **1**,^{ix} y la necesidad de llevar a cabo estudios de actividad biológica, es necesario obtener esos compuestos en mayores cantidades a las aisladas de fuentes naturales. Por tal motivo, se sintetizaron por química convencional once compuestos análogos a la estructura **1**.^x Además, se realizaron estudios preliminares de actividad biológica en *A. salina*.^x De estos análogos, el compuesto N-isobutil-(2E, 6Z) dodecadienamida **2**, fue más estable y 74 veces más activo que los de origen natural. El compuesto **2**, posteriormente se obtuvo por medio de una semi-síntesis al hidrogenar N-isobutilamidas insaturadas naturales y se utilizó como aditivo en alimentos debido a sus propiedades organolépticas.^{xi}



Actualmente el interés sintético principal para obtener estos compuestos es generar reacciones estereoselectivas de tal manera que se obtengan dobles enlaces *E*, conjugados con el grupo carbonilo y un doble enlace *Z* en la posición 6 de la estructura **1**, ya que este tipo de estructuras son las que presentan actividad biológica. Dada la importancia de la amida **2**, es necesario diseñar y desarrollar nuevas metodologías sintéticas para este compuesto, de tal manera que permitan obtener mejores rendimientos, ser más estereoselectivas y amigables con el medio ambiente.

La química orgánica tradicionalmente hace uso de métodos específicos para la síntesis de productos naturales, tales como, procesos enzimáticos, fotoquímicos y organometálicos entre otros.^{xii} Sin embargo, uno de los métodos que ha sido ignorado por la mayoría de los químicos orgánicos es la electrosíntesis orgánica. Por tal motivo, es raro encontrar un reporte que describa pasos electroquímicos en una síntesis total.^{xiii} Hoy, la electrosíntesis orgánica ofrece muchas versiones electroquímicas para casi todos los tipos de reacciones químicas convencionales.^{xiv} El uso de la electroquímica orgánica abre un camino no tradicional para la síntesis de moléculas y tiene características importantes que la hacen atractiva en aplicaciones sintéticas por química verde o sustentable.^{xv} Algunas de estas características son: la posibilidad de reemplazar reactivos redox tóxicos y caros por el uso de cantidades catalíticas de mediadores redox obtenidos *vía* reacciones de electrogeneración; la electrogeneración *in situ* de cantidades estequiométricas de reactivos peligrosos; el uso de líquidos iónicos, los cuales funcionan como electrolito soporte y disolvente al mismo tiempo y la posibilidad de seguir las reacciones por técnicas electroanalíticas. Cabe mencionar que las características anteriores forman parte de los principios de la química verde.

En consecuencia, en este trabajo se llevó a cabo la síntesis del compuesto **2** por medio de dos rutas sintéticas: la química convencional (C) y la electroquímica (E). El análisis retrosintético que dio resultados positivos se muestra en el esquema 1.1. En esta estrategia, la mayoría de los intermediarios más importantes se obtuvieron por ambas rutas, hecho que permitió comparar ambos métodos, tanto en rendimiento como desde los principios de la química verde. Por este motivo, se incluye en los antecedentes, un apartado sobre las aportaciones de la electrosíntesis orgánica en la química verde.



Esquema 1.1. Análisis retrosintético del compuesto **2**. **C**: Reacción química convencional, **E**: reacción electroquímica.

Se evaluaron cuatro reacciones en la síntesis total de **2**, esquema 1.2: (a) oxidación de alcoholes a aldehídos; (b) reacción de Horner-Emmons; (c) amidación de ácidos carboxílicos vía iones de trifenilfosfonio; (d) reacción de Wittig. En las tres primeras reacciones se evaluaron distintos sustratos con el objeto de observar la versatilidad de las reacciones, tanto química como electroquímica. Para evaluar la factibilidad de cada una de las reacciones electroquímicas se utilizó la técnica de voltamperometría cíclica, por tal motivo se describen los fundamentos de ésta técnica electroanalítica en los antecedentes de este trabajo. Todas las electrólisis se llevaron a cabo en una celda no dividida, lo que permite mayor simplicidad de operación en el proceso electroquímico. Esta tesis está dividida en capítulos, los cuales corresponden a las cuatro reacciones estudiadas.

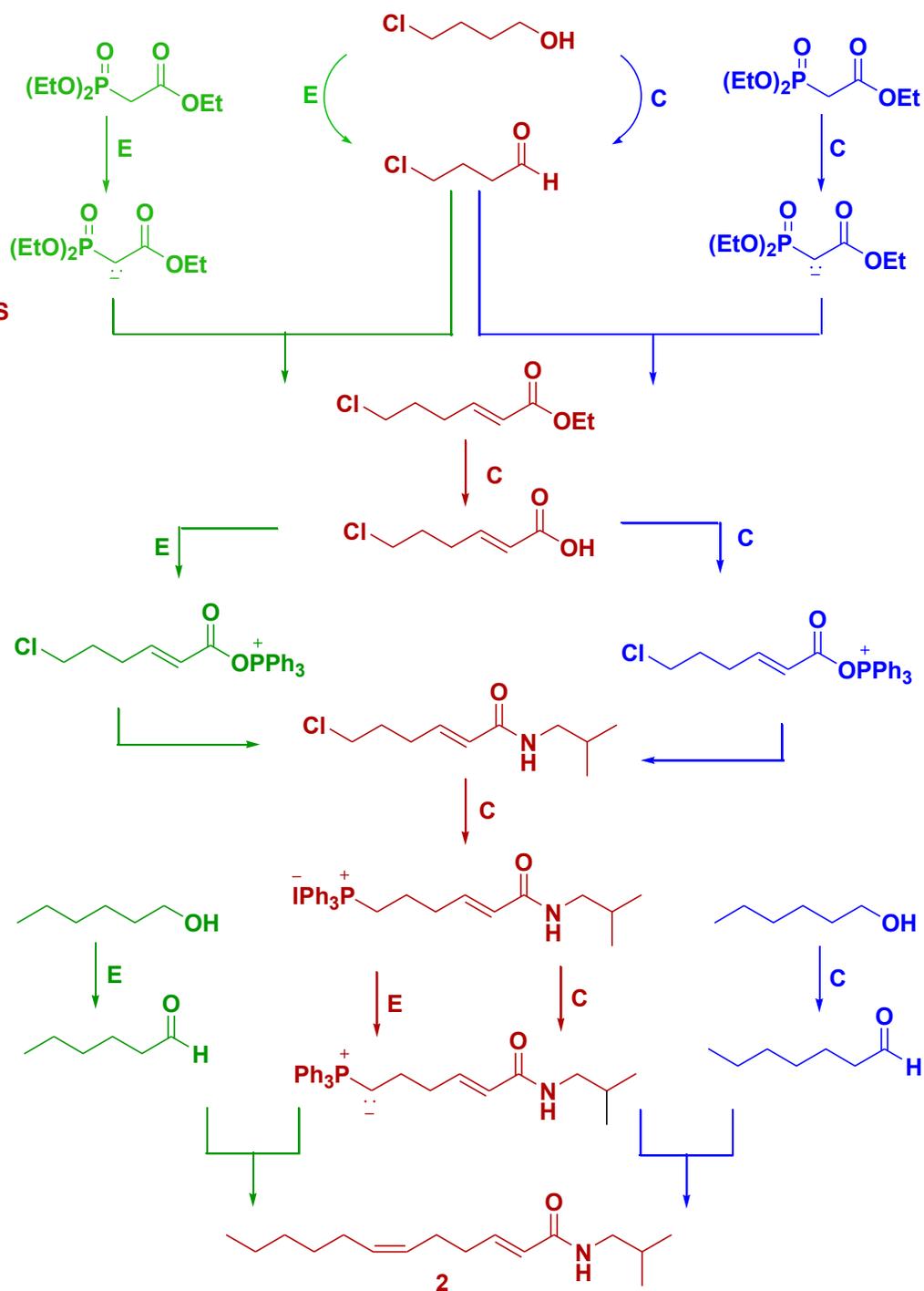
1. OXIDACIÓN DE ALCOHOLES A ALDEHÍDOS

2. REACCIÓN DE HORNER-EMMONS

3. AMIDACIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

1. OXIDACIÓN DE ALCOHOLES A ALDEHÍDOS

4. REACCIÓN DE WITTIG



Esquema 1.2. Estrategia de síntesis convencional (C) y electroquímica (E) de N-isobutil (2E, 6Z) dodecadienamida **2**.

En la parte correspondiente a la obtención de aldehídos por electro-oxidación de alcoholes primarios, se utilizó la técnica de doble mediador en un sistema de dos fases agua-diclorometano, con el objeto de que el proceso sea ecológico y económico. En esta parte se obtienen entre otros, dos aldehídos que formarán parte de la síntesis total: 4-clorobutanal y hexanal.

En el capítulo que trata sobre la obtención electroquímica de alquenos (E) vía reacción de Horner- Hemmons se generó el carbanión del fosfonoacetato de trietilo por reducción catódica, es decir, no se utilizó una base para generarlo como se hace en síntesis orgánica clásica. Para no dividir la celda, se utilizó magnesio como ánodo de sacrificio.

En el capítulo correspondiente a la obtención de amidas a partir de sus ácidos carboxílicos se utilizó una estrategia en la que está involucrada la formación del ión aciloxitrietilfosfonio por ambos métodos, el convencional y el electroquímico.

Para obtener la sal de Wittig fue necesario realizar un intercambio de cloro por yodo (reacción de Finkelstein) y entonces una S_N2 con trifenilfosfina. Lo anterior se efectuó por química convencional. Finalmente, el último capítulo trata sobre la obtención estereoselectiva del doble enlace (Z) por medio de la reacción de Wittig.

Al final de cada capítulo se da una conclusión acerca de las ventajas y limitaciones de cada tipo de proceso sobre la reacción comparada. Debido a las características particulares de la electrosíntesis orgánica y su estrecha relación con la química verde, se hacen algunas reflexiones derivadas de este trabajo a manera de conclusión y comentarios generales. Las referencias bibliográficas se indican como exponentes en números arábigos y se encuentran agrupadas al final de la tesis.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Los intermediarios reactivos que se generan por química orgánica convencional para propósitos sintéticos, podrían ser electrogenerados haciendo uso de las propiedades redox de los compuestos orgánicos. Por tal motivo, se propone el diseño y evaluación de una secuencia sintética que se pudiera llevar a cabo por medio de una ruta química convencional y con una ruta alternativa por activación electroquímica de moléculas orgánicas específicas para la síntesis de un compuesto estructuralmente complejo.

2.2 OBJETIVOS GENERALES

Desarrollar una estrategia de síntesis para la N-isobutil (2E, 6Z)-dodecadienamida, de tal manera que sea factible de realizarse por química orgánica clásica y por la ruta electroquímica.

Comparar ambos tipos de procesos en función del rendimiento y de los postulados de la química verde.

2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Proponer una estrategia de síntesis para una molécula de interés biológico, de tal manera que dicha estrategia sea factible de desarrollarse por química orgánica convencional y por la ruta electroquímica.
- Realizar experimentos de voltamperometría cíclica con el objeto de investigar la viabilidad de cada una de las reacciones electroquímicas.
- Desarrollar experimentalmente cada uno de los pasos de la estrategia de síntesis por ambos métodos.

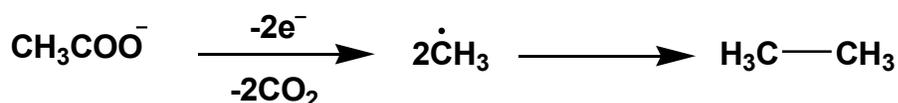
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- Comparar ambas metodologías tomando en cuenta el rendimiento y los postulados de la química verde.

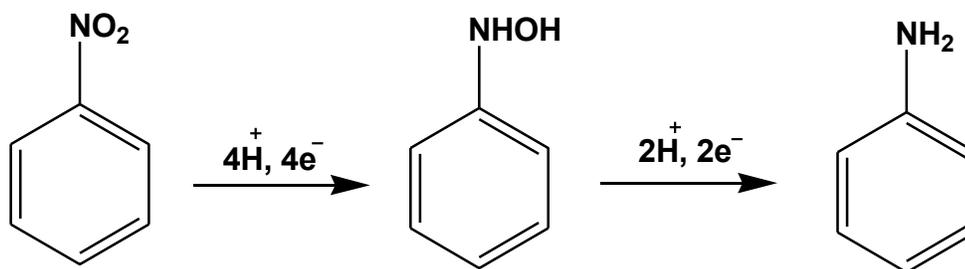
3. ANTECEDENTES GENERALES

3.1 Breve reseña histórica de la electrosíntesis orgánica.

La historia de la aplicación de la corriente eléctrica para la preparación de sustancias orgánicas fue iniciada a mediados del siglo XIX. En ese tiempo, Faraday en sus intentos para oxidar electroquímicamente las sales de ácidos alifáticos, descubrió por primera vez la formación de los correspondientes alcanos. El inicio de la electrosíntesis orgánica actual, no obstante, se considera en el año de 1849 cuando Kolbe interpretó la reacción antes mencionada y la usó con provecho en la síntesis de alcanos:ⁱ



En 1898, Haber preparó selectivamente fenilhidroxilamina y anilina por reducción electrolítica de nitrobeneno, él supo que la fenilhidroxilamina se obtiene a potenciales menos negativos y que se consumen cuatro electrones por molécula de nitrobeneno. Cuando la reducción de nitrobeneno se efectúa a potenciales más negativos, se obtiene anilina con el consumo de seis electrones. De esta forma, Haber llegó a la conclusión de que el tipo de producto de reducción depende del potencial en el electrodo de trabajo.ⁱ



Las reacciones anteriores fueron de gran importancia para el desarrollo posterior de la electroquímica, ya que a partir de esos experimentos se puso de manifiesto que el potencial del electrodo está relacionado con el valor de la energía de Gibbs de los procesos electródicos; por ejemplo, de la termodinámica asociada a las reacciones electroquímicas, que se definen como la transferencia heterogénea de electrones entre el electrodo y la molécula orgánica. Durante este proceso, se desarrollaron conceptos

teóricos para la transformación selectiva de compuestos orgánicos sobre el electrodo. La ejecución práctica de tales reacciones se facilitó con el advenimiento del potenciostato, construido por Hickling en 1942. Este aparato, cuando se trabaja con un sistema de tres electrodos, automáticamente fija el potencial del electrodo de trabajo a un valor constante respecto a otro de referencia. La consecuencia de esta innovación técnica fue el inicio de un desarrollo relativamente rápido de la electrosíntesis orgánica desde mediados del siglo XX hasta nuestros días. El desarrollo de la espectroscopia y, más recientemente de los procedimientos electroanalíticos, así como de los métodos más avanzados de separación y aislamiento, hizo posible obtener una visión más profunda sobre la estructura y reactividad de los intermediarios que resultan durante el proceso de electrodo y su reacción en los procesos químicos y electroquímicos siguientes. No solamente el potenciostato, sino también el uso de nuevos materiales de electrodo, nuevos separadores electroquímicos, disolventes orgánicos no acuosos (principalmente apróticos) y nuevos electrolitos soporte, contribuyeron a incrementar la selectividad de los procesos electroquímicos. Recientemente, se han introducido procesos electroquímicos indirectos y se aplican con el propósito de incrementar la selectividad de las oxidaciones y reducciones de sustratos orgánicos. En tales procesos, los llamados mediadores se usan, como sistemas redox, los cuales se regeneran electroquímicamente. La importancia de la electrosíntesis, se ha confirmado en la sociedad industrial actual por la construcción de celdas de trabajo altamente eficientes. Sin embargo, el desarrollo obtenido en los últimos años del siglo pasado, demostró que el campo más apropiado de aplicación está asociado con la preparación de cantidades relativamente pequeñas de productos finos de alto valor. El famoso método usado en la síntesis del nylon es una excepción.ⁱⁱ La disciplina resultante en este proceso, la síntesis electro-orgánica, la cual forma una área entre la síntesis orgánica y la electroquímica hace uso de la electrólisis en un conductor iónico, generalmente líquido para la preparación de compuestos orgánicos o para preparar reactivos que se aplican después en síntesis orgánica. El proceso requerido se inicia aplicando un potencial eléctrico al electrodo de trabajo. La electrosíntesis orgánica se aplica tanto a nivel laboratorio como a nivel industrial.^{iii, iv} Con la experiencia práctica, consideraciones teóricas y consultando la literatura sobre la preparación de sustancias orgánicas desde

las primeras décadas del siglo XX, se llega a la siguiente conclusión: en oxidaciones y reducciones, la electrosíntesis es más conveniente que la síntesis orgánica clásica. El proceso requerido se inicia aplicando un potencial eléctrico al electrodo de trabajo.

3.2 Principios de la electrosíntesis orgánica

Las reacciones electro-orgánicas son frecuentemente una combinación de dos procesos, un proceso de transferencia de carga sobre el electrodo (E) y un proceso químico (C) en la disolución, (figura 3.1). Esta secuencia puede ser repetida ó los procesos E y C pueden combinarse en diferentes pasos tales como EEC, ECE, CE, CECE. El proceso electroquímico E se lleva a cabo por transferencia de electrones de un modo heterogéneo entre el electrodo y el sustrato, lo cual origina la formación de intermediarios reactivos dentro de la secuencia de reacciones.ⁱ En el proceso (C) los intermediarios reactivos formados en el paso (E) reaccionan con ellos mismos, con el compuesto inicial o con cualquier especie presente en el seno de la disolución dando lugar a los productos.

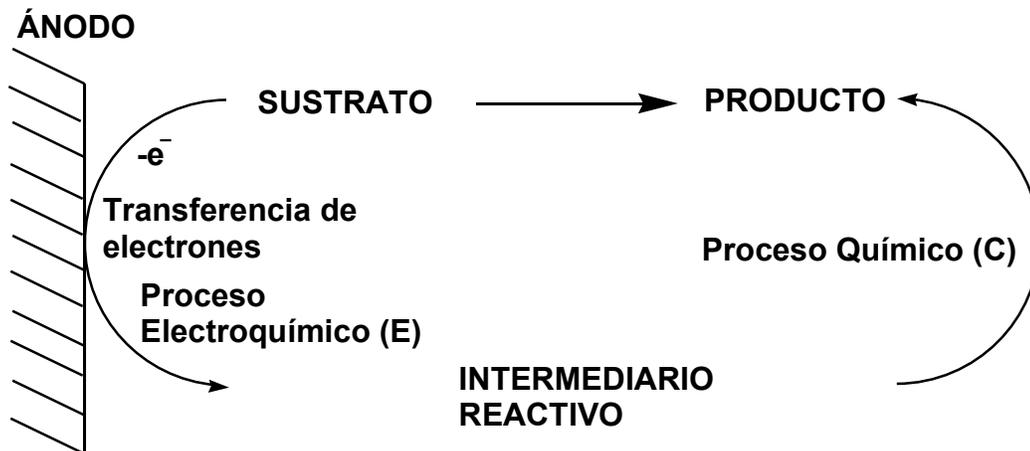


Figura 3.1. Descripción esquemática de una oxidación electro-orgánica como una combinación de procesos E y C.

Las conversiones electroquímicas de compuestos orgánicos son muy semejantes a las conversiones fotoquímicas. La activación electroquímica para producir intermediarios reactivos es, como la activación fotoquímica, no térmica. Además, los compuestos orgánicos que son candidatos para conversiones electroquímicas, deben tener un grupo

funcional electroactivo (un electróforo), el cual es el análogo de los cromóforos que se necesitan en la activación fotoquímica. Las moléculas son activadas por la adición o eliminación de electrones en el electrodo. Esto debe involucrar la adición de electrones al LUMO (reducción al cátodo) o eliminación de electrones a partir del HOMO (oxidación en el ánodo). Actualmente, es relativamente fácil predecir que grupo funcional de una molécula puede oxidarse o reducirse. En la práctica, los límites de óxido-reducción coinciden con los oxidantes y reductores más poderosos que se emplean en química convencional (+3 y -3V vs SCE).^v Muchas revisiones y libros importantes están disponibles, los cuales cubren esos y otros aspectos básicos.^{i, iv, vi}

Los intermediarios reactivos más importantes que se forman por reducción y oxidación electroquímica son: iones-radicales, radicales, carbocationes y carbaniones. Usualmente, los iones-radicales son las primeras especies que se forman, pero su fragmentación puede dar lugar a radicales, los cuales pueden posteriormente reducirse u oxidarse, figura 3.2.^v

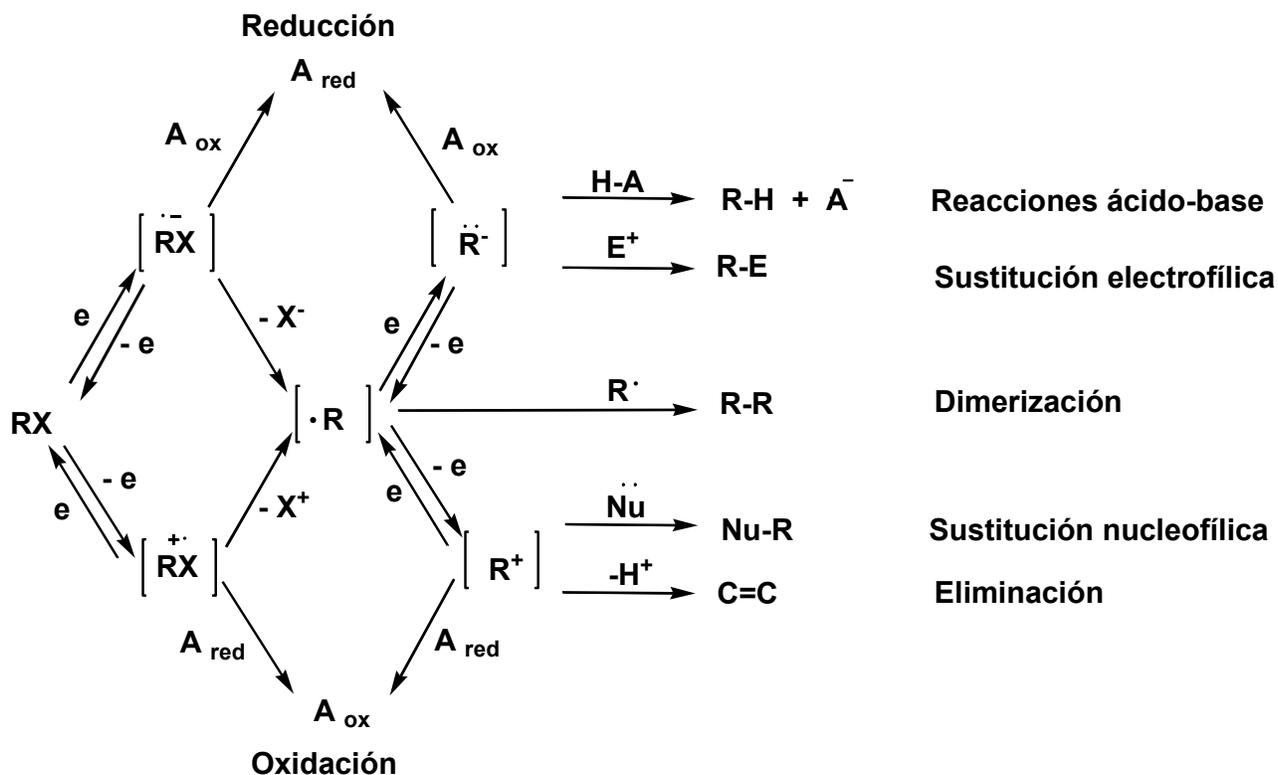


Figura 3.2. Intermediarios reactivos formados electroquímicamente y reacciones químicas subsecuentes.^v

En los procesos electroquímicos, la transferencia de electrones puede originar la inversión de la reactividad en una molécula orgánica (*Umpolung*), compuestos ricos en electrones se oxidan a especies deficientes en electrones, los nucleófilos se convierten en electrófilos y viceversa. Esta característica de la electroquímica orgánica no es común en las reacciones tradicionales de química orgánica. Después de formar los intermediarios electroquímicamente, éstos reaccionan de igual manera que en los procesos tradicionales. Los aniones-radicales pueden actuar como nucleófilos y bases, los cationes-radicales pueden reaccionar como electrófilos y podrían actuar como ácidos de Lewis; además, ambos pueden actuar como radicales. La generación selectiva de estos intermediarios por ruta electroquímica depende fundamentalmente del potencial del electrodo, cuidando mantener constantes las otras variables experimentales, tales como: disolvente, electrolito soporte, material de electrodo, densidad de corriente, temperatura, pH. En la tabla 3.1 se muestran los comportamientos químicos más comunes de estos intermediarios.

Tabla 3.1 Comportamiento químico y aplicaciones de los intermediarios generados electroquímicamente.

Intermediario generado por electrólisis	Comportamiento químico	Aplicación
$\bar{M}\dot{X}$ M^-	Nucleófilo $\xrightarrow{E^+} M-E$	Funcionalización catódica
	Agente reductor en disolución $\xrightarrow{A_{ox}} A_{red}$	
	Base electrogenerada $\xrightarrow{A-H} \bar{A}, M\dot{X}H, MH$	Reacción de desprotonación
$\dot{M}X^+$ M^+	Ácido y catión orgánico $\xrightarrow{-nH^+} RR_1C=CR_2R_3$	Síntesis de derivados insaturados
	Agente oxidante en disolución $\xrightarrow{A_{red}} A_{ox}$	Catálisis redox, oxidación indirecta de otros grupos
	Electrófilo $\xrightarrow{Nu^-} M-Nu$	Funcionalización anódica. Reacciones de sustitución
M^\cdot	Radical $\xrightarrow{M^\cdot} M-M$	Reacciones de acoplamiento. Formación de enlaces carbón-carbón

3.3 Descripción general del método experimental en electrosíntesis orgánica.^{vii}

No es la intención en este trabajo revisar los métodos experimentales de la electrosíntesis orgánica, los cuales son tratados ampliamente en libros y revisiones relacionados con el tema.^{v -vii} No obstante, como en cualquier método especializado de síntesis, ya sea fotoquímico, enzimático, organometálico, existen términos descriptivos, los cuales son necesarios de aclarar. Es así, como en esta sección se comenta brevemente el método experimental en electrosíntesis orgánica.

La electrólisis requiere dos electrodos un ánodo y un cátodo, en contacto con un medio conductor, el cual consiste del disolvente y el electrolito soporte. El cátodo, donde ocurre la reducción, está unido a la parte negativa de una fuente de poder de corriente directa (CD), y el ánodo, donde ocurre la oxidación, a la parte positiva, figura 3.3. El ánodo toma los electrones del componente en disolución que se oxida más fácilmente. Los electrones son transportados por un conductor externo y finalmente son depositados en el cátodo para que los tome el componente en disolución que se reduzca más fácilmente. El electrodo, ánodo o cátodo, donde se efectúa la reacción deseada se llama electrodo de trabajo.

Se han desarrollado un gran número de celdas para electrólisis y algunas son comercialmente disponibles. Ahora bien, se han obtenido resultados aceptables con un vaso de precipitado ordinario para síntesis orgánica. Debido al hecho de que los procesos electroquímicos son reacciones heterogéneas, su velocidad está directamente relacionada con la transferencia de masa de las especies electroactivas (las que se reducen y oxidan, y las que interfieren en las reacciones químicas acopladas); por esta razón es esencial contar con diferentes arreglos de celdas que permitan modificar los tiempos de residencia en la interfase; desafortunadamente este aspecto ha sido poco considerado por los especialistas de la electrosíntesis orgánica, por lo que no ha sido posible implementar procesos industriales de este tipo de síntesis (a excepción de algunos procesos).

Con frecuencia es necesario purgar la disolución, usualmente con nitrógeno, para eliminar el oxígeno disuelto y agitarla para promover el transporte de masa a la superficie del electrodo. En ocasiones, es necesario separar la celda en dos partes, el compartimiento anódico y el catódico, constituyendo la celda dividida. Si ocurre una reacción de reducción, el separador o diafragma sirve para prevenir que los productos

formados en el ánodo interfieran con la reacción catódica deseada. En casos desfavorables, el ánodo puede invertir la reacción deseada en el cátodo, si no se utiliza un diafragma. Los requerimientos para un diafragma son aquéllos que permitan el paso fácil de iones, alta conductividad, con mínimo movimiento de disolvente, baja permeabilidad. Además que sea estable bajo las condiciones de electrólisis. Se han usado un gran número de diafragmas incluyendo cerámica porosa, vidrio sinterizado y membranas de intercambio iónico. No existe un diafragma perfecto pero, de hecho, una separación adecuada sí se puede realizar. Bajo ciertas circunstancias, el diafragma no es necesario y ambos ánodo y cátodo están inmersos en la misma disolución, constituyendo una celda no dividida.

Se requiere equipo eléctrico especial para una electrólisis a gran escala, pero la síntesis entre 1 y 10 gramos, puede efectuarse con una fuente de poder de CD ordinaria, con una capacidad máxima de 30 a 100 V y de 1 a 5 amperes. Lo que usualmente se mide en el aparato es el voltaje aplicado y la corriente obtenida.

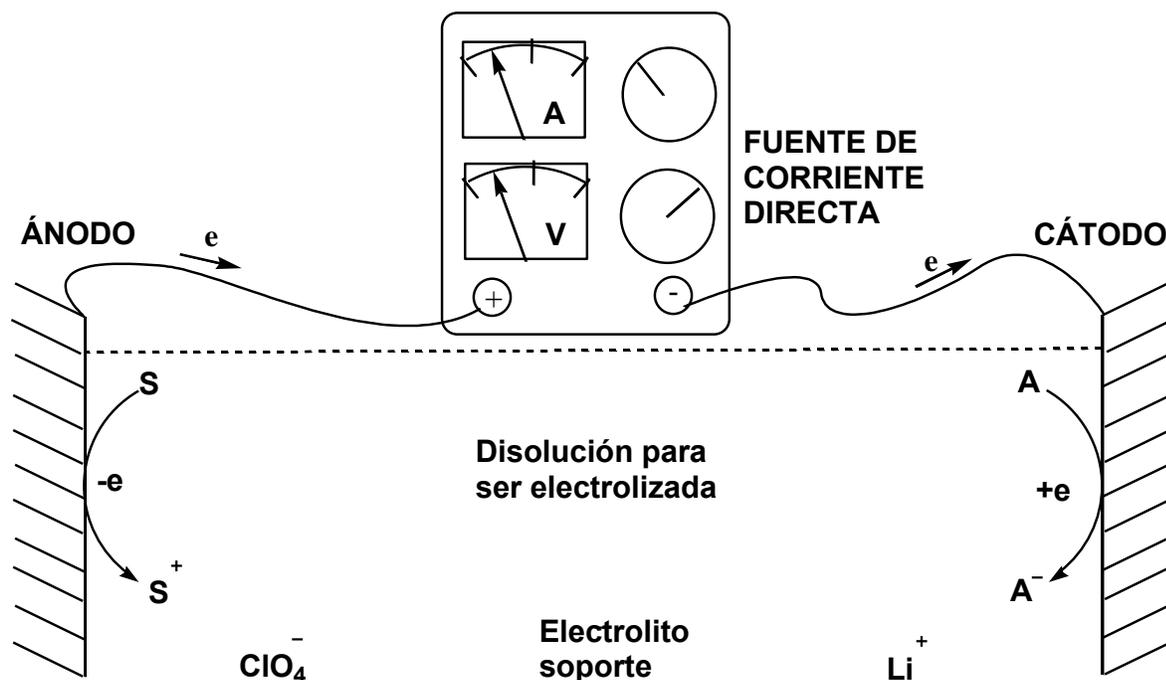


Figura 3.3. Esquema de una celda no dividida para electrólisis.

Para efectuar una reacción electroquímica, es necesario tener un conocimiento de las variables de la reacción y sus relaciones, tabla 3.2. Además de las variables químicas

usuales se deben tomar en cuenta el papel de las variables electroquímicas.^{viii} Se puede concluir, a partir de la tabla 3.2, que los procesos electroquímicos son demasiado complejos y por tal motivo pareciera que la electrosíntesis es muy difícil de realizar. De hecho, ésto está lejos de ser verdad. El potencial del electrodo es una variable sin paralelo para controlar una reacción.^{viii}

Tabla 3.2 Variables a considerar en las reacciones electroquímicas.

Variables usuales	Variables electroquímicas
Son aquellas que se utilizan en reacciones químicas convencionales:	Una reacción electroquímica requiere el conocimiento de ambas variables, la usual y la electroquímica:
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Concentración del sustrato ➤ Disolvente ➤ Temperatura. ➤ Presión ➤ pH ➤ Tiempo 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Potencial del electrodo de trabajo ➤ Densidad de corriente ➤ Material del electrodo ➤ Campo eléctrico ➤ Adsorción ➤ Electrolito soporte ➤ Diseño de la celda: con o sin compartimiento; tipo de membrana; celda estática o de flujo

Hay situaciones donde es necesario medir y controlar el potencial del electrodo de trabajo respecto a un electrodo de referencia; por ejemplo, el de calomel saturado, para ésto es importante el uso de un instrumento llamado potencióstato, en este caso se utilizan tres electrodos, figura 3.4, en el que el electrodo auxiliar modifica su potencial durante la electrólisis, para que se cumpla las condiciones requeridas entre el electrodo de trabajo y de referencia. El potencióstato es indispensable a nivel laboratorio pero es impráctico para procesos a escala industrial.

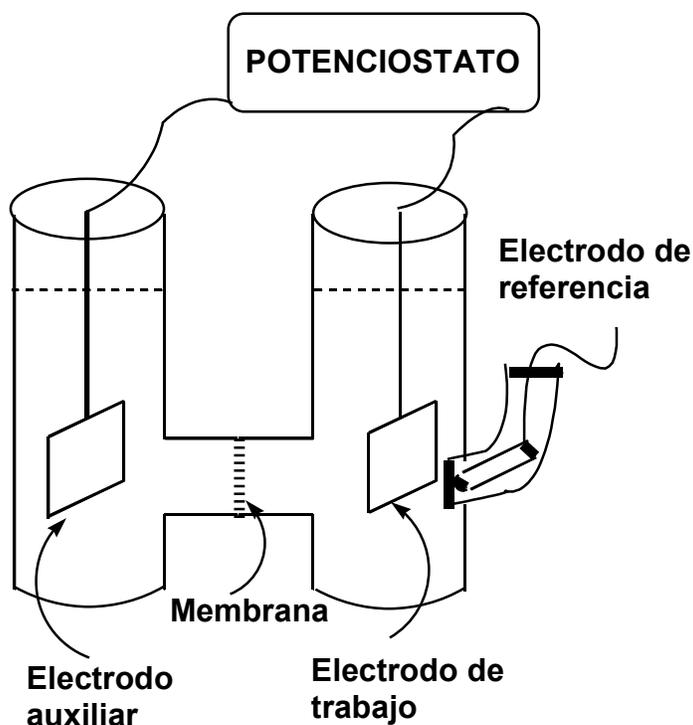


Figura 3.4. Esquema de una celda dividida para electrólisis a potencial controlado.

Algunas electrosíntesis se efectúan a corriente controlada simplemente ajustando manualmente en forma periódica la fuente de poder de c.d. La velocidad de un proceso electroquímico se expresa por medio de la densidad de corriente j y es la corriente dividida por el área del electrodo de trabajo. Las densidades de corriente bajas originan bajas velocidades de conversión de reactivos. En tanto que, densidades de corriente altas, dan lugar a altas velocidades de conversión de reactivos. Las densidades de corriente prácticas son mayores de 50 mA cm^{-2} , dependiendo del proceso.

En la práctica ordinaria de síntesis orgánica, se calcula la cantidad de reactivo necesario para reaccionar con el sustrato. La analogía en síntesis electro-orgánica, es la cantidad de carga eléctrica introducida por mol de sustrato. Esta cantidad generalmente se expresa como Faradays por mol de sustrato (F/mol), es decir el número de moles de electrones adicionados por mol de sustrato. Cuando la corriente es constante, el número de coulombios que pasan en una electrólisis de duración t , es I (Amperes) $\times t$ (segundos). Dividiendo esta cantidad por la constante de Faraday (96485 coulombios) da el número de Faradays. Los coulombios se miden automáticamente con un

dispositivo electrónico llamado coulómetro. Para medir la carga en una electrólisis a potencial controlado, es necesaria la incorporación en el circuito de un dispositivo que integra la carga. Los integradores electrónicos usualmente se obtienen de las compañías que venden los potenciómetros.

El rendimiento se reporta usualmente de manera normal como rendimiento de materia, basado sobre la cantidad de producto obtenido comparado al teóricamente esperado en base al reactivo limitante. Ocasionalmente, el rendimiento se reporta como eficiencia de corriente, por ejemplo, la cantidad de producto obtenido comparado al teóricamente esperado en base a la cantidad de carga que pasó. Se requieren 96485 coulombios para convertir un mol de una sustancia en un proceso de un electrón.

A menos que se especifique otra cosa, el rendimiento que se reporta en este proyecto se refiere a rendimiento de materia.

3.4 Ventajas y desventajas de la Electrosíntesis Orgánica.^{ix}

Ventajas:

La *selectividad* de la reacción se puede controlar por el potencial aplicado al electrodo de trabajo (reacción a potencial controlado), el cual, en contraposición a los reactivos redox, ofrece una variación continua del potencial. La manipulación de un mayor número de variables experimentales por ruta electroquímica permite llevar a cabo reacciones más selectivas que por los métodos tradicionales.

La velocidad de la reacción puede ser controlada por la densidad de corriente.

El grado de transformación puede ser fijado por el consumo de carga.

El material del electrodo y *la composición del electrolito* pueden usarse como parámetros para controlar la selectividad y la velocidad de la reacción.

Es posible estudiar el *mecanismo de la reacción redox* mediante la aplicación de las técnicas electroanalíticas. De esta manera, se pueden conocer las etapas involucradas, el número de electrones que se intercambian y la estabilidad de los intermediarios electrogenerados.

Las condiciones de reacción son generalmente muy suaves; a menudo, la electrólisis se efectúa a temperatura ambiente y a presión atmosférica. La velocidad de transferencia de electrones no depende considerablemente de la temperatura. De esta manera, disminuyendo la temperatura de reacción, no disminuye de manera importante la

velocidad de transferencia de electrones, pero puede bajar la tendencia en las reacciones químicas colaterales.

Los electrones son reactivos puros. De esta manera, se evita la contaminación ambiental por reactivo consumido. Al utilizar el electrón como reactivo se pueden eliminar o disminuir a cantidades catalíticas, oxidantes o reductores tóxicos, peligrosos y costosos (p.ej. OsO_4 , $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, NaH , Na^0).

Desventajas:

Para las reacciones electroquímicas, se requieren reactores especiales (*celdas de electrólisis*). Afortunadamente, actualmente se encuentran disponibles en el mercado un gran número de celdas para electrólisis. A nivel de laboratorio no es necesaria la construcción de celdas especiales.

Las reacciones electroquímicas son en principio *heterogéneas*. Éstas tienen lugar en dos dimensiones, entre el electrodo y el electrolito, por tal motivo son más lentas que las reacciones tradicionales. Estas últimas son más rápidas porque se efectúan en tres dimensiones. Sin embargo, para aminorar esta desventaja, actualmente se están produciendo electrodos con una superficie muy alta, los llamados electrodos tridimensionales. En otros casos, se utiliza un sistema mediador, el cual actúa como un transportador de electrones entre el electrodo y el sustrato, acelerando de esta manera la velocidad de la reacción por el desplazamiento de la reacción redox, determinante de la velocidad, hacia la disolución homogénea, lo que se conoce como electrólisis indirecta.

El transporte de la corriente a través de la disolución requiere un medio muy conductor, al menos cuando se consideran corrientes altas. Por tal motivo, es necesaria la adición de cantidades altas de sales al medio de reacción. La necesidad de una disolución conductora de corriente es una desventaja obvia del método electroquímico. La recuperación del *electrolito soporte* puede crear problemas y costos. Esto se puede disminuir utilizando celdas de electrólisis en donde los electrodos están muy cercanos entre sí, de tal manera que sean utilizadas pequeñas concentraciones de electrolito soporte. Por otro lado, normalmente se utilizan cantidades mayores de electrolito soporte en relación a la especie electroactiva. En algunos casos se evita esto utilizando celdas no divididas con ánodos de sacrificio, ya que se genera el electrolito soporte *in situ*.

En la mayoría de las reacciones electroquímicas se utilizan celdas divididas con un *diafragma*, originando mayor resistencia al paso de la corriente. No obstante, en algunas reacciones el diafragma puede omitirse cuando se hace uso de ánodos de sacrificio, o se utilizan despolarizadores adecuados.

3.5 Principios de la Voltamperometría Cíclica (VC).^x

En términos simples y prácticos, un voltamperograma es el equivalente electroquímico de un espectro UV-visible, en el que se hace un barrido en una ventana de potencial, al igual que en una ventana espectral en donde también se hace un barrido. La respuesta específica que se obtiene se monitorea como una función de la señal de excitación aplicada, potencial o longitud de onda. En la voltamperometría la función respuesta es la corriente generada en la superficie del electrodo en contacto con la disolución que contiene al analito de interés. La reacción electroquímica que tiene lugar en la interfase es considerablemente más compleja (debido a la heterogeneidad espacial) que la medida física de la absorbancia de luz. El experimento voltamperométrico no sólo puede proporcionar gran información sobre la termodinámica y la cinética de las reacciones, sino también gran información sobre reacciones químicas acopladas. La VC en un electrodo estacionario, es quizás la técnica electroanalítica más efectiva y versátil para el estudio mecanístico de sistemas redox. Se puede efectuar rápidamente un barrido de potencial en el electrodo para investigar acoplamientos redox. Una vez localizado, el acoplamiento puede ser caracterizado a partir de los potenciales de los picos sobre el voltamperograma cíclico y a partir de los cambios causados por la variación de la velocidad de barrido. La VC es frecuentemente el primer experimento efectuado en un estudio electroquímico. De esta manera, la VC es una extensión lógica de una voltamperometría en electrodo estacionario (SEV, en inglés).

Una señal triangular repetitiva de potencial en VC hace que el potencial del electrodo de trabajo cambie de un lado a otro entre dos valores de potencial designados previamente. La excitación de potencial, la cual se aplica a través de la interfase electrodo-disolución con el objeto de obtener una VC se ilustra por los perfiles E_{aplicado} vs tiempo en la figura 3.5. Los segmentos marcados en la figura se pueden interpretar de la siguiente manera:

- Barrido de potencial negativo a partir de $+0.60$ a -0.40 V.
- Inversión de barrido en el potencial de inversión de -0.40 V.
- Barrido de potencial positivo de -0.40 a $+0.60$ V.
- Terminación del primer ciclo.

Aunque el barrido de potencial frecuentemente se termina hasta el final del primer ciclo (punto **d**), éste puede continuar para cualquier número de ciclos, de ahí la terminología de voltamperometría *cíclica*. Un barrido en el cual el potencial se incrementa hacia valores positivos respecto al potencial inicial, se le llama barrido positivo. Si el barrido se incrementa hacia valores negativos del potencial inicial, se le llama barrido negativo, aunque el potencial sea positivo en parte o en todas partes del barrido. Es muy importante iniciar el barrido de potencial en el potencial de corriente nula (OCP). En el ejemplo de la figura 3.5, para hacer el barrido de 0.6 V a -0.4 V durante el primer ciclo se requieren 10 s, por lo tanto la velocidad de barrido es de 0.2 V/s. El perfil del barrido que se utiliza en un experimento particular se determina generalmente por la localización del acoplamiento redox de interés.

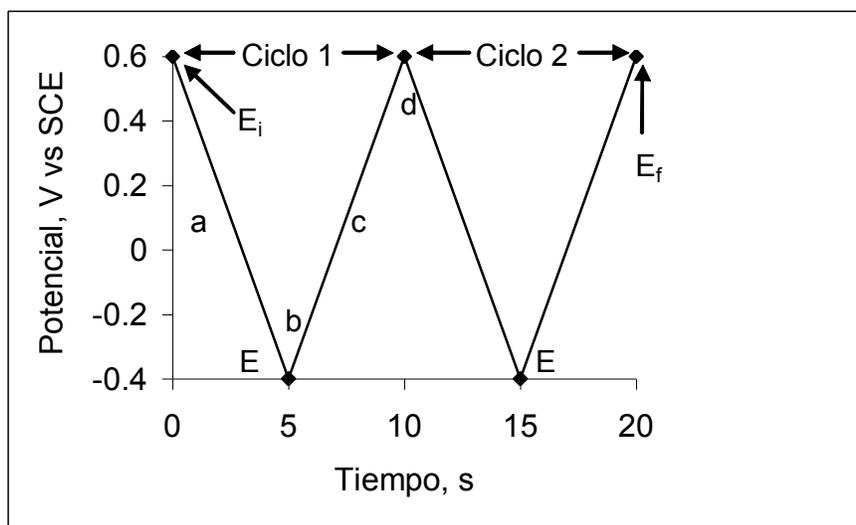


Figura 3.5. Señal de excitación típica potencial-tiempo en voltamperometría cíclica. E_i = potencial inicial; E_f = potencial final.

Para obtener una VC, la corriente se mide en el electrodo de trabajo de una disolución, sin agitación durante el barrido de potencial, como se muestra en la figura 3.6. El barrido de potencial que se aplica a través de la interfase electrodo-disolución para obtener su VC es idéntico al perfil indicado en la figura 3.5 El potencial de la figura 3.5 correlaciona con el eje de potencial (horizontal) de la figura 3.6. Note que el barrido negativo de +0.6 a -0.4V en la figura 3.6 corresponde al segmento **a** de la figura 3.5 y el barrido inverso (positivo) corresponde al segmento **c**. Durante el barrido de +0.6 a -0.4 V, el potencial aplicado se hace suficientemente energético a +0.1 V para originar la reducción de C_{ox} en la superficie del electrodo. Esta reducción se acompaña por una corriente catódica, la cual se incrementa rápidamente hasta que la concentración en la superficie de C_{ox} se aproxima a cero como lo señala el pico de la corriente en la figura 3.6 (d). La corriente decae conforme se agota C_{ox} en la disolución que rodea al electrodo debido a su conversión en C_{red} . La disminución de C_{ox} y la acumulación de C_{red} cerca del electrodo se describen por el perfil concentración-distancia para C_{ox} y C_{red} en **a-e** de la figura 3.7. La magnitud de la corriente catódica durante el barrido negativo está relacionada con la pendiente del perfil concentración-distancia para C_{ox} como se describe por la ecuación 3.1

$$i_t = nFAD_o (\partial C / \partial x)_{x=0,t} \quad (3.1)$$

Durante el barrido negativo en el cual C_{ox} se reduce a C_{red} , la disminución de C_{ox} en la vecindad del electrodo se acompaña por una acumulación de C_{red} . Esto se describe en los perfiles de concentración-distancia a varios potenciales en la figura 3.7. Después que la dirección del barrido de potencial se invierte a -0.4 V hacia barrido positivo, la reducción continua, como es evidente por la corriente catódica y el perfil concentración-distancia en **g**, hasta que el potencial aplicado se hace lo suficientemente energético para causar la oxidación de C_{red} acumulado en la cercanía del electrodo. La oxidación de C_{red} se señala por la aparición de una corriente anódica. Otra vez, la corriente se incrementa conforme el potencial se hace más positivo, hasta que la oxidación de C_{red} disminuye suficientemente en la cercanía del electrodo, originando una corriente pico (I_{pa}) que después disminuye. De esta forma, el fenómeno físico que causó el pico de corriente durante el ciclo de reducción, también causa un pico de corriente durante el

ciclo de oxidación. Esto puede verse comparando los perfiles concentración-distancia para los dos barridos, figura 3.7. Afirmando simplemente, en el barrido negativo, C_{red} se genera electroquímicamente como se indica por la corriente catódica. En el barrido inverso, C_{red} se oxida a C_{ox} como se indica en la corriente anódica. De esta forma, la VC es capaz de generar rápidamente una nueva especie en un barrido y entonces investigar su velocidad de transformación en el barrido inverso. Este es un aspecto muy importante de la técnica.

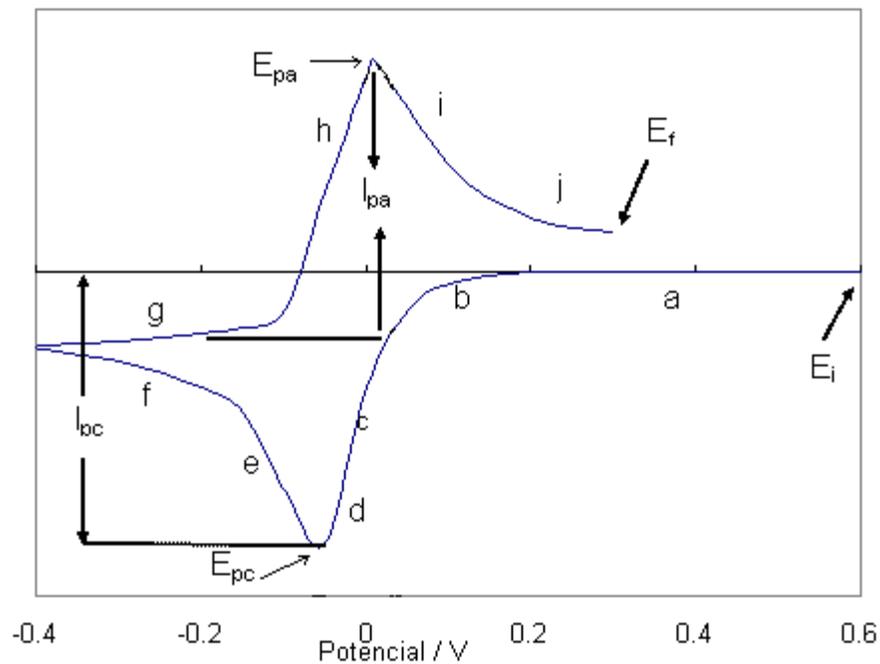


Figura 3.6. Voltamperometría cíclica de C (1mM) en electrolito soporte. El barrido inicia en 0.6 V vs SCE en dirección negativa a 200 mV s^{-1}

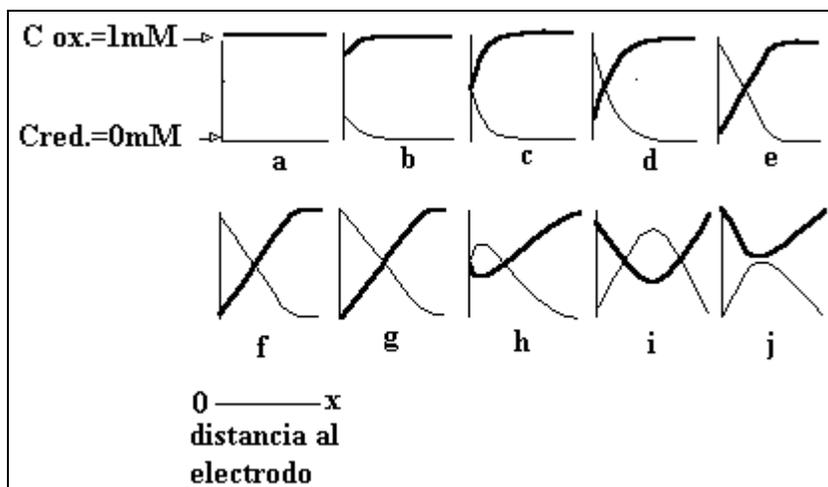


Figura 3.7. El perfil concentración-distancia **a-j** está relacionado con el voltamperograma cíclico.

Los parámetros importantes de una voltamperometría cíclica son las magnitudes de las corrientes de pico, I_{pa} , I_{pc} , y los potenciales en los cuales se encuentran dichos picos, E_{pa} y E_{pc} . Esos parámetros se muestran en la figura 3.6. Un método para medir I , involucra extrapolar la corriente de la línea base. El establecimiento de una línea base correcta es esencial para una medida apropiada de la corriente de pico. Esto no siempre es fácil, principalmente para sistemas más complicados. El segundo barrido generalmente posee el mismo problema ya que la línea base no siempre es la misma que la corriente residual obtenida por un experimento idéntico en el electrolito soporte. La dificultad en obtener las corrientes pico correctas es quizás el riesgo más grande en la VC.

Un proceso redox, en el cual ambas especies intercambian rápidamente electrones con el electrodo de trabajo se conoce como un sistema *electroquímicamente* rápido. Tal proceso puede ser identificado a partir de una VC midiendo la diferencia de potencial entre los dos potenciales de pico. La ecuación 3.2 se aplica a un sistema que es ambos, electroquímica y químicamente reversible:

$$\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc} \approx 0.058/n \quad (3.2)$$

La separación de $0.058/n$ de los potenciales pico es independiente de la velocidad de barrido para un proceso rápido, pero depende significativamente del potencial de inversión y del número de ciclos. El potencial intermedio entre los dos potenciales pico es el potencial de reducción formal del proceso, el cual está corregido para el electrodo de referencia usado.

$$E^{\circ} = (E_{pa} + E_{pc}) / 2 \quad (3.3)$$

Cuando la velocidad de barrido se incrementa, I_{pa} e I_{pc} se incrementan en la proporción de $v^{1/2}$. La gráfica de I_{pa} e I_{pc} contra $v^{1/2}$ debe ser una línea recta con intercepción en el origen para un sistema rápido. Los valores de I_{pa} e I_{pc} son similares en magnitud para un proceso rápido sin complicaciones cinéticas. Esto es:

$$I_{pa}/I_{pc} \approx 1 \quad (3.4)$$

Esta ecuación se aplica estrictamente después de varios ciclos.

Lo anterior se aplica para un proceso electroquímico rápido y reversible. Por otro lado, la irreversibilidad electroquímica se origina por el intercambio lento del electrón, o bien por reacciones químicas acopladas. Dependiendo del potencial, sólo una de las reacciones anódica o catódica tiene una medida de velocidad. Se habla de un proceso irreversible cuando las concentraciones en la superficie del electrodo dependen de la reacción heterogénea y se alejan del equilibrio termodinámico. En tales condiciones no se aplica la ecuación de Nernst.^{xi}

La figura 3.8 ilustra las variaciones en i_{pa}/i_{pc} como una función de la velocidad de barrido para varios mecanismos de electrodo. Tales cambios característicos en las corrientes de pico marcan a la VC como una técnica poderosa para estudiar mecanismos de reacción en el electrodo.

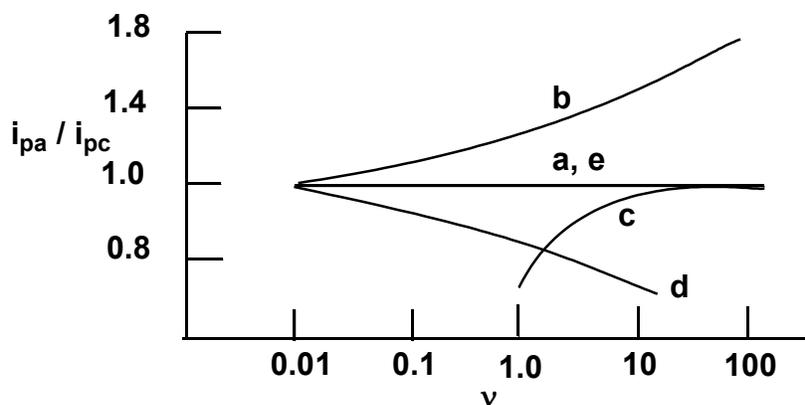
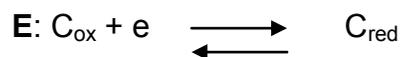
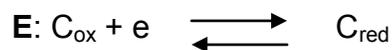


Figura 3.8. Variación en la relación de las corrientes de pico anódica y catódica como una función de la velocidad de barrido para varios procesos de electrodo con una transferencia reversible de un electrón.^{xii}

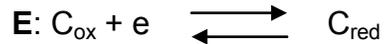
a. Transferencia reversible del electrón



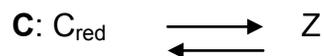
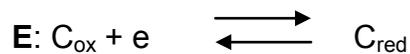
b. Transferencia electroquímica precedida por una reacción química



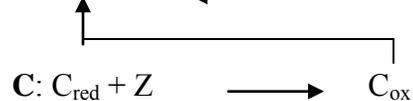
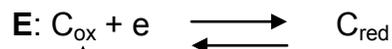
c. Mecanismo **EC**, donde la reacción química es irreversible



d. Mecanismo **EC**, donde la reacción química es reversible



e. Regeneración catalítica



3.6 Electrosíntesis Orgánica Verde (Sustentable)

La electroquímica se puede utilizar en el desarrollo de nuevos métodos y procesos encaminados a mejorar la calidad de nuestro medio ambiente. Son varias formas en las que la electroquímica puede ayudar a conservar un medio ambiente de calidad:

- a) Producción de energía sostenible.^{xiii} Existen investigaciones importantes en el desarrollo de celdas solares, celdas de combustión de hidrógeno y sistemas de almacenamiento (pilas y baterías).
- b) Electrosíntesis de productos químicos.^{xiv,xv} Los electrones que fluyen en una celda son un reactivo útil y limpio en reacciones de oxidación y de reducción.
- c) Monitoreo electroquímico en tiempo-real. Comparado con el análisis químico tradicional, la electroquímica provee de una rápida retroalimentación de la información química de un proceso, minimizando errores y costos asociados a él.
- d) Tratamiento de contaminantes. La electroquímica posee procesos denominados de electro-incineración, que son una opción para eliminar contaminantes difíciles de destruir por vías químicas o biológicas, costosas o peligrosas.^{xvi}

Los tres primeros tópicos se encuentran muy relacionados con los postulados de la química verde,^{xvii, xviii, xix} cuyo objetivo es el diseño de productos y procesos químicos que disminuyan o eliminen el uso y generación de sustancias peligrosas. Los 12 postulados de la química verde que se describen a continuación fueron propuestos por Anastas y Warner en 1998.^{xviii}

1. Es preferible prevenir la generación de residuos que tratarlos o limpiarlos, después de generarlos.
2. Los métodos sintéticos deben diseñarse para maximizar la incorporación en el producto final de las sustancias utilizadas en el proceso.
3. La síntesis de productos químicos debe utilizar y generar sustancias que tengan nula o baja toxicidad para la salud humana y el medio ambiente, siempre que sea posible.
4. Los productos químicos deben diseñarse de forma tal que preserven su función y su eficacia, al tiempo que se minimiza su toxicidad.

5. Se debe evitar o minimizar el uso de sustancias auxiliares (por ejemplo disolventes y medios de separación) y, en caso que se empleen, deben ser inocuos.
6. El consumo energético debe minimizarse por razones económicas y ambientales. Los métodos de síntesis deben llevarse a cabo a presión y temperatura ambiente.
7. Las materias primas y los recursos naturales consumidos deben ser preferiblemente renovables, siempre que ésto sea económica y técnicamente viable.
8. La derivatización innecesaria (grupos protectores, modificación temporal de propiedades físicas o químicas) debe evitarse o minimizarse, siempre que sea posible.
9. Los reactivos catalíticos (con la máxima selectividad posible) son preferibles a los reactivos estequiométricos.
10. Los productos químicos deben ser diseñados para que al final de sus vidas útiles no sean persistentes en el medio ambiente y que sus productos de degradación sean inocuos.
11. Es necesario desarrollar metodologías analíticas que permitan controlar el proceso en tiempo real para evitar la formación de sustancias tóxicas o peligrosas.
12. Las sustancias y la forma en que éstas se usan, en un proceso químico, deben seleccionarse para minimizar el riesgo de accidentes como fugas, explosiones, e incendios.

Ahora bien, para que un proceso electroquímico sea completamente verde, la electricidad que se emplea en él debiera tener también un origen sustentable y ecológicamente compatible. La electricidad que se genera actualmente a escala mundial se obtiene principalmente por combustión de compuestos basados en el carbón, como el gas natural, la hulla o el petróleo. Esta situación no se puede sostener de manera indefinida, por lo que actualmente se encuentran en desarrollo tecnologías alternativas para sustituir este proceso de combustión^{xx}, figura 3.9.

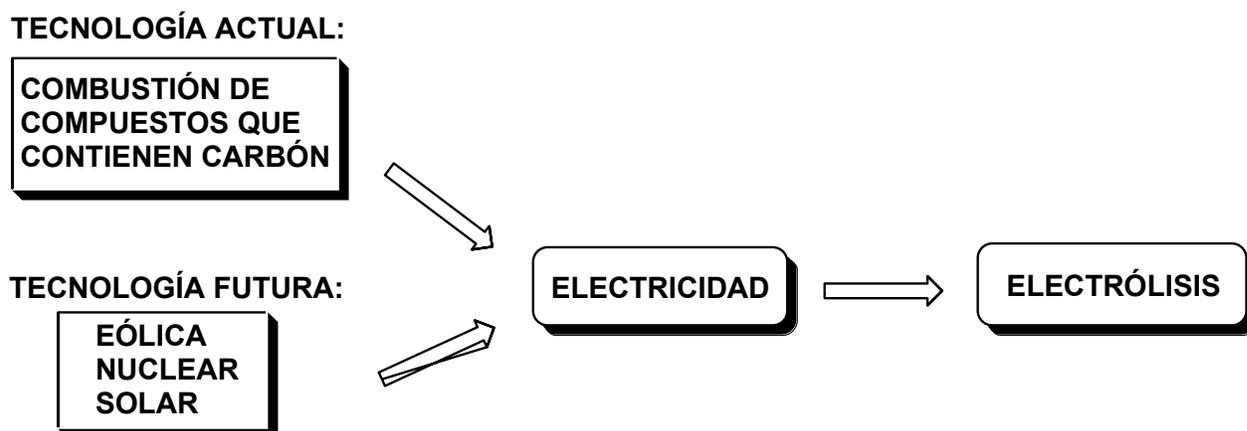


Figura 3.9. Comparación entre la situación actual y futura para la obtención de electricidad.

Existen varias características que hacen que la obtención de compuestos orgánicos por ruta electroquímica sea menos contaminante que el método convencional.^{xxi} Gracias a que los electrones pueden ser considerados como un reactivo redox en una reacción orgánica de síntesis, es posible sustituir con corriente eléctrica oxidantes y/o reductores peligrosos y contaminantes (p. ej. OsO_4 , $\text{Pb}(\text{OAc})_2$, NaH , Na^0). Además, ya que la energía de los electrones se controla mediante el voltaje aplicado, la mayoría de las reacciones de electrosíntesis tienen lugar a temperatura ambiente; más aún, los electrodos se pueden considerar como catalizadores heterogéneos de fácil separación al término de la reacción. A pesar de que en la mayoría de los casos las reacciones se llevan a cabo con disolventes orgánicos de baja volatilidad, actualmente la electroquímica en líquidos iónicos se presenta como una alternativa para su sustitución. El uso de catalizadores redox permite disminuir la concentración de los reactivos que se emplean en química orgánica tradicional, conservando la selectividad de la reacción. Estos se pueden recuperar, regenerar o fijar en el electrodo, con lo que se disminuye la contaminación por el catalizador y los costos.

A continuación se muestran ejemplos de electrosíntesis orgánica en la que están involucrados varios principios de la química verde, tales como: uso de materia prima renovable, mayor eficiencia atómica, sustitución o reducción de sustancias tóxicas y uso de electro-catalizadores redox.

Reacciones electroquímicas apareadas.

En este tipo de reacciones se generan productos de interés en ambos electrodos. Esto abre la posibilidad de ahorro en energía y tiempo. Muchas veces, sólo se aprovecha la reacción del electrodo de trabajo, pero la posibilidad de usar también el contra-electrodo para sintetizar productos de interés, permite en el caso ideal, tener una eficiencia de corriente del 200%, figura 3.10.

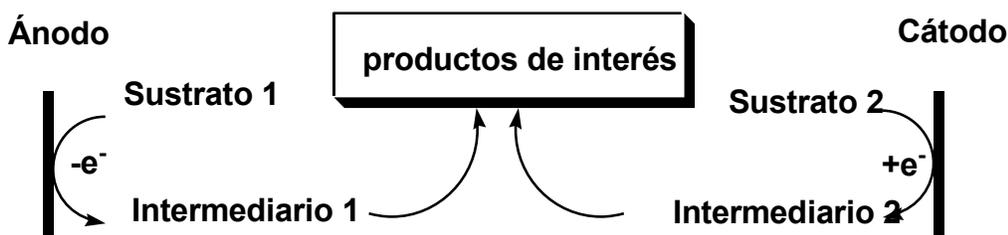


Figura 3.10 Proceso general de una electrosíntesis apareada.

Un ejemplo es la producción simultánea de ftalida y dimetilacetal del t-butilbenzaldehído por electrólisis en una celda no dividida.^{xxii} Este es un ejemplo comercial de electrosíntesis orgánica apareada paralela, con una producción de 4000 ton métricas/año; en donde el MeOH es el reactivo y el disolvente. Además, conforme el MeOH se libera en la reducción del diéster en el cátodo, es consumido por el dimetilacetal del t-butilbenzaldehído generado en el ánodo, figura 3.11. Por otro lado, los protones generados en el ánodo son consumidos en el cátodo; en este ingenioso proceso la economía atómica total es del 100%.

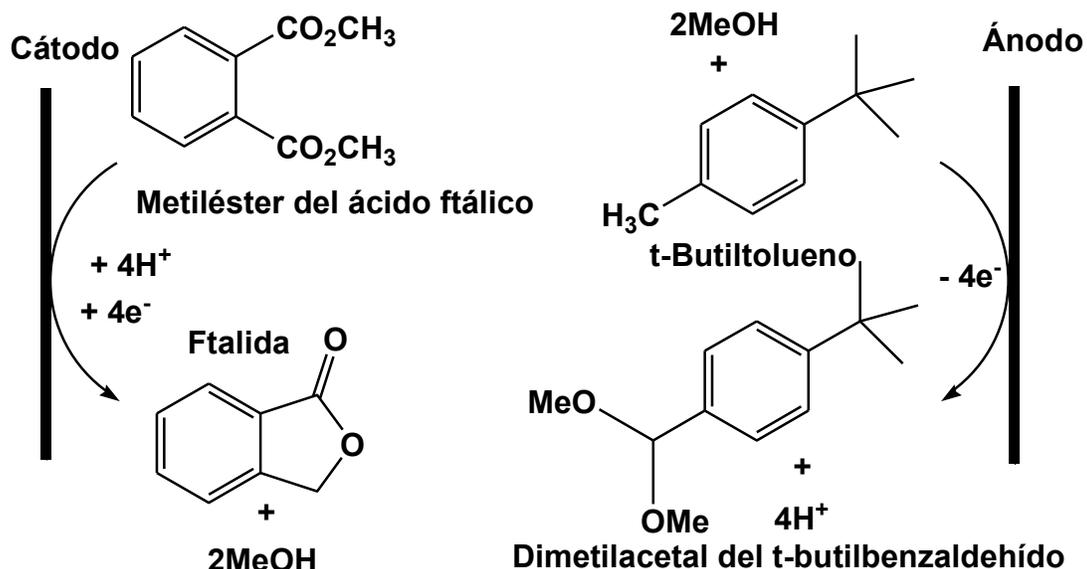
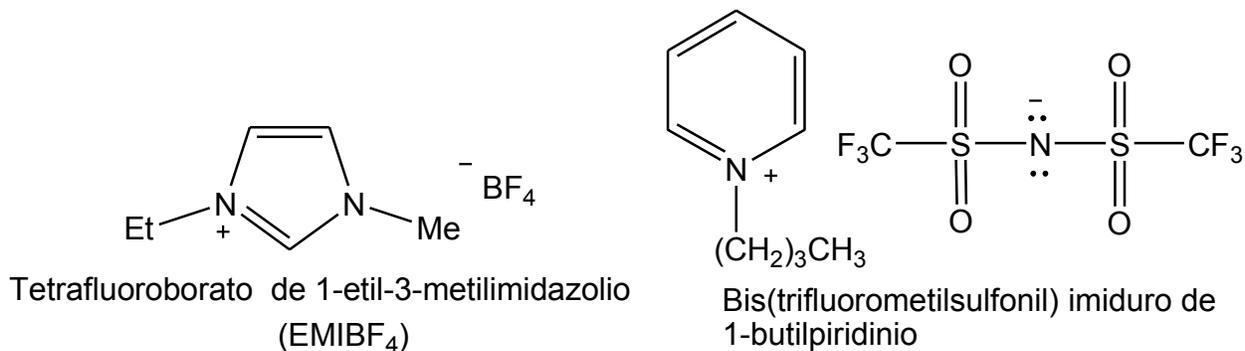
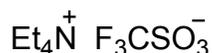


Figura 3.11. Electrosíntesis apareada paralela de ftalida y del dimetilacetal del t-butilbenzaldehído

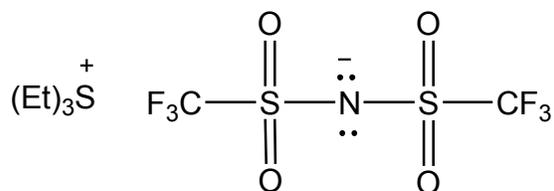
Reacciones en líquidos iónicos

Uno de los mayores desarrollos de los últimos años en química y que ha trascendido al área de la electroquímica sintética es el cambio hacia disolventes ecológicos y fácilmente reciclables, destacando principalmente como opción el uso de líquidos iónicos a temperatura ambiente.^{xxiii} A continuación se muestran algunos ejemplos de líquidos iónicos:





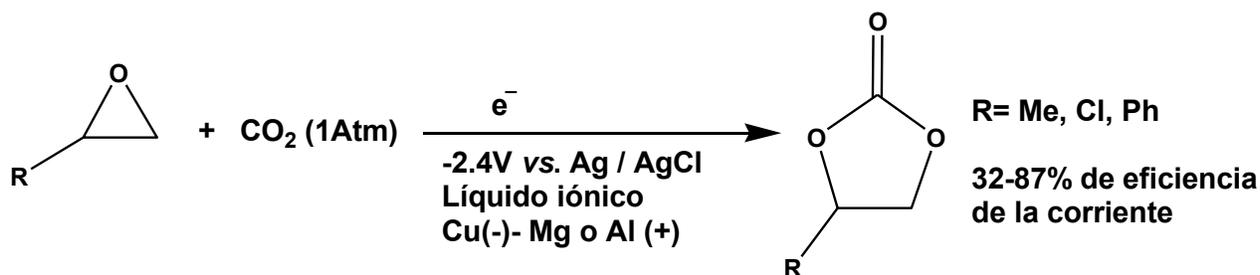
Trifluorometansulfonato de tetraetilamonio



Bis(trifluorometilsulfonyl) imiduro de trietilsulfonio

Las características de los líquidos iónicos que son particularmente interesantes para la electroquímica son su alta conductividad iónica, su no-volatilidad y su baja inflamabilidad. Todos estos son factores muy ventajosos frente al uso de disolventes clásicos, que presentan limitantes y riesgos. Gracias a la activa investigación en la síntesis de estos disolventes, la electroquímica tiene una fuente prácticamente inagotable de posibles líquidos iónicos potencialmente útiles.^{xxiv}

Un ejemplo importante relacionado con la química verde es la fijación de CO_2 a moléculas orgánicas. Cuando se reduce el CO_2 en un líquido iónico que contiene un epóxido es posible preparar carbonatos con rendimientos que oscilan entre un 32 y un 87% de eficiencia de corriente.^{xxv}



Reacciones con reactivos electrogenerados.

La electrólisis de diversos compuestos puede generar intermediarios reactivos que se utilizan en reacciones sintéticas y que no son accesibles por medios convencionales. Estos intermediarios tienen un tiempo de vida media muy corta y las reacciones químicas que se llevan a cabo, generalmente ocurren en la interfase electrodo-disolución, inmediatamente después de que ha ocurrido la reacción electroquímica. En esta sección, además de la electrogeneración de ácidos, sólo se comentará la generación y el uso de dos especies electrogeneradas de interés sintético. Sin embargo,

existe una variedad muy grande de intermediarios útiles en síntesis, que por cuestiones prácticas no se comentarán en este momento, pero que están disponibles en la literatura.^{xxvi}

Electrogenación de superóxidos ($O_2^{\cdot-}$).

Es posible electrogenar el ión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) mediante una reacción de electro-reducción del oxígeno en disolventes apróticos. Este ión puede actuar como nucleófilo, como reductor o como base. El papel nucleofílico del superóxido se observa claramente cuando se genera en presencia de CO_2 dando lugar a especies carboxilantes.



El grupo de Moriacci reportó la síntesis indirecta de carbamidas, empleando el sistema $O_2^{\cdot-}/CO_2$ para convertir aminas primarias o secundarias en carbamidas, y alcoholes primarios o secundarios en carbonatos, figura 3.12.^{xxvii} La síntesis comercial de estos compuestos involucra la amonólisis de clorofornatos o la adición de alcoholes a isocianatos, y emplea fósgeno en la preparación de estos reactivos. La ruta sintética electroquímica se lleva a cabo en ausencia de fósgeno por lo que es ambientalmente muy importante.

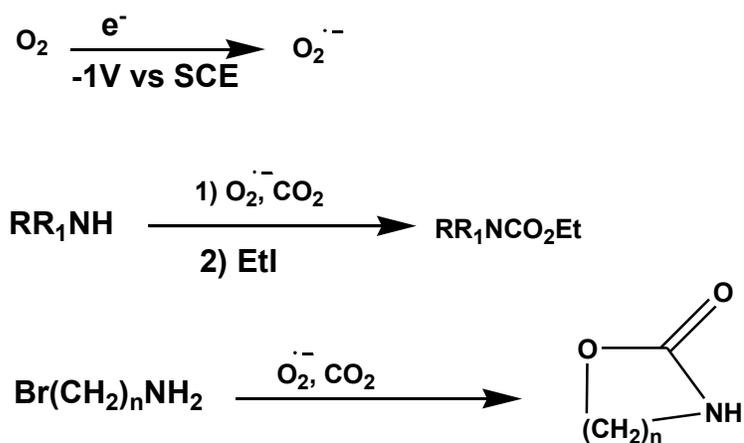
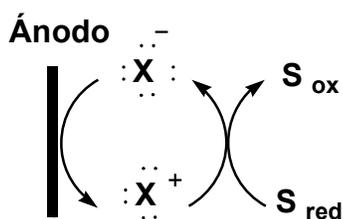


Figura 3.12. Conversión de aminas primarias o secundarias en carbamidas, empleando el sistema $O_2^{\cdot-}/CO_2$.

Uso de iones halógeno (X^+) como oxidantes en síntesis

Las especies cloronio (Cl^+), bromonio (Br^+) o yodonio (I^+) se pueden electrogenerar en el ánodo de una celda electroquímica a partir de los correspondientes aniones. Estos intermediarios positivos pueden participar en reacciones de oxidación, regenerando el anión de partida, el cual puede ser reoxidado en un ciclo electrocatalítico, figura 3.13. Estas especies son oxidantes suaves y su electrogeneración permite controlar eficientemente la cantidad de oxidante presente en la reacción.



X = Halógeno; S = Sustrato Orgánico

Figura 3.13. Electrogeneración anódica de iones halogenonio.

Un ejemplo en el que se aprovechan las propiedades de estos agentes oxidantes es la conversión de furano en 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuranos. Esta reacción se aplicó a la Hispanolona, producto natural que contiene en su estructura un furano, figura 3.14.^{xxviii}

Cuando se usa N-bromosuccinimida como agente oxidante se observa la degradación de la materia prima lo que confirma la selectividad del agente electrogenerado. Otra opción convencional es el uso de bromo; sin embargo este oxidante es peligroso y difícil de manejar ya que tiene una presión de vapor baja. Esto hace que el método electroquímico resulte más conveniente para esta transformación.

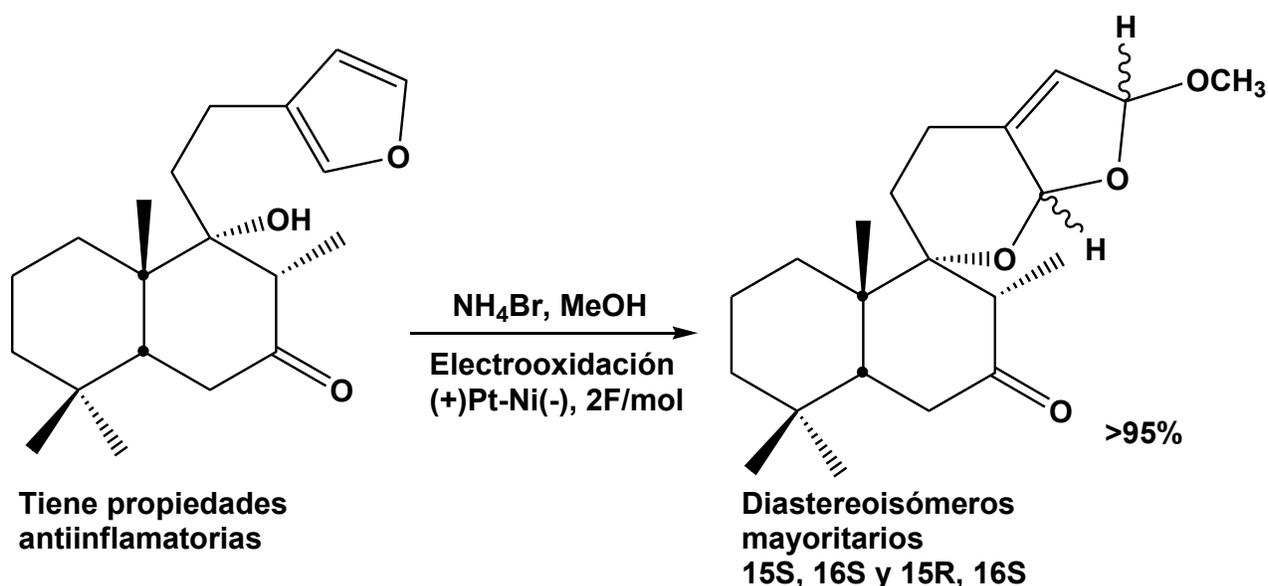


Figura 3.14. Electrosíntesis del 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofurano de la Hispanolona mediante electrogeneración del ión bromonio.^{xxviii}

Ácidos electrogenerados.

La electrólisis de cualquier disolución se hace mas ácida en la vecindad del ánodo y mas alcalina en la del cátodo, hecho que ha sido aprovechado por los electroquímicos orgánicos para generar ácidos y bases con el objetivo de llevar a cabo síntesis orgánica.

Un medio ácido se puede electrogenerar alrededor de un ánodo de platino, debido a la oxidación de trazas de agua presentes en un disolvente sin buffer, figura 3.15. El ácido electrogenerado es extremadamente fuerte en un disolvente aprótico y puede catalizar reacciones en la cercanía del electrodo. A este fenómeno se le llama funcionalización catalizada por ácido electrogenerado (AEG). La acidez depende del electrolito soporte y del disolvente empleado en la electrólisis; la acidez más alta se obtiene con $\text{LiClO}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.^{xxix}

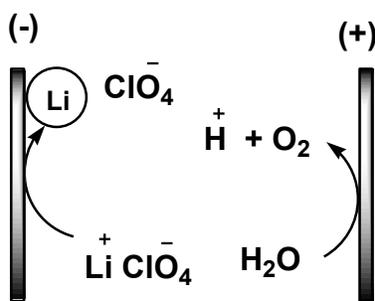


Figura 3.15. Formación de un ácido electrogenerado

Los AEG también se han utilizado en la obtención de dl-bisabalol a partir de dl-nerolidol, figura 4.16.^{xxx} Para esto se utilizó acetona comercial y cantidades pequeñas de LiClO_4 . El uso de acetona destilada disminuyó el rendimiento a sólo un 35%, lo cual sugiere que la electrólisis de trazas de agua es la fuente de protones que cataliza la reacción.

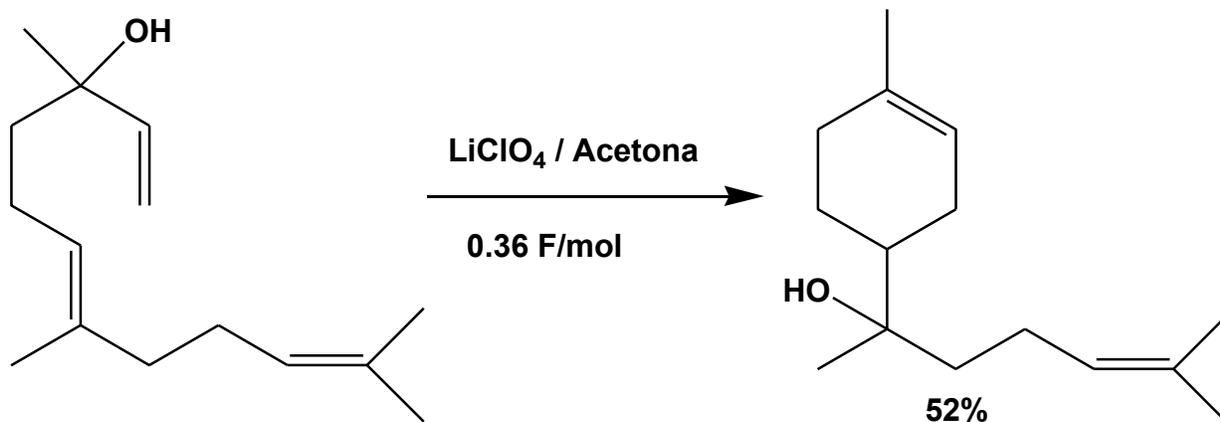


Figura 3.16 Obtención de dl-bisabalol a partir de dl-nerolidol mediante AEG.

Bases electrogeneradas.

Estos reactivos electrogenerados se comentarán en los capítulos siguientes de esta tesis.

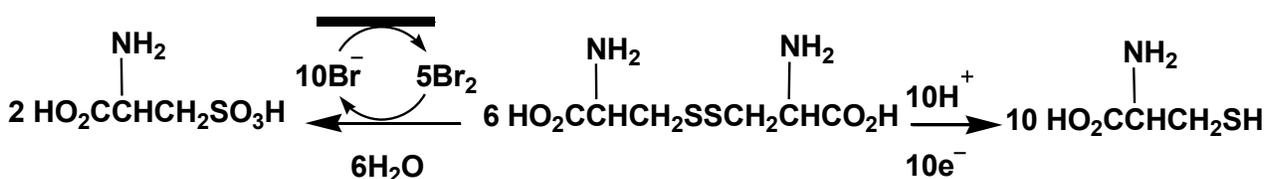
Reacciones electroquímicas que utilizan materia prima renovable (biomasa)

Las investigaciones en química sustentable le han dado gran importancia al uso de la materia prima renovable, con lo que se explota la capacidad sintética de la naturaleza para proveer materiales de partida (biomasa). De hecho, uno de los doce principios de la química verde indica que la materia prima como sustrato de una reacción, debe ser renovable más que agotable, siempre y cuando esto sea técnica y económicamente viable.^{xviii}

Este principio se ha propuesto por dos razones:

1. La disminución gradual de reservas y el alto costo de la materia prima no renovable (carbón y petróleo). Hoy en día el petróleo ha dejado de ser barato y dejará de ser accesible a mediados del siglo XXI.^{xx} Por ello está surgiendo un cambio progresivo en la industria química hacia el uso de materias primas renovables.
2. La adición de oxígeno al petróleo, para generar productos químicos orgánicos útiles, ha sido históricamente uno de los pasos más contaminantes en síntesis orgánica. Los carbohidratos, materia prima de origen natural, son altamente oxigenados y su uso en lugar del petróleo elimina el paso de oxigenación.^{xxxi}

Un ejemplo de electrosíntesis en el que se utiliza materia prima renovable es la producción de ácido L-cistéico y de la L-cisteína a partir de la electrólisis apareada de la L-cistina, que se obtiene abundantemente de plumas de aves de corral.^{xxxii}



Un proceso industrial importante que utiliza biomasa es el uso de ceras para la obtención de ácidos carboxílicos mediante la hidrólisis ácida de los ésteres que constituyen la cera. Su blanqueado involucra una reacción de oxidación del alcohol generado en la hidrólisis con ácido crómico a los correspondientes ácidos carboxílicos. Con el objeto de disminuir las cantidades estequiométricas de cromo, el cromo (III) producido en la reacción se regenera electroquímicamente, figura 3.17.^{xxi}

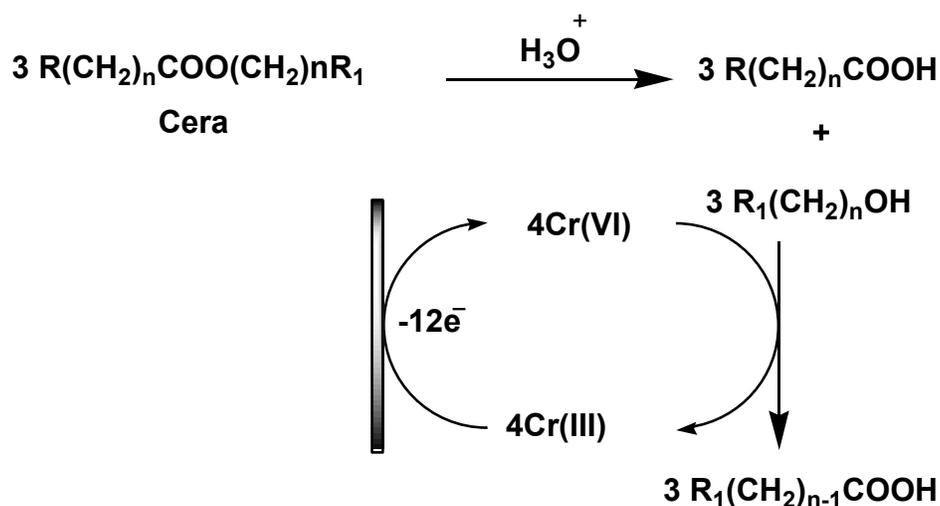


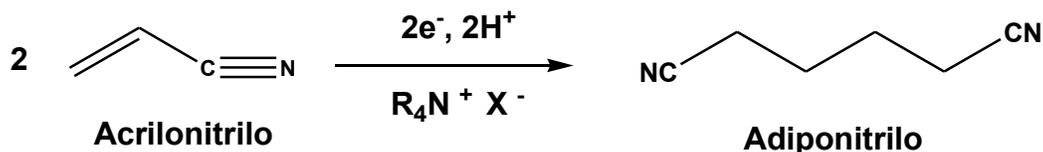
Figura 3.17 Regeneración electroquímica de ácido crómico en el blanqueo de ceras

Electrosíntesis orgánica en microemulsiones

El agua y no los disolventes orgánicos, sería el medio adecuado para una electrólisis industrial por razones económicas y ambientales; sin embargo, pocos reactivos orgánicos se disuelven en agua. Una opción es utilizar una emulsión obtenida con el reactivo orgánico y el agua. En 1950, Schulman adicionó alcoholes de cadena larga a una emulsión de aceite-agua, estabilizada con un surfactante, para obtener fluidos muy estables a los cuales llamó microemulsiones (μE).^{xxxiii} Estas usualmente se preparan mezclando un surfactante, un cosurfactante, aceite y agua;^{xxxiv} obteniendo un tamaño de partícula entre 10-50 nm, que es mucho más pequeño que el de las emulsiones convencionales. Estas μE son de gran interés por su baja toxicidad y bajo costo. Las moléculas surfactantes se encuentran en la interfase aceite-agua. Los grupos polares o cargados del surfactante (hidrofílicos) están orientados hacia el lado acuoso de la interfase y la cadena no polar (hidrofóbica) se orienta hacia la fase de aceite. En una celda electroquímica, la conductividad de la μE se debe al surfactante iónico y su contraión disuelto en la fase acuosa continua. De esta manera el surfactante tiene la función de electrolito soporte y de generador de microemulsiones.^{xxxv}

Un ejemplo de uso de μE es el proceso Monsanto, el cual produce 270,000 t/año de adiponitrilo por electrohidrodimerización de acrilonitrilo. Incuestionablemente, es el

proceso más conocido en la historia de la electrosíntesis orgánica.^{xxxvi} En este proceso, la microemulsión en agua se genera entre el acrilonitrilo, el adiponitrilo y la sal cuaternaria de amonio. El adiponitrilo es precursor de la hexametildiamina, uno de los monómeros en la manufactura del nylon-6,6.



La electrólisis en microemulsiones promete mucho en procesos de síntesis ambientalmente amigables, ya que el disolvente mayoritario en la reacción es agua. De esta manera, se evita el uso de grandes cantidades de disolventes no acuosos, disminuyendo además costos y la posibilidad de accidentes.

La aplicación de la tecnología electroquímica en los procesos de síntesis orgánica está recibiendo hoy en día gran atención por parte de centros de investigación e industria, no sólo por el hecho de realizar transformaciones químicas difícilmente realizables por los procesos tradicionales, sino principalmente por contribuir a la disminución de la contaminación producida por reactivos involucrados en los procesos. La figura 3.18 muestra un esquema comparativo entre un proceso químico convencional (figura 3.18-A) y uno electroquímico (figura 3.18-B). Se observa que en el caso donde el proceso puede llevarse a cabo a través de la metodología electroquímica, el tratamiento de los residuos es más sencillo, ya que desaparece la necesidad de tratar el reactivo redox utilizado. Además, se puede evitar el uso del reactivo redox al utilizar al electrón como reactivo. Lo anterior favorece el proceso global de síntesis al eliminar una operación unitaria, disminuyendo así el consumo energético y económico del proceso.

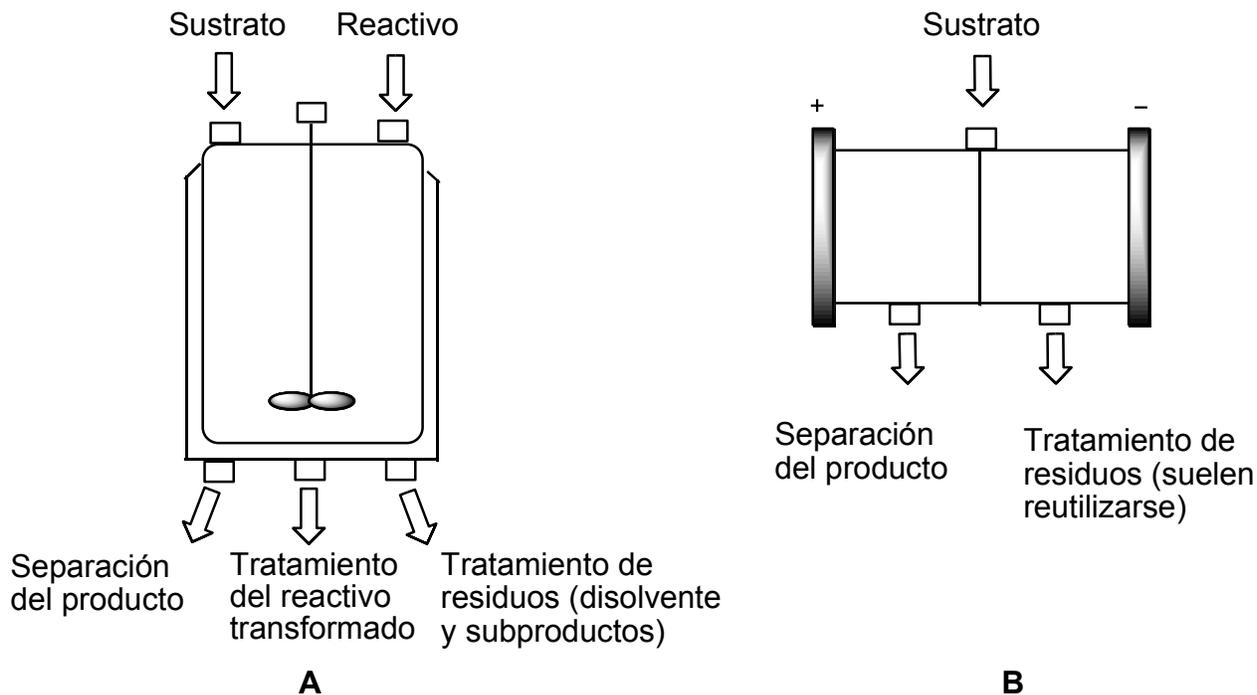


Figura 3.18. Comparación entre un proceso químico convencional **A** y uno electroquímico **B**.

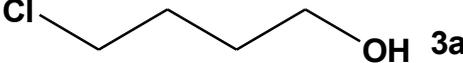
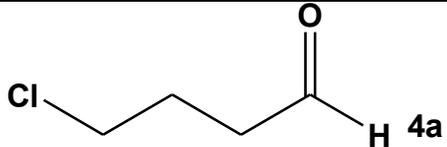
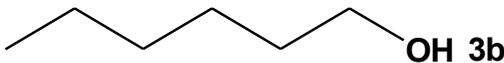
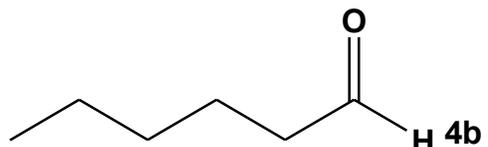
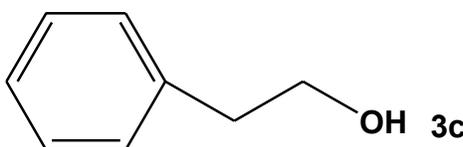
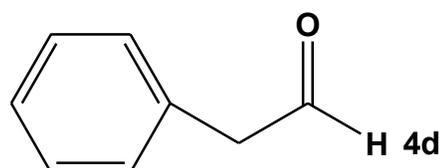
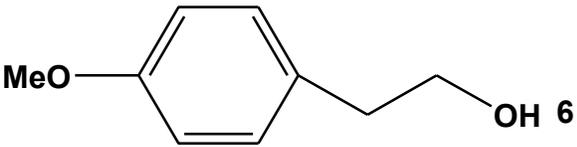
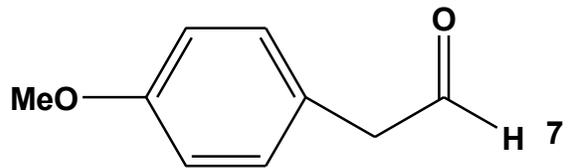
A raíz de los ejemplos mostrados anteriormente se puede concluir que la electrosíntesis es una herramienta de la química verde y aunque ha sido estudiada ampliamente dentro de la comunidad electroquímica, existen pocos procesos industriales o de laboratorio que la usen, de ahí la importancia de dar amplia difusión a esta técnica

**4. OBTENCIÓN DE
ALDEHÍDOS POR
OXIDACIÓN DE
ALCOHOLES PRIMARIOS**

4.1 Introducción

De acuerdo a la estrategia general de síntesis mostrada en el esquema 1.2, el primer tipo de reacciones para estudiar por ambas rutas, química y electroquímica, corresponden a la oxidación de alcoholes primarios a los aldehídos, sin generar los ácidos carboxílicos correspondientes. Los alcoholes 4-clorobutanol **3a** y hexanol **3b** se oxidaron a los aldehídos 4-clorobutanal **4a** y hexanal **4b** respectivamente, ya que estos últimos forman parte de la síntesis total de **2**. Aunque 2-feniletanal **3c** no forma parte de la secuencia sintética, también fue obtenido por ambas rutas de síntesis puesto que tiene usos en cosmetología por su olor agradable a rosas. El clorocromato de piridinio (PCC) fue seleccionado como reactivo oxidante por el método convencional, puesto que hoy en día se utiliza frecuentemente.¹ En el caso del proceso electroquímico, se seleccionaron los dobles mediadores 4-R-TEMPO_{ox} (+) / 4-R-TEMPO_{red} y Br₂/Br⁻ en un sistema de dos fases H₂O/CH₂Cl₂. El mediador 4-R-TEMPO_{red} se utilizó en cantidades catalíticas y se oxidó con Br₂, el cuál a su vez se regeneró por oxidación de bromuro con electricidad. Este ejemplo de electroquímica verde tiene varias ventajas respecto a los utilizados en síntesis orgánica clásica. Se experimentó la electro-oxidación de **3a**, modificando distintas variables para encontrar las mejores condiciones experimentales. Sin embargo, ambos procesos no son universales, por ejemplo, un alcohol que tiene en su estructura un anillo aromático activado por un grupo electro-donador de electrones, tales como p-metoxifeniletanol **6**, fue difícil llevar a cabo su oxidación al aldehído correspondiente **7**, tanto por la oxidación química con PCC como por la electro-oxidación con doble mediador TEMPO-BROMO. A pesar de esto, **6** se pudo oxidar al aldehído por medio de una oxidación *ex-celda* (proceso en dos etapas) con el sistema Bu₄NBr₃ y 4-BzTEMPO. En la tabla 4.1 se muestran los alcoholes oxidados y los respectivos aldehídos obtenidos.

Tabla 4.1. Alcoholes oxidados a sus respectivos aldehídos y estudiados en este capítulo.

Alcoholes	Aldehídos
 <chem>ClCCCCCO</chem> 3a	 <chem>ClCCCCC=O</chem> 4a
 <chem>CCCCCCO</chem> 3b	 <chem>CCCCCC=O</chem> 4b
 <chem>OCCc1ccccc1</chem> 3c	 <chem>O=Cc1ccccc1</chem> 4d
 <chem>OCCc1ccc(OC)cc1</chem> 6	 <chem>O=Cc1ccc(OC)cc1</chem> 7

4.2 Antecedentes

4.2.1 Método Químico.

Las oxidaciones de alcoholes primarios para obtener aldehídos sin generar los ácidos carboxílicos correspondientes, son transformaciones fundamentales en síntesis orgánica. Existen algunos reactivos para efectuar estas reacciones de oxidación, tabla 4.2. Los reactivos más conocidos son los óxidos de Cr (VI), los cuales son muy agresivos y las variantes no acuosas que resultan ser más suaves, como el cloro cromato de piridinio (PCC).² Otros reactivos suaves y selectivos utilizan dimetil sulfóxido (DMSO) activado con otras sustancias, como el reactivo de Swern, en el cual se utiliza DMSO/(COCl)₂.³ En este método se requieren bajas temperaturas (-60 °C), condiciones anhidras, reactivos volátiles y cantidades equivalentes de reactivo oxidante.

Los compuestos de yodo hipervalente también se han utilizado para la oxidación de alcoholes, el más conocido es el periodinano de Dess-Martin.⁴ Este reactivo se utiliza en cantidades estequiométricas y tiene el inconveniente de que los productos colaterales son explosivos.

Existen óxidos de rutenio en estados de oxidación VII y VIII, los cuales son oxidantes fuertes; sin embargo, las sales del tipo R₄N⁺ RuO₄⁻ con un catión orgánico grande (R=propil) son oxidantes más suaves y selectivos. De estos últimos reactivos, el más utilizado es el perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP), tabla 4.2. Este reactivo es soluble en una gran variedad de disolventes, no volátil, estable en el aire y se puede utilizar en cantidades catalíticas con la presencia de un co-oxidante.⁵ Las propiedades oxido-reductoras reversibles de rutenio permiten utilizarlo en la oxidación electroquímica de alcoholes.⁶

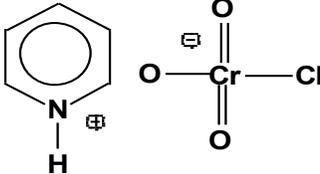
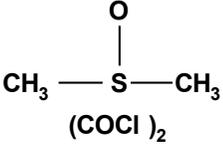
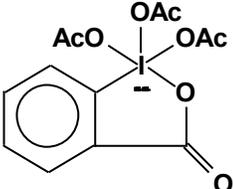
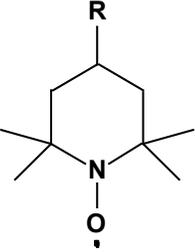
La oxidación regioselectiva de un alcohol primario al aldehído correspondiente, en presencia de uno secundario, generalmente no es factible por métodos usuales. Para resolver este problema se han utilizado recientemente radicales nitroxilo estables. El grupo más importante de estos oxidantes son radicales de piperidin-1-oxilo, sustituidos completamente en la posición α . El radical más simple de esta clase es 2, 2, 6, 6 tetrametil piperidin-1-oxilo, comúnmente conocido como TEMPO.⁷

Las características más importantes del TEMPO son las siguientes:

- Se puede utilizar en cantidades catalíticas; no hay problemas de contaminación.
- No se necesitan condiciones anhidras, ya que la oxidación se efectúa en un sistema de dos fases (agua/cloruro de metileno).
- Es regioselectivo, permite la oxidación de un alcohol primario al aldehído correspondiente, en presencia de uno secundario sin el inconveniente de producir el ácido carboxílico.
- Se ha utilizado como mediador en la oxidación de alcoholes con altos rendimientos por métodos electroquímicos.⁸

En este trabajo, el PCC fue seleccionado para la obtención de aldehídos a partir de alcoholes por química convencional, ya que es un oxidante típico y hoy en día se utiliza con suma frecuencia.¹

Tabla 4.2 Reactivos comunes utilizados en síntesis orgánica clásica para la oxidación de alcoholes primarios al correspondiente aldehído.

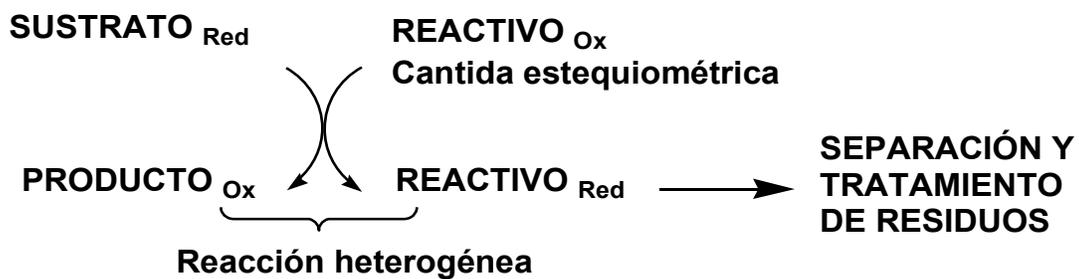
NOMBRE	ESTRUCTURA	CANTIDAD UTILIZADA	TIPO DE REACCIÓN ^a
PCC		1 Equivalente o mas	C
DMSO ACTIVADO SWERN		1 Equivalente	C
PERIODINANO DE DESS-MARTIN		1 Equivalente	C
TPAP	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$	Catalítico	C E
TEMPO		Catalítico	C E

^a **C**, Reacción efectuada por química convencional; **E**, Reacción efectuada por ruta electroquímica

4.2.2 Método Electroquímico

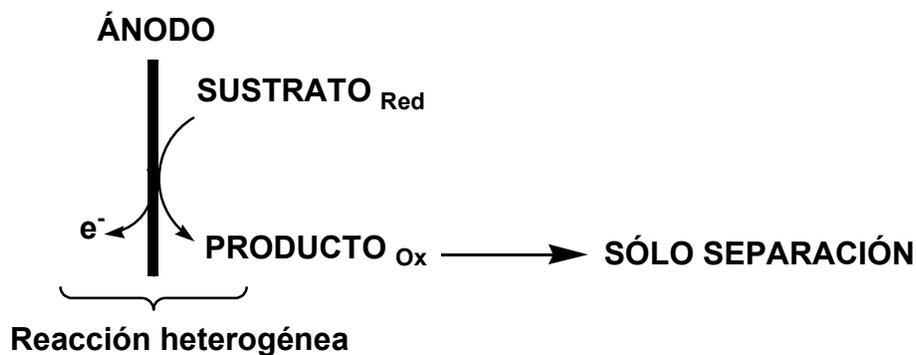
Una reacción química redox puede llevarse a cabo mediante alguno de los tres procesos siguientes:

a) Reacción convencional ejemplificada por una oxidación, esquema 4.2. En ésta, el oxidante debe ser utilizado al menos en cantidades estequiométricas, lo que ocasiona que una gran cantidad del oxidante transformado, frecuentemente sales de metales tóxicos, deba de ser tratada posteriormente. Desde luego, estos procesos son adversos al medio ambiente.



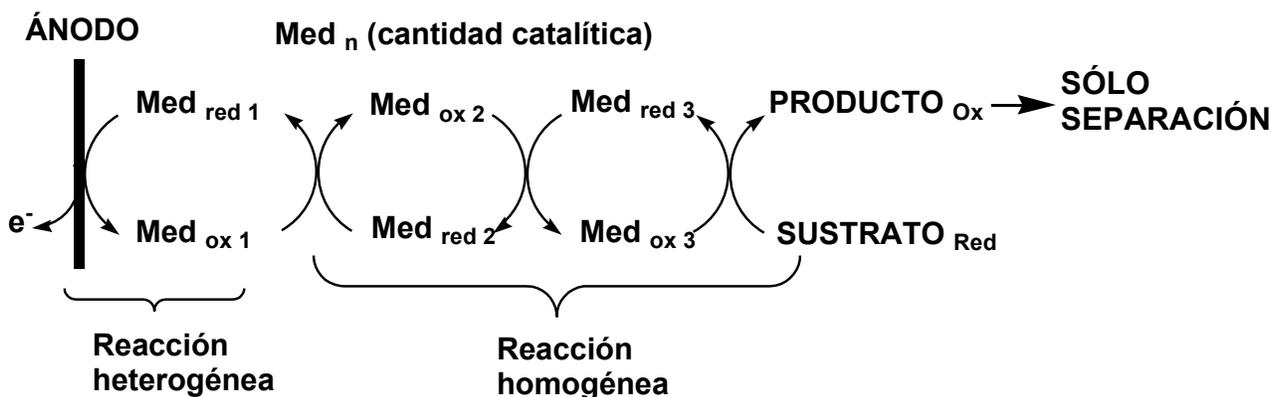
Esquema 4.2. Proceso redox convencional, ejemplificado por una oxidación. Proceso totalmente homogéneo.

b) Proceso de electrólisis directa, esquema 4.3. Cuando el sustrato electro-activo se transforma por medio de una electrólisis directa en el electrodo, ningún reactivo redox es necesario con excepción del electrón y del electrolito soporte. El oxidante químico es totalmente sustituido por el electrodo.



Esquema 4.3. Electrólisis directa. Proceso totalmente heterogéneo.

c) Proceso de electrólisis indirecta, esquema 4.4. En el caso en que el reactivo redox y su reacción convencional sean necesarios para mantener la selectividad o rendimiento de la reacción, este reactivo se puede regenerar electroquímicamente *in situ*. De esta manera, sólo son necesarias cantidades catalíticas del reactivo redox, pudiendo desarrollarse un sistema continuo. Por ello se puede trabajar con reactivos redox peligrosos o contaminantes, pero imprescindibles, al disminuir al mínimo y reciclar al máximo posible la cantidad de reactivo involucrada en la reacción.



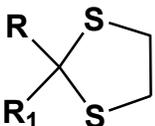
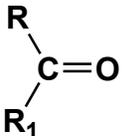
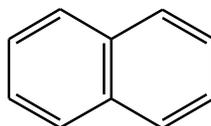
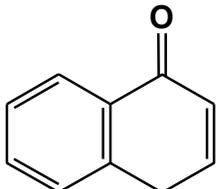
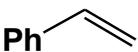
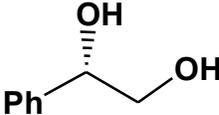
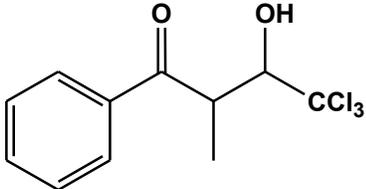
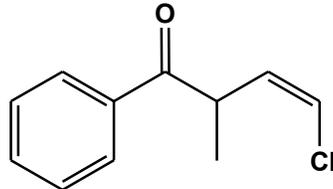
Esquema 4.4. Electrólisis indirecta. Proceso electrocatalítico, heterogéneo-homogéneo.

Desde el punto de vista ambiental, un número importante de investigaciones han sido enfocadas en el desarrollo de métodos electrocatalíticos, por ejemplo, la electroregeneración de cromo (VI) para la síntesis de 1,4-naftoquinona a partir de naftaleno.⁹ Una característica inherente a la electroquímica es que en el proceso redox está involucrado un paso heterogéneo de transferencia del electrón. En muchos procesos electroquímicos, este paso requiere aplicar altos valores de potencial para obtener densidades de corriente razonables (velocidad de transformación adecuada), haciendo costoso el proceso. Otra bondad del método electrocatalítico es la posibilidad de disminuir el potencial requerido para la transformación de un grupo funcional orgánico y aumentar considerablemente la velocidad de la reacción, al emplear un catalizador redox, también conocido como mediador (Med) o acarreador de electrones. Esto implica un gran ahorro en la energía consumida en el proceso, aspecto fundamental dentro de la química verde.

Como se observa en la figura 4.4, la electrólisis indirecta combina un paso electroquímico que regenera el mediador en su forma activa, seguido de una reacción redox homogénea que involucra al mediador activo y al sustrato por transformar, para generar el producto de interés. El proceso de electrólisis indirecta puede estar conformado por sistemas de múltiples mediadores cuyos procesos ocurren en cadena; el paso inicial es siempre un proceso electroquímico heterogéneo y los siguientes son homogéneos hasta que el último genera el producto de interés, esquema 4.4. Así, la oxidación del grupo oxhidrilo al correspondiente aldehído no es satisfactoria al emplear la electro-oxidación directa, ya que necesita altos potenciales de oxidación.¹⁰ Sin embargo, al emplear un sistema de doble mediador ($\text{Br}^-/\text{Br}_2/\text{TEMPO}_{(\text{red})}/\text{TEMPO}_{(\text{ox})}$), explicado más adelante, el proceso se vuelve muy eficiente. A esta metodología también se le denomina reacción electrocatalítica, y su interés en síntesis, se ha incrementado rápidamente teniendo actualmente numerosas aplicaciones.^{11, ¡Error! Marcador no definido.}

Las características que deben presentar los mediadores para una electro-oxidación indirecta son las siguientes: alta capacidad para ser reciclados, buena estabilidad en ambos estados de oxidación; fácil transferencia de electrones del electrodo al mediador (cinética electroquímica rápida); transferencia rápida de electrones del mediador hacia el sustrato y finalmente posibilidad de una fácil separación del producto del seno de la reacción. A continuación se mencionan una serie de ejemplos que emplean reacciones electrocatalíticas para realizar transformaciones redox en moléculas orgánicas, tabla 4.3.

Tabla 4.3. Ejemplos de reacciones electrocatalíticas con mediadores orgánicos e inorgánicos.

Sustrato	Mediador	Producto	Ref.
	$\text{Ar}_3\text{N}^+ / \text{Ar}_3\text{N}^\cdot$		xii
	$\text{Ce(IV)} / \text{Ce(III)}$		xiii
	$[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{-3} / [\text{Fe}(\text{CN})_6]^{-4}$ $\text{OsO}_4\text{L}_2 / \text{OsO}_4\text{H}_2\text{L}_2$		xiv
	$\text{Cr(II)} / \text{Cr(III)}$		xv
ArNO_2	$(\text{C}_5\text{H}_5)\text{TiOH}^+ / (\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{Ti}^\cdot$	ArNH_2	xvi

Un ejemplo particularmente interesante de electrólisis indirecta es la oxidación electroquímica selectiva de alcoholes a los correspondientes aldehídos, sin generar los ácidos carboxílicos. En este proceso se utiliza un sistema de doble mediador con los

pares redox de sales de oxoamonio derivados del radical libre TEMPO (2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidin-1oxilo), ($R_2N=O$ (+)/ R_2N-O (•)) y el par $Br_2/Br(-)$ en un medio de reacción con dos fases (H_2O/CH_2Cl_2)^{xvii} o en una fase.^{xviii} En el proceso de dos fases se ha reportado la obtención de entre 85 al 98 % de producto cuando no existen dobles enlaces ni anillos aromáticos activados, en general mejores que por el método convencional.⁸ Por esta razón, en este trabajo fue seleccionado el sistema de doble mediador en dos fases para la electro-oxidación de alcohole a aldehídos.

Como se comentó en la introducción de este capítulo, aquí se comparan los resultados obtenidos en la oxidación de alcoholes por química convencional, la cuál hace uso de Cr (V) y por electro-oxidación con doble mediador.

4.3 Resultados y discusión

4.3.1 Método Químico.

Se realizaron pruebas de oxidación con dicromato de potasio, destilando a presión reducida el aldehído formado conforme se fue obteniendo, con el objeto de evitar su oxidación hasta el ácido carboxílico o la obtención de subproductos no deseados. Se obtuvieron mejores rendimientos cuando se utilizó PCC como reactivo oxidante. Los resultados se presentan en la tabla 4.4.

Tabla 4.4. Rendimientos obtenidos en la oxidación homogénea de alcoholes con Cr (VI) al correspondiente aldehído.

$$\text{RCH}_2\text{OH} \xrightarrow{\text{OXIDANTE}} \text{RCHO} + \text{Cr(III)}$$

3

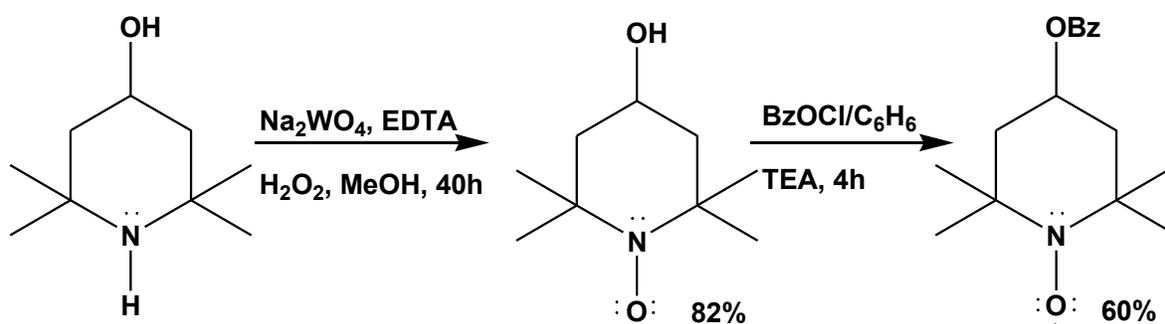
ALCOHOL, 3	OXIDANTE	RENDIMIENTO (%) ^a
Cl(CH ₂) ₄ OH, 3a	K ₂ Cr ₂ O ₇	10
3a	PCC ^{xix}	55
CH ₃ (CH ₂) ₅ OH, 3b	PCC ^{xix}	57

^aProducto aislado por destilación.

El inconveniente de utilizar sales de cromo (VI) es que su producto de reducción es tóxico y cancerígeno, por tal motivo, para su eliminación se requieren procedimientos de filtración que involucran tiempo. Por otro lado, la reacción de oxidación con PCC, se realiza en condiciones anhidras. El uso de cantidades equivalentes o más de Cr (VI) genera problemas de contaminación ambiental.

4.3.2 Método Electroquímico

En la electro-oxidación de 4-cloro-n-butanol **3a**, se investigaron dos tipos de mediadores primarios: Cl_2/Cl^- y Br_2/Br^- . Como mediadores secundarios se estudiaron distintos derivados TEMPO: TEMPO, 4-oxo-TEMPO y 4-BzTEMPO. En todos estos casos se utilizó un sistema de dos fases ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Debido a que 4-benzoiloxi-TEMPO (4-BzTEMPO) no estaba disponible en nuestro laboratorio, fue necesario sintetizarlo a partir de 4-hidroxi-2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidina por medio de las siguientes reacciones:^{xx}



4-BzTEMPO se caracterizó por su punto de fusión y espectroscopias.

En la figura 4.1 se muestra el mecanismo general del proceso de electro-oxidación de alcoholes en un sistema de doble mediador con los pares redox de 4R-TEMPO (+)/4R-TEMPO (·) y Br_2/Br^- utilizando un medio de reacción de dos fases.^{xxi, xxii}

De esta manera, en la fase acuosa, el ánodo de una celda electroquímica no dividida, oxida al Br^- en Br_2 , el cuál pasa a la fase orgánica y a su vez oxida a 4R-TEMPO(·) en 4R-TEMPO (+), el bromuro reducido pasa a la fase acuosa re-oxidándolo nuevamente el ánodo. 4R-TEMPO (+) tiene la particular característica de oxidar alcoholes primarios a los aldehídos correspondientes sin generar ácidos carboxílicos en la fase orgánica. 4R-TEMPO (·) generado en esta última reacción se vuelve a oxidar con mas Br_2 proveniente de la fase acuosa, figura 4.1.

En el cátodo se lleva a cabo la reducción del agua produciendo NaOH e H_2 . La base NaOH se neutraliza con los protones provenientes de la fase orgánica, manteniendo de esta manera un pH prácticamente constante.

El producto neto de la reducción (H_2), no contamina el medio ambiente. Como se puede observar, 4R-TEMPO se utiliza en cantidades catalíticas; el aldehído y el hidrógeno son los productos finales.

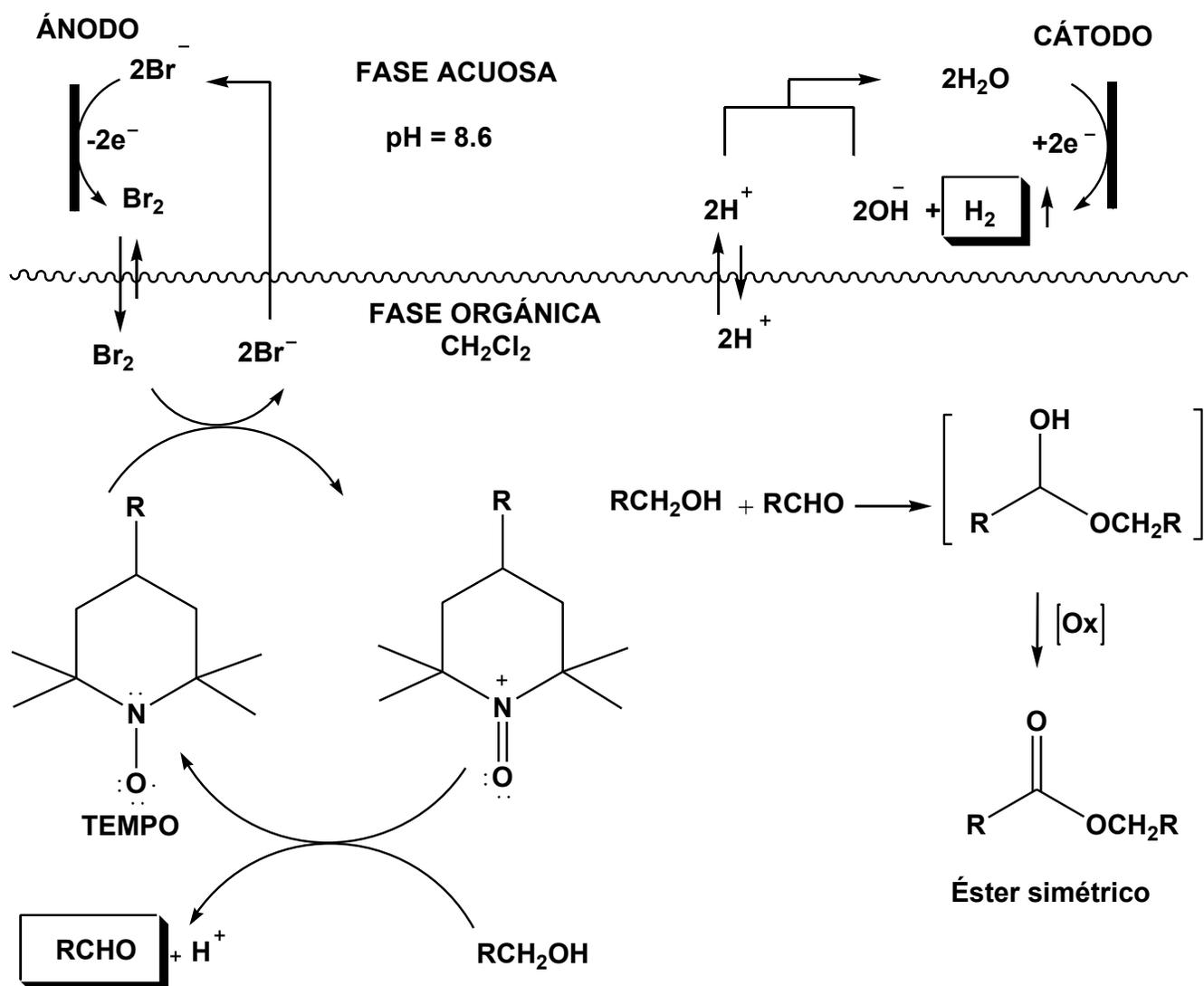


Figura 4.1 Mecanismo general de electro-oxidación de alcoholes con doble mediador $R_2N=O$ (+)/ R_2N-O (·) y Br_2/Br^- en un sistema de dos fases.^{xvii,8}

El mecanismo particular de formación y ruptura de enlaces en la oxidación de alcoholes con derivados TEMPO depende del pH en la fase acuosa, figura 4.2.^{7,8} En medio alcalino, los efectos estéricos son más importantes que en medio ácido.^{xxiii} Así, en condiciones ácidas, las velocidades de reacción son similares para alcoholes primarios y

secundarios; mientras que bajo condiciones alcalinas, los alcoholes secundarios, los cuales están más impedidos que los primarios, se oxidan más lentamente que éstos.^{xxiii} Por tal motivo, es razonable proponer dos caminos de reacción. Uno de éstos, bajo condiciones alcalinas, se basa en un mecanismo de reacción cíclico confinado estéricamente. Por otro lado, el camino de reacción en medio ácido se basa en un mecanismo acíclico.⁷ Finalmente se obtienen los mismos productos pero con distintos rendimientos. Los mejores rendimientos se obtienen a pH de 8.6.

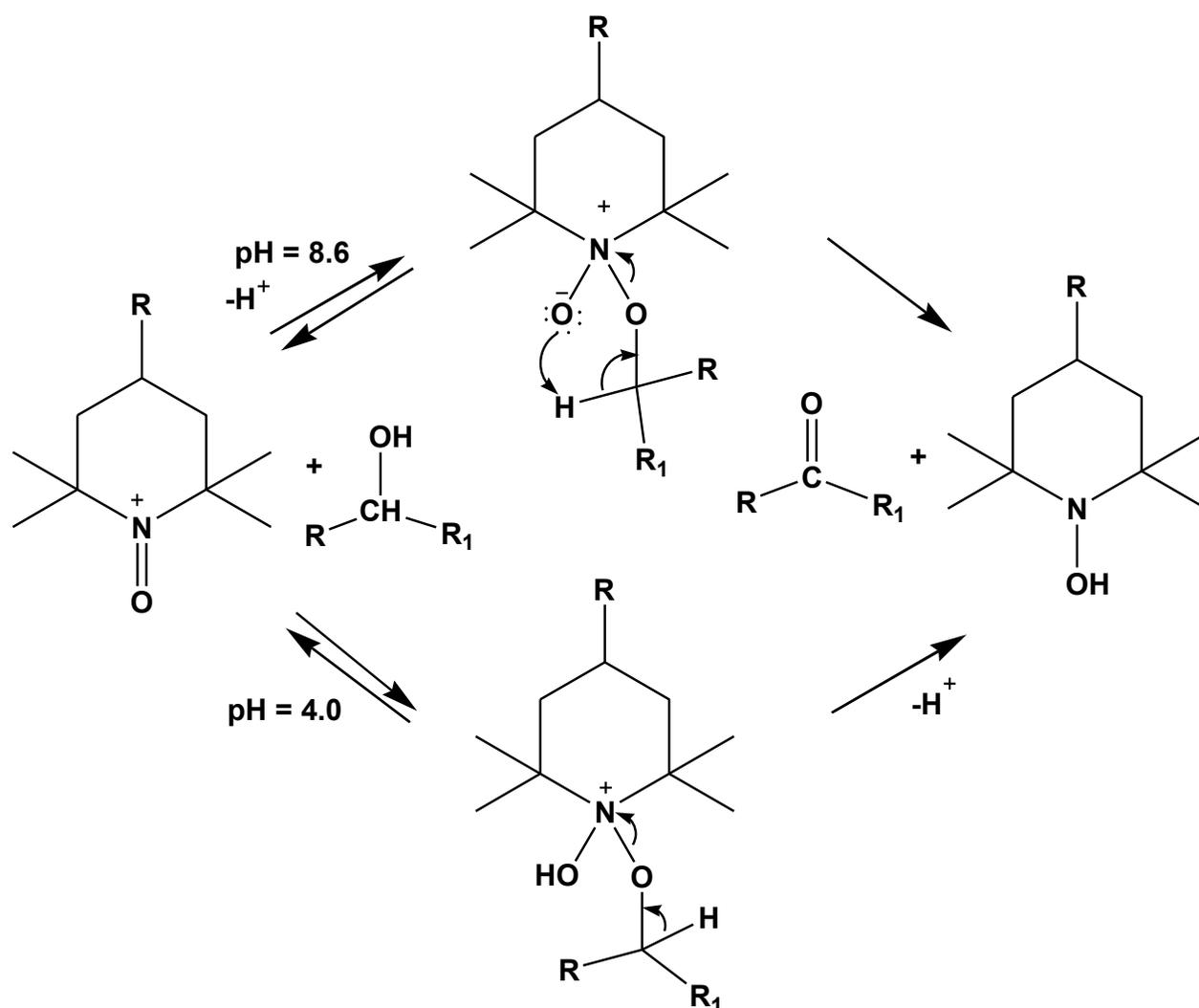


Figura 4.2. Influencia del pH en el mecanismo de oxidación de alcoholes primarios y secundarios a los correspondientes aldehídos y cetonas con sales de oxo-amonio de derivados TEMPO.

Las variables que se seleccionaron para encontrar las mejores condiciones experimentales en la obtención de 4-clorobutanal **4a** por la ruta electroquímica fueron: tipo de mediador primario; concentración del mediador primario, tipo de mediador secundario, temperatura y cantidad de corriente. Los mediadores primarios que se seleccionaron fueron: cloro y bromo. Estos se obtuvieron por electro-oxidación de NaCl y NaBr, respectivamente. Para estos experimentos se utilizó un potenciostato/galvanostato y una celda no dividida teniendo un ánodo de carbón grafito. Tradicionalmente se han utilizado Pt y carbón vidriado como ánodos en la oxidación de alcoholes al correspondiente aldehído en sistemas de doble mediador que hacen uso de derivados TEMPO.^{10, xxi} Como cátodos se utilizaron dos placas de titanio por estar disponibles en el laboratorio. Las placas de titanio se colocaron a los lados del ánodo con el objeto de aprovechar ambas caras de éste. Se utilizó bicarbonato de sodio al 5 % como electrolito soporte, generando un pH inicial de 8.6, al final de la electrólisis el pH fue de 8.8. Las densidades de corriente óptimas se encuentran entre 10 y 120 mA/cm².⁸ Por esta razón, se trabajó a una densidad de corriente intermedia de 70 mA/cm². Bajo estas condiciones, el potencial generado al inicio de la electrólisis fue de 1.9 V vs SCE y al final de la electrólisis llegó a 2.2 V vs SCE. En la figura 4.3 se muestra el tipo de celda no dividida que se utilizó para la electro-oxidación indirecta.

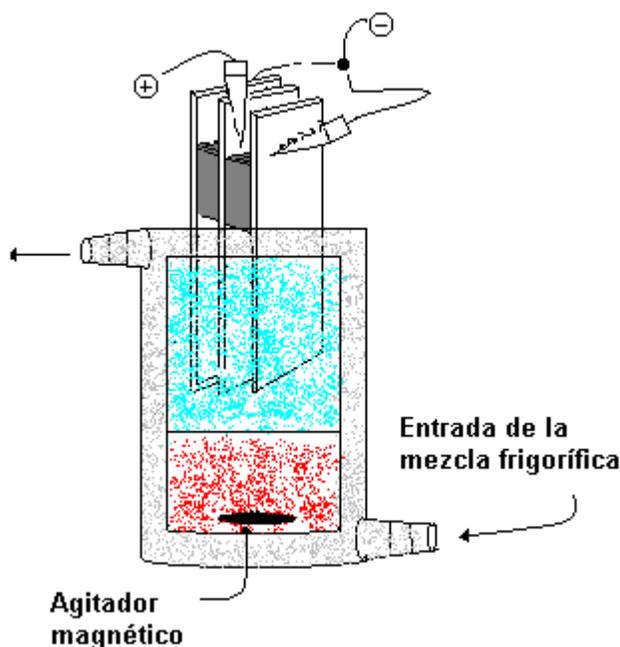
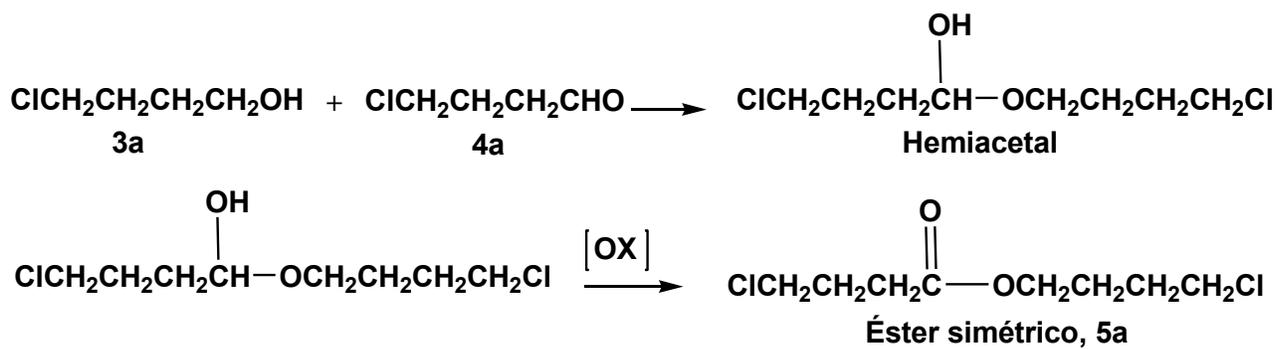


Figura 4.3. Celda no dividida con control de temperatura para la electro-oxidación indirecta de alcoholes primarios a los correspondientes aldehídos en un sistema de dos fases.

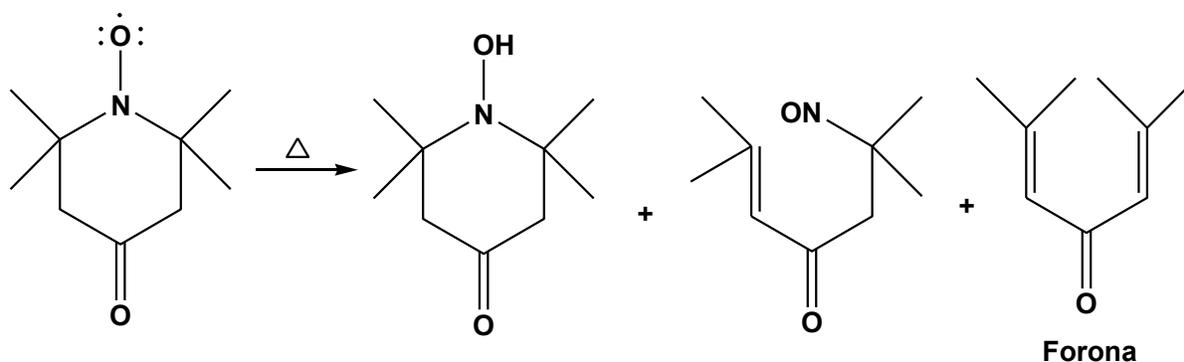
Después de trabajar la reacción, al producto crudo se le mandó a determinar su espectroscopia de RMN- H^1 , con el propósito de cuantificar los componentes de la mezcla por integración de áreas. El producto crudo de **4a** generó las siguientes señales en su espectro de RMN- H^1 (ppm): 3.7 (t, CH_2OH), 2.67 (td, CH_2CHO), 4.36 (RCH_2OCOR).

Cuando se utilizó el sistema Cl_2 / Cl^- como mediador primario, el rendimiento del aldehído fue muy bajo (13%), exp. 1, tabla 4.5; sin embargo, éste se incrementó al incorporar el mediador Br_2 / Br^- hasta un 20%, exp. 1 contra 2. Al incrementar la temperatura, disminuyó la cantidad de aldehído, exp. 2 contra 3. Si se utiliza solamente el sistema Br_2 / Br^- como mediador primario, se obtiene excelente transformación (94%), exp. 2 contra 4. El grupo de Inokuchi reportó que el uso de Cl^- y I^- como mediadores primarios en presencia de TEMPO producen resultados negativos en la oxidación de alcoholes.⁸ Actualmente no hay una explicación al respecto. La concentración de bromuro seleccionada para realizar los experimentos de electrólisis en este trabajo se seleccionó tomando los datos descritos por el grupo de Inokuchi, quienes han trabajado con este tipo de sistemas.⁸ Al aumentar la temperatura de $0^\circ C$ a $25^\circ C$,

nuevamente el rendimiento disminuyó drásticamente de 94 a 10% de aldehído; además de la formación apreciable del éster simétrico, subproducto de la reacción, exp. 4 contra 5, tabla 4.5. Es muy probable que el éster simétrico **5a** se forme vía el hemiacetal correspondiente:

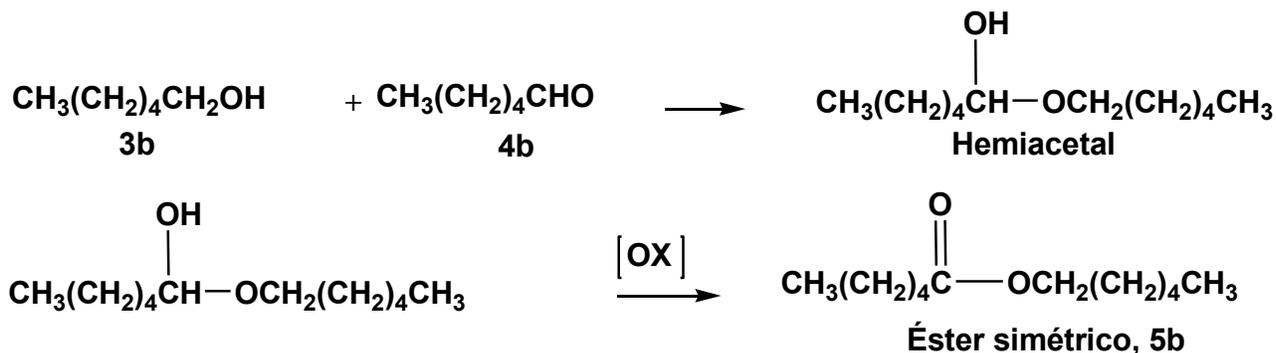


Por otra parte, la observación de un decremento en la oxidación de alcoholes al aumentar la temperatura, posiblemente se debe a que el TEMPO oxidado es inestable a dicho incremento.^{xxiv} Cuando se utilizó 4-oxoTEMPO como mediador secundario no se llevó a cabo la formación del aldehído. Lo anterior es una consecuencia de que el 4-oxoTEMPO es inestable ya que el grupo carbonilo induce la activación de sus hidrógenos α dando los productos que se indican en la siguiente reacción:^{xxv}



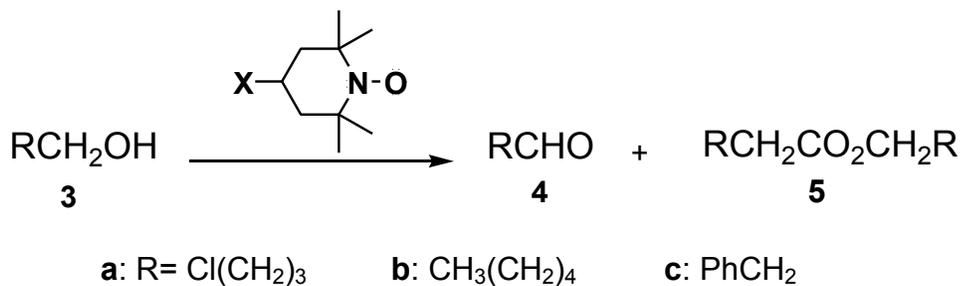
Los resultados de la tabla 4.5 muestran claramente que las mejores condiciones experimentales para obtener un buen rendimiento de 4-clorobutanal son las que se indican en el experimento 4.

En la electro-oxidación de hexanol, la disminución de la temperatura origina un apreciable incremento del éster simétrico **5b**, exp. 8, 9, 10. Por tal motivo, la adición del alcohol **3b** se realizó gradualmente durante la electrólisis, con el propósito de mantener una concentración diluida de éste, evitando el incremento del éster simétrico **5b**.



Si bien es cierto que, en teoría se necesitan 2 Faradays de electricidad por mol de alcohol para su oxidación al respectivo aldehído, el mejor rendimiento de **4b** se obtuvo cuando se aplicaron 3F/mol de electricidad. Este exceso de carga posiblemente se debe a reacciones colaterales, una de éstas puede ser la electrólisis del agua. La misma explicación se puede dar en la oxidación de 4-clorobutanol, ya que para este alcohol se aplicaron 2.2.F/mol. El mejor rendimiento obtenido de hexanal **4b** fue de un 94%, exp. 11. Todo parece indicar que el tipo de alcohol sometido a estas condiciones de electro-oxidación con doble mediador influye en la formación de su correspondiente éster simétrico, por ejemplo, la electro-oxidación de 2-feniletanol **3c** no generó el éster simétrico, exp.12 y 13 de la tabla 4.5. La permanencia de la coloración del bromo en la fase orgánica permite saber el momento en que se ha logrado la transformación completa del alcohol, lo cuál es una ventaja de esta metodología electroquímica. Cabe señalar que los aldehídos **4a** y **4b** fueron utilizados en la estrategia general de síntesis. Todos los aldehídos de la tabla 4.5 se usaron como sustratos en la reacción de Horner-Emmons que se muestra en el siguiente capítulo.

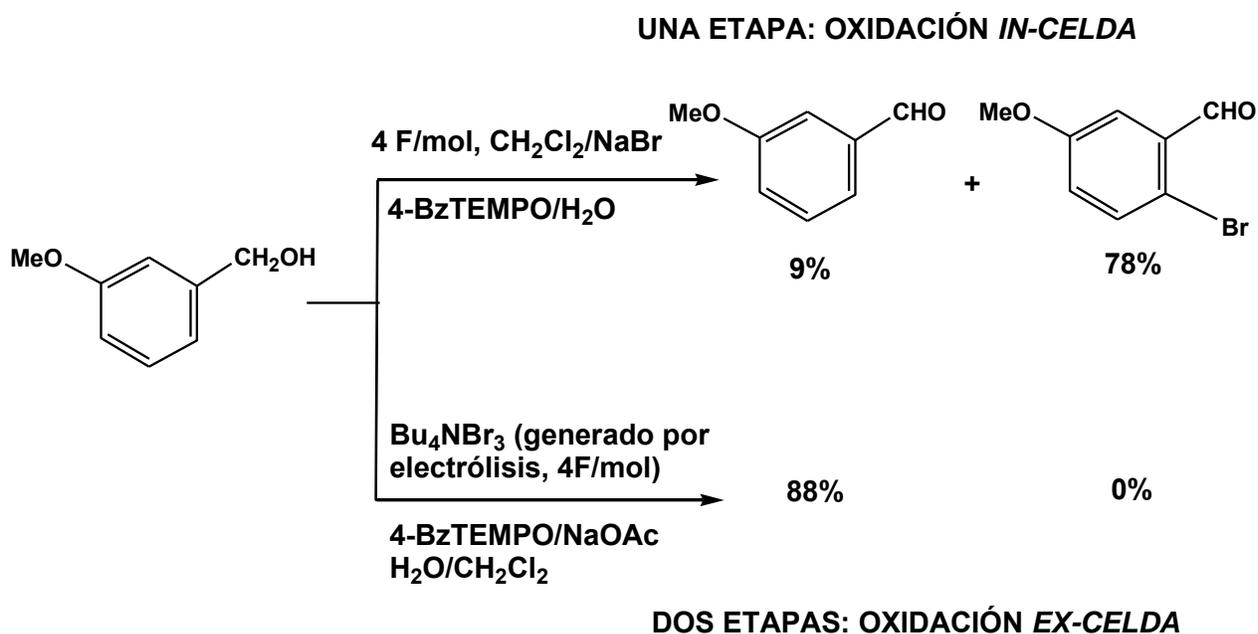
Tabla 4.5 Electro-oxidación indirecta de alcoholes con doble mediador bajo distintas condiciones experimentales.^a



Exp.	Alcohol	X	T (°C)	Oxidante primario		Productos, % ^b	
				NaCl	KBr	4	5
				(M)	(M)		
1	3a	H	0	0.85	0	13	Trazas
2	3a	H	0	0.85	0.01	20	Trazas
3	3a	H	25	0.85	0.01	6	Trazas
4	3a	H	0	0	1.46	94	Trazas
5	3a	H	25	0	1.46	10	15
6	3a	Oxo	0	0	1.46	0	0
7	3a	BzO	0	0	1.46	93	0
8	3b	H	0	0	1.46	67	28
9	3b	H	15	0	1.46	45	5
10	3b	H	25	0	1.46	26	4
11	3b^c	H	0	0	1.46	95	5
12	3c	BzO	0	0	1.46	62	0
13	3c^d	BzO	0	0	1.46	100	0

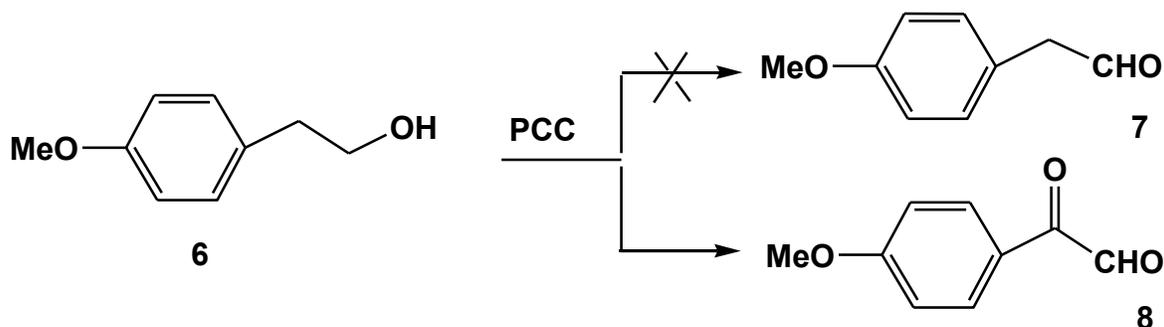
^a **3** (10 mmol); derivados TEMPO (0.1 mmol). pH=8.6; 2.3 Fmol⁻¹; 70 mAcm⁻². Electrodo: carbón como ánodo y Ti como cátodo. ^b Determinado en el producto crudo por integración de áreas en RMN-H¹. ^c Se aplicaron 3 Fmol⁻¹ y se adicionó gradualmente el alcohol correspondiente durante la electrólisis. ^d Se aplicaron 3 Fmol⁻¹.

Quizás la desventaja más importante es que el método electroquímico aquí utilizado, no es aplicable en alcoholes que tengan dobles o triples enlaces, ya que pueden ocurrir reacciones de adición del bromo electrogenerado sobre las insaturaciones. Además, si el alcohol presenta en su estructura un anillo aromático con grupos electro-donadores pueden ocurrir bromaciones en el anillo por medio de reacciones de sustitución electrofílica aromática. Por ejemplo, el grupo de Inokuchi trató de oxidar el alcohol *m*-metoxibencílico al aldehído con la metodología electroquímica antes descrita originando prácticamente una bromación en el anillo aromático en lugar de la oxidación. Las electrólisis que se llevan a cabo en una sola etapa, como la anterior, se les conoce como electrólisis *in-celda*;^{xxvi} sin embargo, cuando ellos llevaron a cabo la oxidación en dos etapas: primero, obtención por electrólisis de tribromuro de tetrabutilamonio ($\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{Br}_3^-$) como mediador primario y segundo la aplicación de éste en una oxidación fuera de la celda electroquímica (oxidación *ex-celda*) con la presencia de 4-BzTEMPO como mediador secundario, la oxidación al aldehído se realizó satisfactoriamente.^{xxvii}



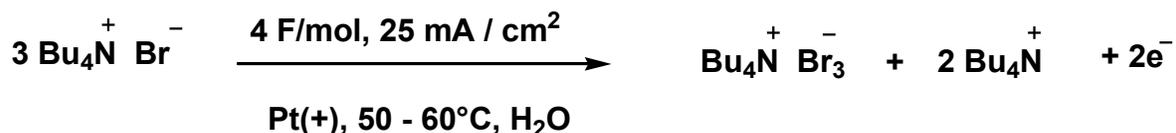
Con el objeto de adquirir experiencia en nuestro laboratorio con el sistema oxidante Bu_4NBr_3 y 4-BzTEMPO, fue seleccionado el alcohol *p*-metoxifeniletanol **6**, el cual presenta un grupo electrodonador de electrones hacia el anillo aromático. Este alcohol

al principio se oxidó por el método tradicional con PCC, dando resultados negativos. No se forma el aldehído correspondiente **7**, sino el aldehído **8**, lo cual se comprobó por espectroscopias de IR, RMN- H^1



Debido a la posible bromación de **6**, utilizando la ruta electroquímica propuesta en este trabajo con el doble mediador, Br_2 / Br^- y 4-BzTEMPO, se probó una oxidación *ex-celda* con el sistema Bu_4NBr_3 y 4-BzTEMPO utilizando la metodología de Inokuchi.^{xxvii} En la primera etapa se llevó a cabo la electrosíntesis del Bu_4NBr_3 :

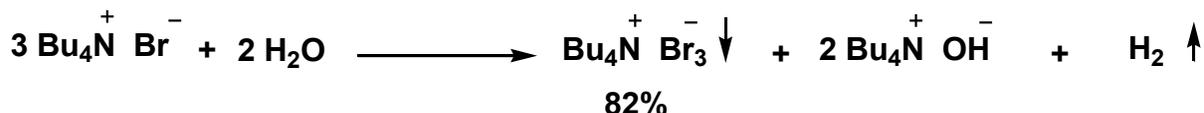
Ánodo:



Cátodo:



Proceso global:



Para esta electrosíntesis, se diseñó y fabricó una celda dividida tipo "H", separando ambos compartimientos con vidrio sinterizado, figura 4.4. En los compartimientos anódico y catódico se adicionaron, disoluciones acuosas de Bu_4NBr y de bromuro de potasio respectivamente. La temperatura de la electrólisis se mantuvo entre 50 y 60 °C

con un baño de agua. Se observó que este intervalo de temperaturas, permite precipitar al Bu_4NBr_3 de color naranja. Si la temperatura es menor de $50\text{ }^\circ\text{C}$, se deposita el producto sobre la superficie del ánodo de platino originando gran resistencia en el electrodo. Si la temperatura aumenta a $58\text{ }^\circ\text{C}$, el producto se desprende completamente del electrodo en forma de un líquido color naranja en el fondo del compartimiento anódico.

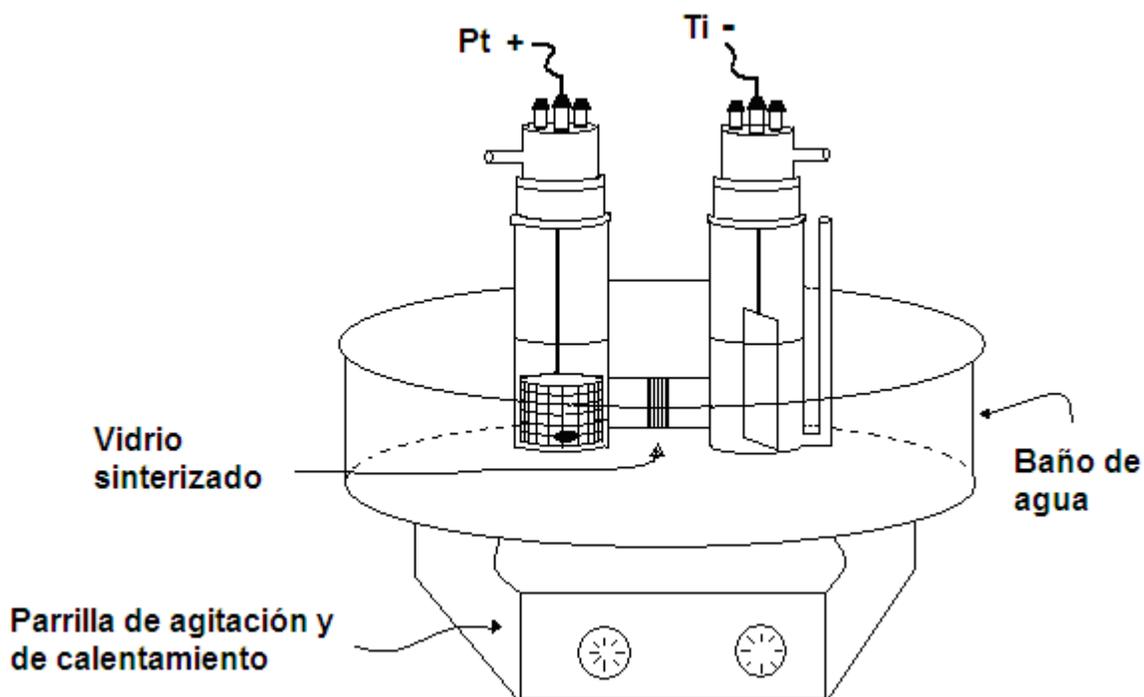


Figura 4.4. Celda dividida tipo H para la electrosíntesis de tribromuro de tetrabutilamonio.

En la segunda etapa, después de aislar y purificar al tribromuro de tetrabutilamonio, se llevó a cabo la oxidación *ex-celda* de *p*-metoxifeniletanol **6**, figura 4.5. Para esto se utilizaron 1.5 equivalentes de tribromuro de tetrabutilamonio como oxidante principal y 4-Bz-TEMPO como co-oxidante en cantidades catalíticas. El proceso se realizó en un sistema de dos fases agua/ CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. En la fase orgánica se disolvió el tribromuro de tetrabutilamonio, el alcohol y 4-BzTEMPO. En la fase acuosa se disolvió acetato de sodio al 5% con el propósito de mantener un pH de 8.0. Después de

1h de reacción se adicionaron gotas de etanol para destruir el posible exceso de 4-oxoTEMPO oxidado. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se trabajó dando lugar al producto **7**, el cual se purificó por cromatografía en columna obteniéndose un rendimiento del 96%.

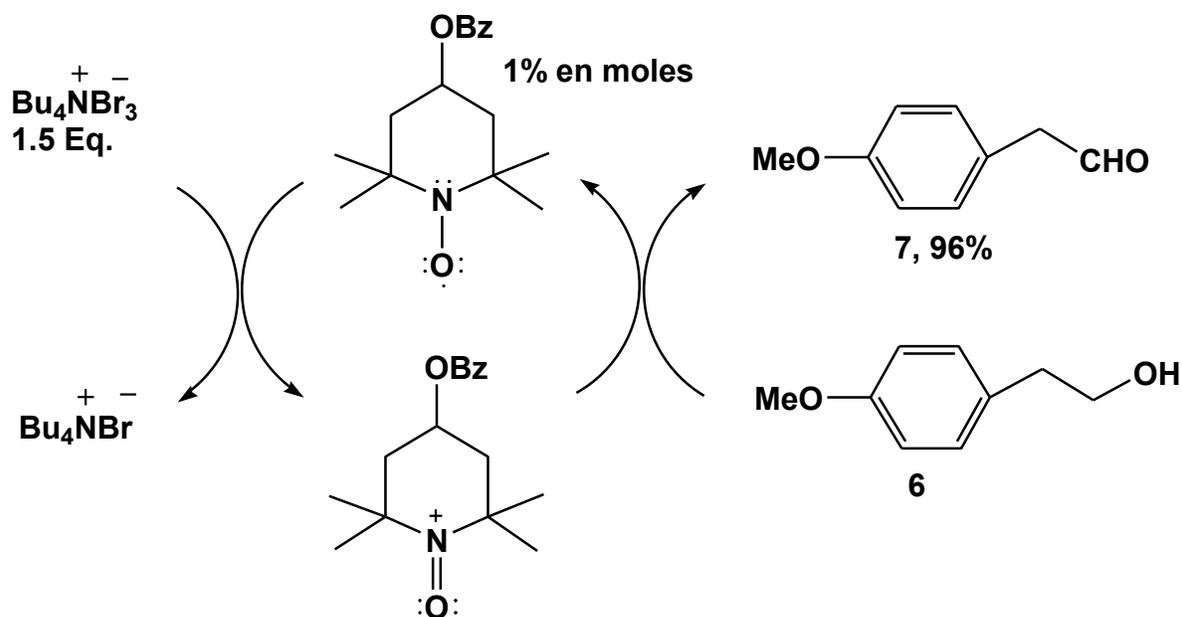


Figura 4.5. Oxidación *ex-celda* de *p*-metoxifeniletanol **6** al correspondiente aldehído **7**. Sistema de dos fases agua/CH₂Cl₂. Bu₄NBr₃ es el oxidante principal y 4-BzTEMPO es el co-oxidante.

4.4 Conclusiones

En este capítulo se describe la oxidación de alcoholes a los correspondientes aldehídos por medio de un proceso químico convencional utilizando PCC y por medio de un proceso electroquímico que hace uso de dobles mediadores en un sistema de dos fases.

En el caso del proceso electroquímico, cuando se utilizó Cl^- como mediador primario, el rendimiento de aldehído fue muy bajo. Sin embargo, cuando se utilizó Br^- , se obtuvieron rendimientos excelentes. La temperatura óptima de electrólisis fue 0°C , ya que a 25°C se obtiene mínima cantidad de aldehído. Todo parece indicar que la estructura del alcohol y la temperatura influyen en la formación de los respectivos ésteres simétricos.

Las ventajas más importantes al efectuar una electro-oxidación de alcoholes con doble mediador respecto a la síntesis orgánica clásica son las siguientes:

No hay problemas de contaminación: por el método electroquímico el mediador TEMPO se utiliza en cantidades catalíticas (0.01 eq.) y el PCC es de 1.5 eq.; el aldehído es el producto de oxidación y el hidrógeno es el producto de reducción; además el pH no se modifica apreciablemente. Sin embargo, por la ruta química se genera Cr (III) en cantidades mayores a la estequiométrica. Este residuo genera graves problemas a la salud humana y al medio ambiente.

No se necesitan condiciones anhidras, ya que la oxidación se efectúa en un sistema de dos fases (agua/cloruro de metileno). Por otro lado, en el proceso con PCC se utiliza diclorometano anhidro. Además en la mayoría de los métodos tradicionales también se hace uso de disolventes anhidros.

Se obtienen mejores rendimientos: para 4-clorobutanal y hexanal éstos son de 94% y 95% por el método electroquímico y con PCC son de 55 % y 67%, respectivamente.

El tiempo de reacción es corto: 40-50 minutos; con PCC es de 2.5 h.

Más fácil purificación. Al utilizar un sistema de dos fases en el proceso electroquímico, el producto se incorpora en la fase orgánica, la cual no contiene al catalizador redox primario. En el caso del PCC es necesario eliminar las sales de Cr (III) pasándolas a través de celita y extrayendo al aldehído con dietiléter anhidro, un disolvente muy volátil y flamable.

El método es auto-indicador del término de la reacción. No es necesario seguir el curso de la reacción por ccf como en el método con PCC ya que la permanencia de la coloración característica del bromo en la fase orgánica, permite saber el momento en que se ha logrado la transformación completa del alcohol.

En estos momentos se están realizando experimentos sustituyendo el potencióstato-galvanostato por un convertidor de corriente considerablemente mas barato (\$ 100 MN). Además, se cambió el diclorometano por acetato de etilo ya que este último es menos tóxico. Estas modificaciones están encaminadas para hacer que este proceso electroquímico pueda ser utilizado como una práctica de licenciatura.

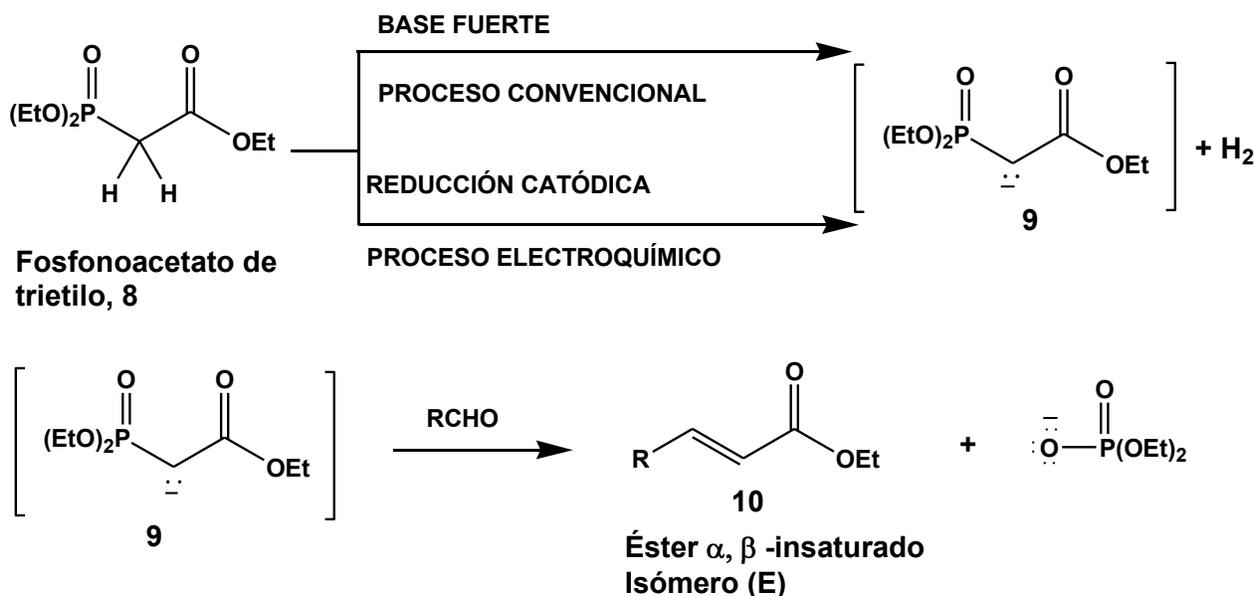
Como se puede observar, el proceso de electro-oxidación de alcoholes primarios a los correspondientes aldehídos que utiliza doble mediador en un sistema de dos fases, incorpora varios principios de la química verde, tales como, uso de catalizadores, eliminación de reactivos peligrosos y disminución de disolventes orgánicos. Esta metodología es una de las mayores aportaciones de la electrosíntesis orgánica a la química verde y actualmente continúa siendo materia de estudio e investigación para descubrir nuevos mediadores más selectivos y accesibles.

Por otro lado, es necesario aclarar que el proceso electroquímico anterior no es general, ya que no funciona con alcoholes que presentan en su estructura dobles y triples enlaces o anillos aromáticos con grupos electro-donadores de electrones, tales como p-metoxifeniletanol. A pesar de ello, este alcohol se pudo oxidar al aldehído por medio de una oxidación *ex-celda* (proceso en dos etapas) con el sistema Bu_4NBr_3 y 4-BzTEMPO obteniendo buen rendimiento

5. OBTENCIÓN DE ALQUENOS (E) VÍA LA REACCIÓN DE HORNER- EMMONS

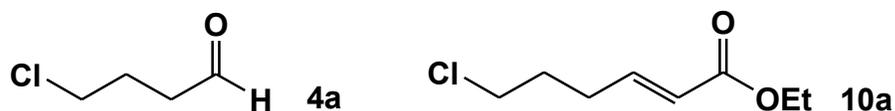
5.1 Introducción

En el capítulo anterior se describió la obtención convencional y electroquímica de aldehídos por oxidación de alcoholes. En este capítulo, se estudia y se compara la preparación convencional y electroquímica de ésteres α, β -insaturados por medio de un proceso conocido como reacción de Horner-Emmons. Con esta reacción, se genera estereoselectivamente el isómero geométrico (E). Para ello, se utilizaron como materia prima los aldehídos obtenidos en el capítulo 4. En el esquema 5.1 se muestra, de manera general, la reacción de Horner-Emmons.^{xxviii}



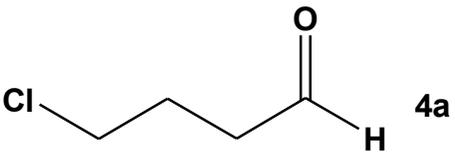
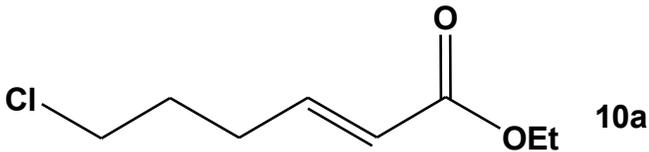
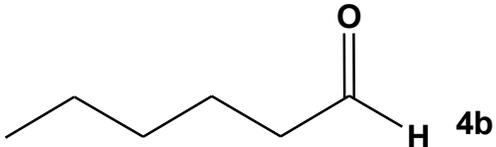
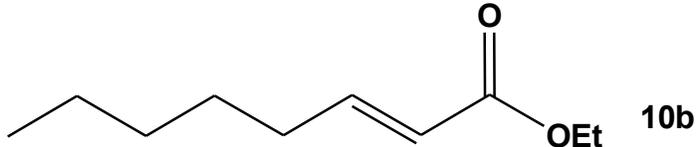
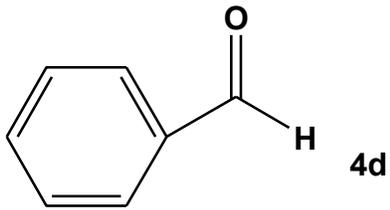
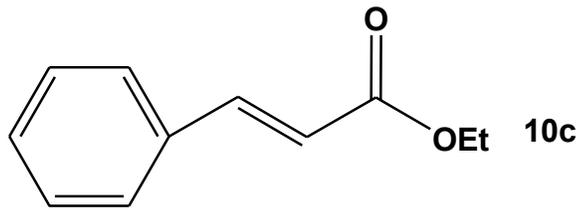
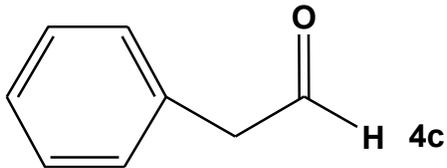
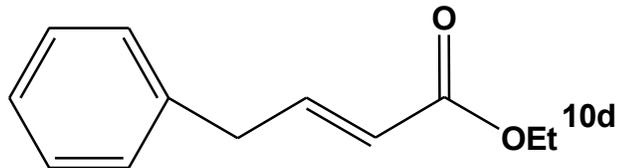
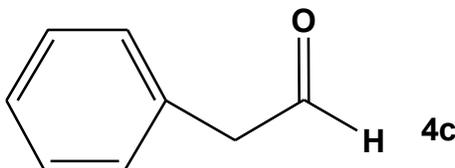
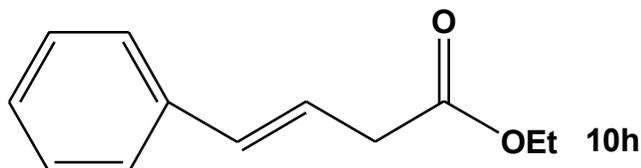
Esquema 5.1. Reacción de Horner-Emmons

Es importante mencionar, que con la reacción de Horner-Emmons, el 4-clorobutanal **4a**, produce 6-cloro-2E-hexenoato de etilo **10a**, el éster que forma parte de la estrategia total de síntesis para la amida objetivo **2**, esquema 1.2.



Por tal motivo, **4a** fue el aldehído seleccionado para encontrar las mejores condiciones experimentales en la versión electroquímica de la reacción de Horner-Emmons. En esta reacción, el proceso clásico hace uso de una base fuerte para sustraer al hidrógeno α del fosfonoacetato de trietilo **8** generando al anión correspondiente **9**, esquema 5.1. En la mayoría de los casos convencionales se utiliza NaH como base.^{xxix} Por esta razón, en este trabajo se utilizó dicha base en la reacción tradicional del Horner-Emmons. En el proceso electroquímico no fue necesaria una base para generar el carbanión **9**, ya que el electrodo funcionó como tal. Para esto, se investigaron dos tipos de celdas electroquímicas: una celda dividida tipo **H**, utilizada en la versión electroquímica de la reacción de Horner-Emmons para otros tipos de ésteres^{xxx} a los obtenidos en este trabajo y una celda no dividida utilizando magnesio como ánodo de sacrificio. Debido a que este último proceso electroquímico no estaba descrito en la literatura, fue necesario llevar a cabo estudios preliminares de voltamperometría cíclica para **8** y para los aldehídos seleccionados con el objeto de investigar la posibilidad de dicho proceso. En este capítulo también se discuten las ventajas y limitaciones que tiene la reacción de Horner-Emmons llevada a cabo tanto por el proceso tradicional, como por el proceso electroquímico, en el que se utiliza una celda dividida con magnesio como ánodo de sacrificio. En ambos tipos de procesos se compara el rendimiento y la sustentabilidad de acuerdo a los principios de la química verde. Cabe informar, que la versión electroquímica para la reacción de Horner-Emmons en celda no dividida con magnesio como ánodo de sacrificio, fue publicada en *Electrochemical Communication*.^{xxxi} En la tabla 5.1 se muestran los ésteres obtenidos en dicha celda y que se discuten en este capítulo.

Tabla 5.1. Ésteres obtenidos a partir de los aldehídos correspondientes usando la versión electroquímica de la reacción de Horner-Emmons en una celda no dividida y con magnesio como ánodo de sacrificio.

Aldehídos	Ésteres
 4a	 10a
 4b	 10b
 4d	 10c
 4c	 10d
 4c	 10h

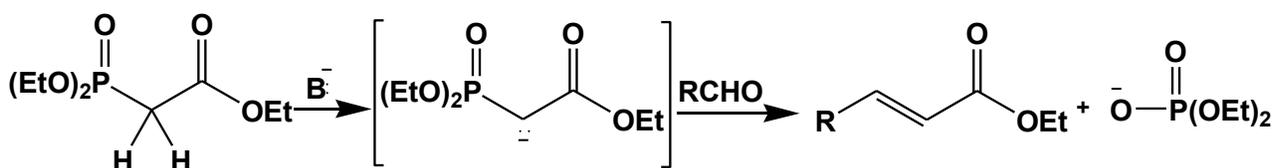
5.2 Antecedentes

5.2.1 Método Químico

La síntesis de compuestos insaturados con estereoselectividad hacia el isómero (E), a partir de compuestos organofosforados y compuestos carbonilo ha sido extensamente utilizada para la preparación de compuestos más elaborados.^{xxxii} A la reacción entre carbaniones del fosfonacetato de trietilo y aldehídos o cetonas se le conoce como reacción de Horner-Emmons.^{xxxiii}

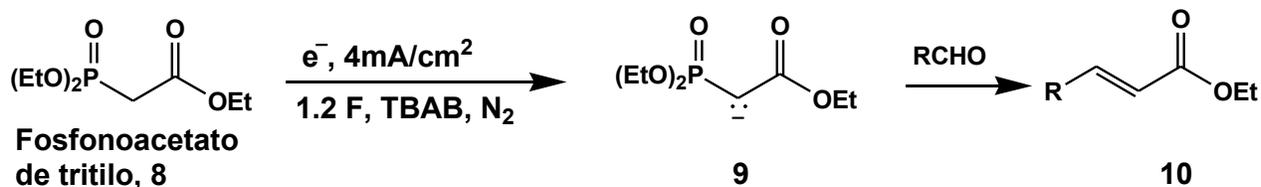
La ventaja del uso de los fosfonatos, además de su estereoselectividad, es que los correspondientes carbaniones son más nucleofílicos que los iluros de fosfonio en la reacción de Wittig tradicional; además, el ión fosfato generado, soluble en agua, es más fácil de separar de las olefinas obtenidas que el óxido de trifenilfosfina en la reacción de Wittig.^{xxxiv}

Tradicionalmente, el carbanión del fosfonato se genera por desprotonación del ácido conjugado con bases, tales como: alcóxido de sodio, sodamida, hidruros. La reacción se efectúa con una gran variedad de disolventes.



5.2.2 Método Electroquímico

La electrólisis de algunas moléculas orgánicas ácidas, ha sido utilizada para producir aniones por reducción de sus protones a hidrógeno molecular.^{xxxv, xxxvi} La ventaja de estos procesos electroquímicos es que no hacen uso de bases, ya que el cátodo funciona como tal. Hasta ahora, la reacción de Horner-Emmons se ha efectuado por vía electroquímica, en *celda dividida* utilizando el cátodo como “base”.^{xxx}



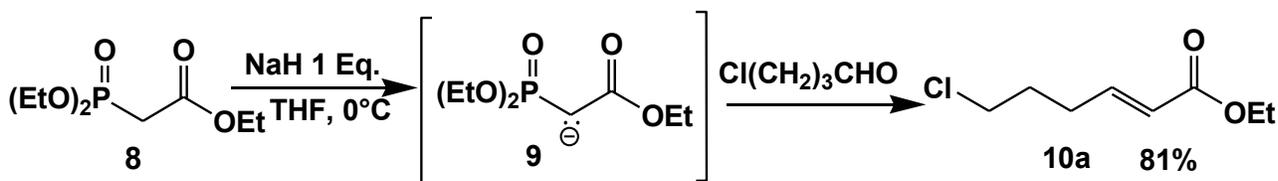
La ventaja del método electroquímico en la reacción de Horner-Emmons respecto al método tradicional, es que **no** utiliza una base para generar al carbanión. Sin embargo, uno de los inconvenientes de utilizar la electrosíntesis orgánica, es que en la mayoría de las electrólisis reductivas se efectúan en celda dividida para evitar la oxidación anódica de especies generadas en el cátodo. Esto requiere membranas estables en disolventes orgánicos. Además, el uso de disolventes orgánicos apróticos necesita un electrolito soporte, usualmente sales de amonio cuaternarias a una concentración más alta que la del sustrato. Las restricciones anteriores, principalmente la separación anolito-catolito se pueden evitar por medio de los ánodos de sacrificio, lo que involucra la oxidación del metal.^{xxxvii} Para poder efectuar una electrosíntesis con ánodos de sacrificio, el ión metálico generado por oxidación, debe reducirse a potenciales más negativos que el sustrato. Esto favorece el uso de Mg y Al, ya que éstos no se reducen bajo las condiciones usadas y permite reducir al sustrato a potenciales tan bajos como -2.8 V vs SCE. De esta forma, el proceso se caracteriza por su simplicidad.

5.3 Resultados y discusión

En este capítulo se compara la reacción de Horner-Emmons tanto por el proceso convencional como por el proceso electroquímico en la obtención de 6-cloro-2(E)-hexenoato de etilo **10a**. En el proceso convencional, se utilizó hidruro de sodio como base, ya que es una sustancia típicamente utilizada en esta reacción.^{xxix} En el proceso electroquímico, se estudió la electrosíntesis en celda dividida y en celda no dividida utilizando ánodos de sacrificio. En este último caso, se llevó a cabo la electrosíntesis de tres ésteres adicionales con el objeto de investigar la versatilidad de este tipo de electrólisis.

5.3.1 Método Químico.

La síntesis convencional de 6-cloro-2(E)-hexenoato de etilo **10**, se llevó a cabo con fosfonoacetato de trietilo **8** e NaH como base. Es importante señalar que el compuesto **10**, aparte de utilizarlo en la presente secuencia sintética, es un intermediario químico en la síntesis de alcaloides del tipo de la pirrolizidina.^{xxxviii} En síntesis orgánica, casi siempre se utilizan sustancias con alta reactividad con el objeto de iniciar una reacción, tal es el caso del hidruro de sodio, el cuál es muy sensible a la humedad. Este reactivo puede reaccionar violentamente con el agua. Por tal motivo, su transporte, almacenamiento y manipulación requiere de precauciones muy especiales. Estas precauciones son tomadas como rutina por los químicos orgánicos. Sin embargo, siempre está presente el riesgo de un accidente.



El rendimiento obtenido en esta reacción fue bastante satisfactorio y se encuentra dentro de los que tradicionalmente se han descrito.^{xxix} A pesar de ello, se encontraron problemas de agitación, ya que el aceite mineral en el que va disuelto el hidruro de sodio se volvió muy viscoso durante la reacción.

El producto se caracterizó por espectroscopia de UV, IR, H¹-RMN, C¹³-RMN y EM. Sus espectros coinciden con los reportados en la literatura.^{xxxix}

5.3.2 Método Electroquímico

Obtención de 6-cloro-2(E)-hexenoato de etilo 10a en celda dividida

La electrosíntesis de 6-cloro-2(E)-hexenoato de etilo se llevó a cabo en una celda dividida tipo **H**. Esta celda fue diseñada y fabricada en nuestro laboratorio, figura 5.1. En la obtención de **10a** se reprodujeron algunas de las condiciones experimentales descritas por Niyazymbetov y Petrosyan^{xxx} para la electrosíntesis de Horner-Emmons de ésteres diferentes a los estudiados en este trabajo. Por ejemplo, la concentración del fosfonoacetato de trietilo **8** fue de 0.2M y el disolvente fue acetonitrilo (ACN), utilizándose bromuro de tetrabutilamonio como electrolito soporte a una concentración de 0.3 M. La reacción se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, la densidad de corriente fue de 4 mA/cm². Después de aplicar 1 F/mol de electricidad se adicionó el aldehído y la electrólisis se detuvo después de aplicar un total de 1.2 F/mol de electricidad. El único cambio fue el uso de dióxido de plomo como ánodo, respecto al platino descrito por Niyazymbetov y Petrosyan.^{xxx} Esto se debió a la falta de otro ánodo de platino. Una posible ventaja al utilizar PbO₂ como ánodo sería su efecto electrocatalítico en la oxidación del bromuro. El electrodo de dióxido de plomo se fabricó por medio de una electro-depositación de éste sobre una placa de titanio en el laboratorio del Dr. Miguel Saloma. Bajo estas condiciones experimentales, se generó un potencial inicial de -2.0 V alcanzando -2.3 V vs SCE al final de la electrólisis. Después, se evaporó el ACN y el producto se purificó por cromatografía en columna.

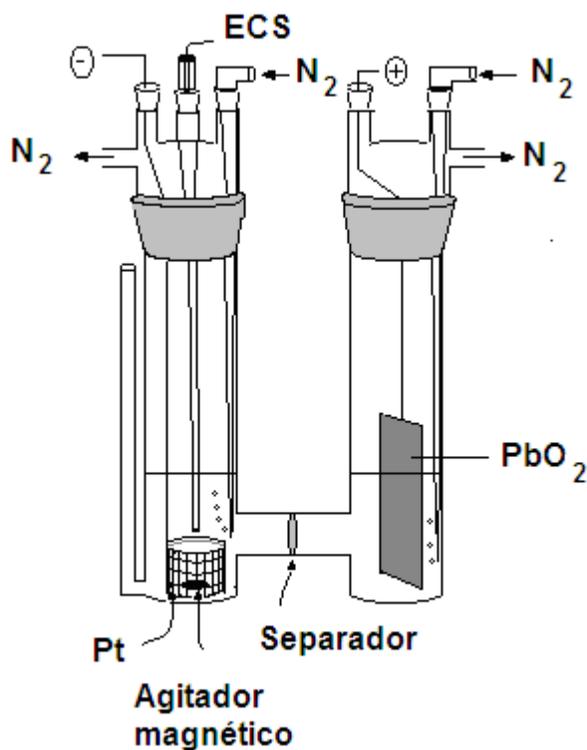
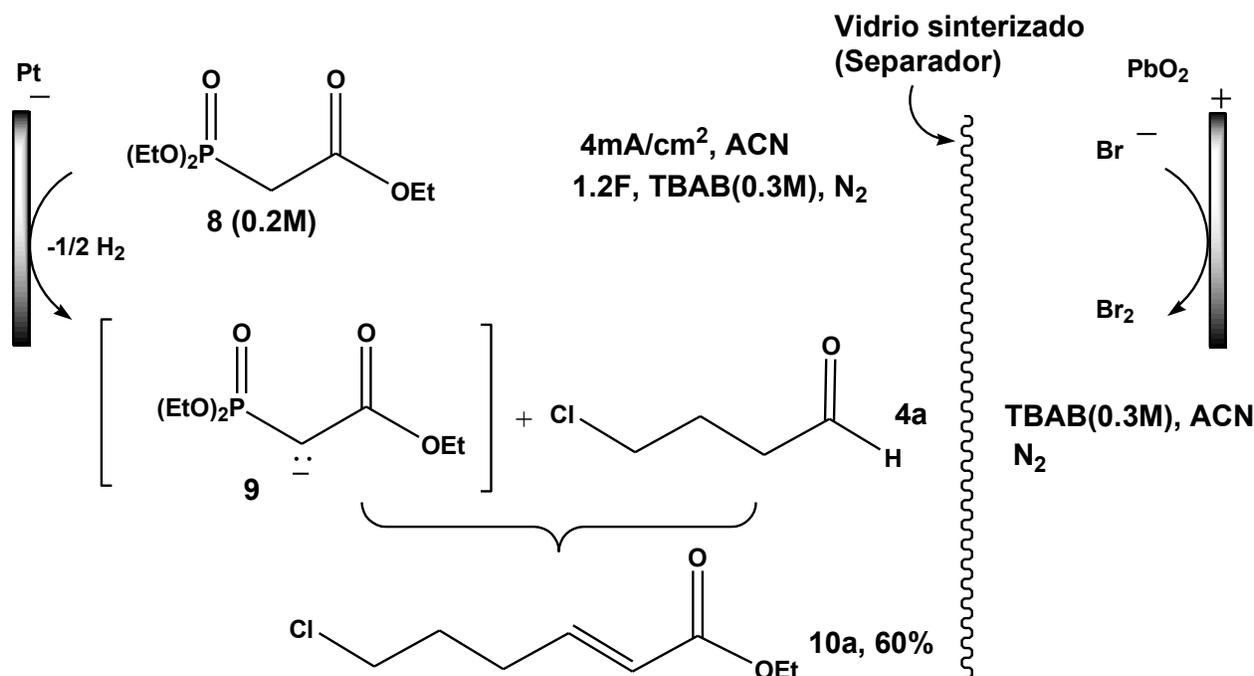


Figura 5.1. Celda dividida tipo **H** para la reacción de Horner-Emmons. El separador es vidrio sinterizado.

En el esquema 5.2 se muestran los procesos electroquímicos efectuados en ambos compartimientos de la celda. En el cátodo se generó el carbanión **9** por reducción del fosfonoacetato de trietilo. Con el objeto de que **9** no se oxide en el ánodo, la celda se dividió con vidrio sinterizado. Por tal motivo, en el ánodo sólo ocurre la oxidación del bromuro a bromo molecular.



Esquema 5.2. Procesos electroquímicos efectuados en el anolito (+) y el catolito (-) de una celda dividida para la versión electroquímica de la reacción de Horner-Emmons.^{xxx}

El rendimiento obtenido en esta reacción fue de 60% y se encuentra dentro de los que se obtienen cuando se utilizan otros aldehídos.^{xxx} Los inconvenientes de llevar a cabo electrólisis en celdas divididas, como ésta, son: adición de electrolito soporte en mayor cantidad a la especie electroactiva, lo cuál genera aumento de costos y problemas para recuperar o tratar al electrolito como residuo; la incorporación de un separador entre el anolito y el catolito, ésto genera una resistencia adicional entre ambos electrodos, es decir mayor voltaje respecto a una celda no dividida. El éster fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas usuales. Estos resultados, así como la asignación de señales están más claros en las figuras incluidas en la tabla 5.2.

Tabla 5.2. Asignación de señales espectroscópicas de 6-cloro-2(E)-hexenoato de etilo (10a).

ESPECTRO	ASIGNACIÓN DE SEÑALES
UV	$\lambda_{\text{máx}} = 209 \text{ nm}$; $\epsilon = 246$. Absorción del carbonilo conjugado con doble enlace
IR	1720 cm^{-1} , C=O; 1656 cm^{-1} , C=C
RMN- ^1H $\delta(\text{ppm})$ J (Hz)	
RMN- ^{13}C $\delta(\text{ppm})$	
EM m/z (int. Rel.)	

Obtención de 6-cloro-2(E)-hexenoato de etilo 10a en celda no dividida con ánodos de sacrificio

En vista de los inconvenientes de llevar a cabo una electrólisis en celda dividida para la versión electroquímica de Horner-Emmons, se pensó en modificar el proceso utilizando una celda no dividida empleando ánodos de sacrificio. Los ánodos de sacrificio comúnmente utilizados son magnesio, aluminio y zinc.^{xi} En la mayoría de los casos se ha utilizado DMF como disolvente, pero también otros disolventes apróticos polares se pueden aplicar. Una de las ventajas más importantes cuando se utilizan ánodos de sacrificio, es el hecho de evitar el uso de un separador o diafragma, el cual frecuentemente es un problema en tales disolventes. Otra ventaja es que sólo se utilizan cantidades pequeñas de electrolito soporte, ya que la electro-oxidación del metal produce iones M^{+n} , haciendo de esta manera, más conductor al medio electrolítico. Además, M^{+n} puede desempeñar un papel especial durante la reacción, por ejemplo, la formación de sales en la electrocarboxilación evita reacciones colaterales. La elección del metal depende, entre otras consideraciones, de las propiedades redox del sustrato y del producto. El Mg y el Al se pueden utilizar en reacciones donde el sustrato se reduce a potenciales tan negativos como -2.8 vs SCE. Con el interés de investigar la factibilidad del proceso electroquímico, se realizaron estudios previos de VC del fosfonoacetato de trietilo (**8**) y de 4-clorobutanal (**4a**). Éstos se muestran en la figura 5.2.

Estudios de voltamperometría cíclica.

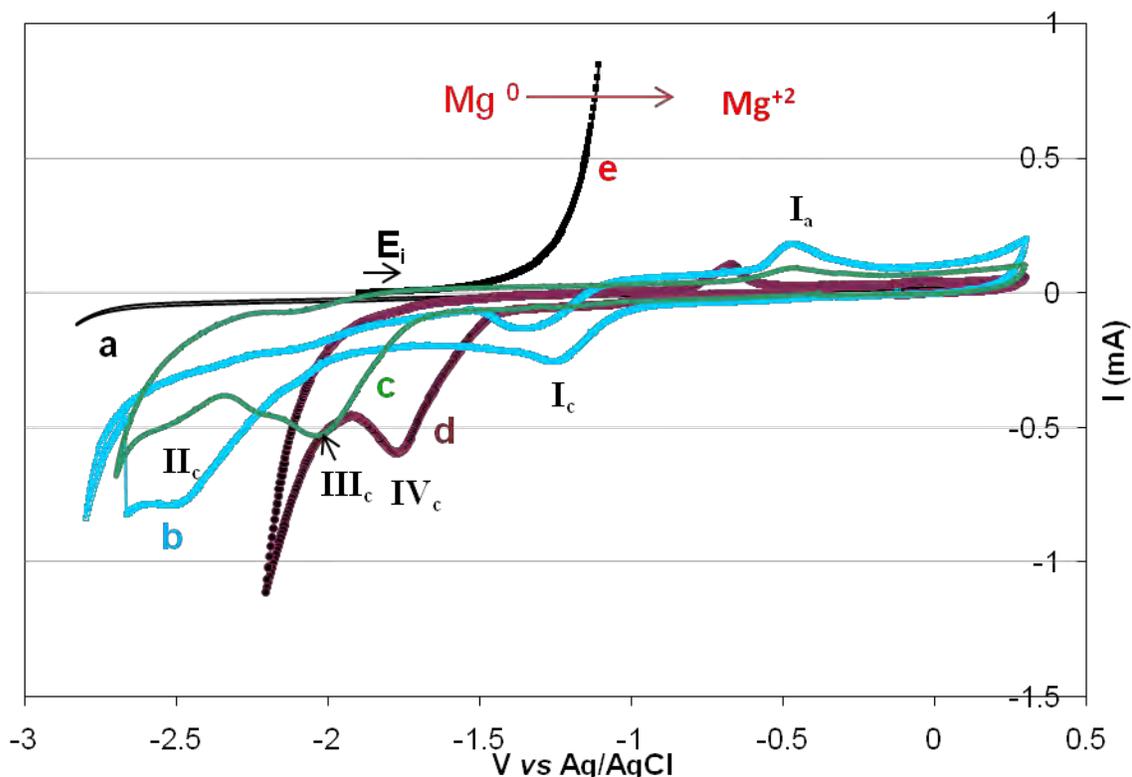


Figura 5.2. Voltamperometría cíclica en Et_4NBF_4 0.1M en DMF, Electrodo de trabajo: carbón vidriado (3 mm de diámetro), Electrodo auxiliar: Pt, electrodo de referencia: Ag/AgCl, velocidad de barrido: 50 mVs^{-1} . (a) Medio, (b) con **8** (8 mM), (c) con **8** (8 mM) y MgSO_4 saturado, (d) como (c) con 4-clorobutanal (24 mM), (e) barrido lineal anódico con ánodo de sacrificio de Mg y **8** (8mM).

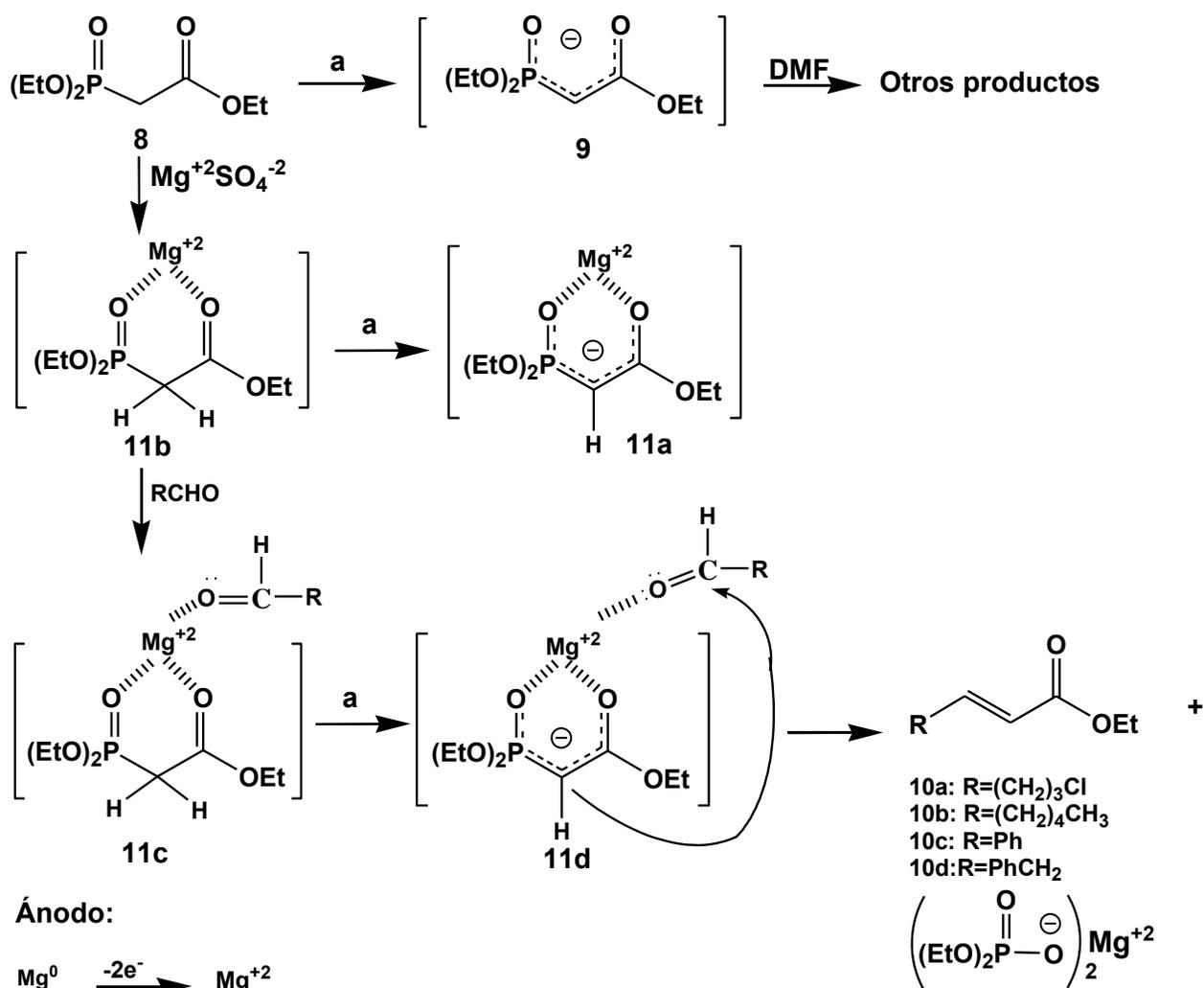
Desde luego que las voltamperometrías cíclicas se realizaron en DMF, ya que, como se comentó anteriormente, este disolvente es el más utilizado para la electrosíntesis en celdas no divididas con ánodos de sacrificio.^{xi} La figura 5.2.b muestra la respuesta voltamperométrica del fosfonoacetato de trietilo **8** 8 mM en un medio electrolítico de Et_4NBF_4 0.1M usando un electrodo de carbón vidriado a una velocidad de barrido igual a 50 mVs^{-1} . En el barrido de 0.2 V hacia potenciales negativos aparecieron dos ondas catódicas $E_{pIC} = -1.24 \text{ V}$ ($i_{pIC} = 0.24 \text{ mA}$) y $E_{pIIC} = -2.48 \text{ V}$ ($i_{pIIC} = 0.78 \text{ mA}$). La primera se atribuyó a trazas de agua presente en la celda, ya que desapareció cuando se adicionó el agente desecante MgSO_4 anhidro a la disolución estudiada. En la onda II_c se mantuvo el potencial durante unos segundos para favorecer la reacción (**8** \rightarrow **9**), esquema 5.3,

refiriéndose a la transferencia irreversible de un electrón, y el desprendimiento de hidrógeno. Esta señal catódica fue atribuida a la reducción del hidrógeno α al grupo carbonilo de **8** generando, como se ha reportado previamente,^{xxx} el intermediario aniónico del fosfonoacetato de trietilo **9**. Durante el barrido inverso se observó la presencia de una pequeña onda de oxidación en -0.49 V ($i_{pIa} = 0.17$ mA). El compuesto **8** mostró un VC algo extraño. Probablemente los productos obtenidos de la reacción química acoplada al pico II_c reaccionaron con DMF ya que se ha informado que ésta no solo puede actuar como disolvente, si no que en algunos casos puede entrar en reacción con los productos o intermediario electrogenerados.^{xlii} Sin embargo, la onda de oxidación en -0.49 V no se forma cuando se utiliza un ánodo de magnesio, ya que éste impone una barrera hacia oxidación, figura 5.2.e. La solución electrolítica de **8** saturada con $MgSO_4$ mostró por VC (figura 5.2.c) un pico catódico irreversible III_c , $E_{pIIIc} = -2.0$ V ($i_{pIIIc} = 0.52$ mA) que asumimos corresponde a la especie **11b** en donde el Mg^{+2} desempeña un papel muy importante al coordinarse con los pares de electrones no compartidos de los oxígenos de **8** facilitando su reducción a la especie **11a** por la transferencia de un electrón. Este tipos de complejos se han reportado previamente para la reducción electroquímica de esteres benzóicos en celdas no divididas con ánodos de magnesio;^{xliii} en ese reporte también se describe una disminución del potencial, similar al observado en nuestros experimento. La disminución del potencial para generar el carbanión **11a**, cuando están presente iones Mg^{+2} , hace pensar que este tiene un efecto catalítico. En otras palabras, los iones de magnesio actúan como ácidos de Lewis.^{xliv} En la figura 5.2.c se observó también la presencia del pico II_c en el mismo potencial de la figura 5.2.b pero con un decrecimiento notable en su corriente. Esto puede fácilmente explicarse debido a que parte de **8** no está complejoado con magnesio. En el barrido inverso apareció nuevamente la pequeña onda de oxidación I_a .

Cuando se hizo el voltamperograma cíclico de 4-clorobutanal en el medio electrolítico no mostró respuesta, siendo inactivo en la ventana de potencial estudiado. Sin embargo, cuando se llevó a cabo su VC de acuerdo a las condiciones establecidas en la figura 5.2.d, la reducción del fosfonoacetato de trietilo dio lugar a un pico catódico irreversible con un $E_{pIVc} = -1.75$ V ($i_{pIVc} = 0.59$ mA) correspondiendo a la reducción por un electrón de la especie **11c** para dar lugar al anión **11d**. En **11c** el oxígeno del

aldehído se coordina a su vez con el Mg^{+2} , como lo hacen los otros dos oxígenos, haciendo aun más fácil la ruptura de la unión C-H del metileno para dar lugar al carbanión **11d**, el que mediante un ataque nucleofílica hacia el carbonilo del 4-clorobutanal da lugar al producto deseado el 6-cloro-2E-hexenoato de etilo **10a** que es el éster que forma parte de la estrategia total de síntesis para la amida **2**. Los estudios de VC demuestran la viabilidad para la reacción electroquímica de Horner-Emmons en celda no dividida con Mg como ánodo de sacrificio, cuando los aldehídos se reducen a potenciales más negativos que **11b**.

Cátodo:



Esquema 5.3 Mecanismo propuesto para la electrosíntesis de ésteres (**10**). a) Cátodo: Pt, +1e⁻, -1/2 H₂. 1Fmol⁻¹, 2 mAcm⁻², Et₄NBF₄ 0.03 M en DMF. El ánodo es un cilindro de Mg dentro de una celda no dividida.

Macroelectrólisis

La síntesis electroquímica de ésteres α , β -(E)-insaturados (**10**) en celda dividida se efectuó con electrodos de geometría concéntrica, usando una malla cilíndrica de platino y un cilindro de magnesio como ánodo de sacrificio. El medio electrolítico consistió en DMF como disolvente y Et_4NBF_4 0.03 M. El aldehído **4a** se adicionó al inicio de la electrólisis, con la intención de atrapar al intermediario **9** tan pronto como éste se formara. El proceso se realizó en atmósfera de nitrógeno. Inicialmente se trabajó con una densidad de corriente de 4 mA/cm^2 ; esta fue seleccionada a partir de la electrólisis en celda dividida discutida anteriormente. Sin embargo, el rendimiento no fue satisfactorio. Mejores resultados se obtuvieron con una densidad de corriente de 2 mA/cm^2 . El potencial que se generó fue de -1.7V vs Ag/AgCl . En la figura 5.3 se muestra el tipo de celda utilizada en estos experimentos.

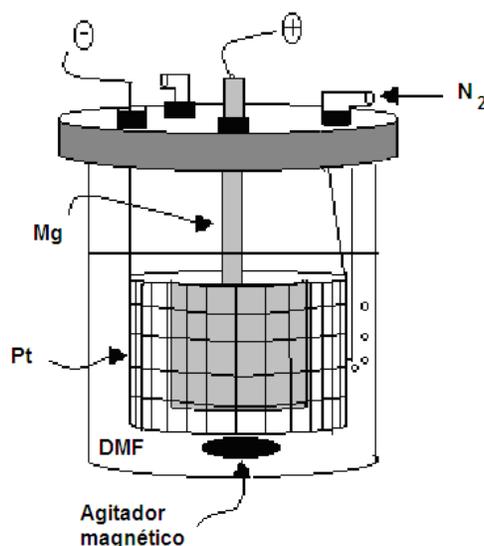
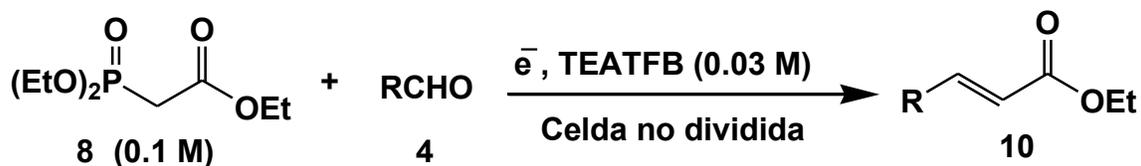


Figura 5.3 Celda electroquímica no dividida para la reacción de Wittig-Horner. El ánodo es un rodillo de magnesio (12.5 cm^2) centrado en una malla cilíndrica de platino (30 cm^2) que constituye el cátodo. La celda tiene entrada y salida de nitrógeno y una cubierta de teflón.

Durante la electrólisis, se observaron pequeñas burbujas de hidrógeno sobre la superficie del cátodo. Después de trabajar la reacción, el éster **10a** se purificó por cromatografía en columna. La reacción es altamente estereoselectiva hacia el isómero *E* en tanto que el isómero *Z* nunca se detectó por RMN- H^1 del producto crudo, como se ha observado en la síntesis clásica de ésteres α , β -(*E*)-insaturados utilizando la reacción de Horner-Emmons.^{xiv} En la tabla 5.3 se reportan los rendimientos obtenidos bajo distintas condiciones experimentales, así como la incorporación de otros aldehídos.

El rendimiento de la reacción disminuye drásticamente a temperaturas tan altas como 35°C, tabla 5.3, exp. 1, 2, 3, por tal motivo se trabajó a 20 °C. Cuando se aumentó hasta dos equivalentes la cantidad de aldehído, el rendimiento aumentó en un 84%, exp.4. El rendimiento disminuyó ligeramente (70%) al aumentar hasta 1.5 F/mol de electricidad, exp. 6. Con aldehídos alifáticos como hexanal se obtuvieron también buenos rendimientos (86%), exp.8. Sin embargo, con aldehídos aromáticos, como benzaldehído, la reacción no procedió. En la literatura se encontró que el benzaldehído tiene un bajo potencial de reducción dimerizándose para dar glicoles.^{xvi} Para confirmar lo anterior se realizó la VC de benzaldehído demostrando que su reducción se encuentra antes que la del fosfonoacetato de trietilo en presencia de sales de Mg, figura 5.4. Por tal motivo, el benzaldehído se adicionó al final de la electrólisis. A pesar de esto, el rendimiento disminuye drásticamente (9%), exp. 9. Lo anterior se debe a que el carbanión del fosfonoacetato de trietilo **11b**, esquema 5.3, no es estable por tiempos prolongados bajo estas condiciones de reacción. Esto se reafirmó al obtener un 21% de rendimiento al adicionar 4-clorobutanal al final de la electrólisis del fosfonoacetato de trietilo, tabla 5.3, exp.7. Por esta razón, el rendimiento del éster conjugado es más alto cuando el aldehído está presente durante la electrólisis y cuando la temperatura se mantiene a 20 °C.

Tabla 5.3. Electrosíntesis de ésteres α , β -(E)-insaturados (**10**) en celda no dividida ^a

Exp	Aldehído	T (°C)	Carga (F/mol)	Rendimiento 10 (%) ^b	
	Estructura (mol L ⁻¹)				
1	Cl(CH ₂) ₃ CHO (4a)	0.12	10	1	10a (41)
2	4a	0.12	20	1	10a (40)
3	4a	0.12	35	1	10a (15)
4	4a	0.2	20	1	10a (84)
5	4a	0.2	20	1	10a (64) ^c
6	4a	0.2	20	1.5	10a (70)
7	4a	0.2	20	1	10a (21) ^d
8	CH ₃ (CH ₂) ₄ CHO (4b)	0.2	20	1	10b (86)
9	C ₆ H ₅ CHO (4d)	0.2	20	1	10c (9) ^e
10	C ₆ H ₅ CH ₂ CHO (4c)	0.2	20	1	10d + 10e , 8:92 (25) ^e
11	4c	0.2	20	2	10d + 10e , 8:92 (38) ^e

^a Fosfonoacetato de trietilo (0.1M) y el aldehído en DMF; 2 mA cm⁻²; en atmósfera de nitrógeno. El cátodo es una malla cilíndrica de Pt y el ánodo es un cilindro de Mg. ^b Determinado en base al producto aislado por cromatografía en columna. ^c 1 mA cm⁻². ^d El aldehído se adicionó al final de la electrólisis. ^e Estimada por integración de áreas en RMN-H¹ del producto crudo.

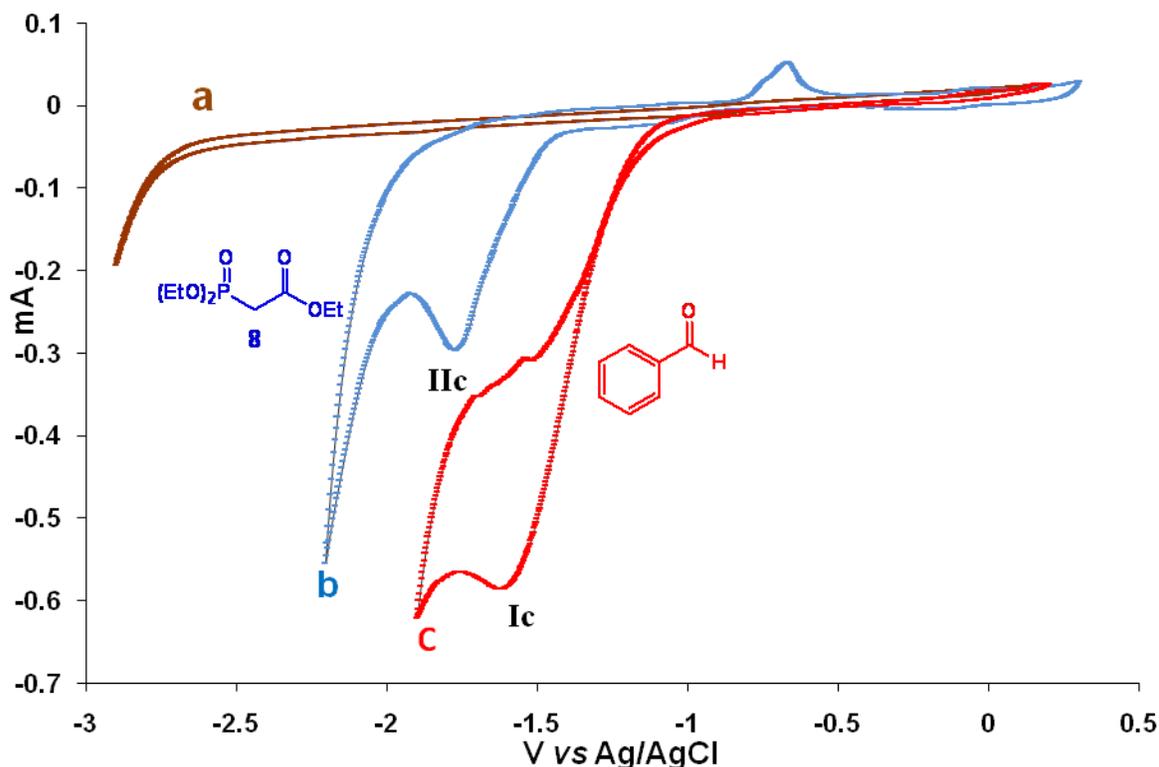


Figura 5.4. a) Voltamperometría cíclica de Et_4NBF_4 0.1M en DMF. Electrodo de trabajo: carbón vidriado (3mm de diámetro), Electrodo auxiliar: Pt, Electrodo de referencia: Ag/AgCl. Velocidad de barrido 50 mVs^{-1} . (b) con **8** (4 mM), saturado con MgSO_4 y 4-clorobutanal (12 mM). (c) benzaldehído (12 mM).

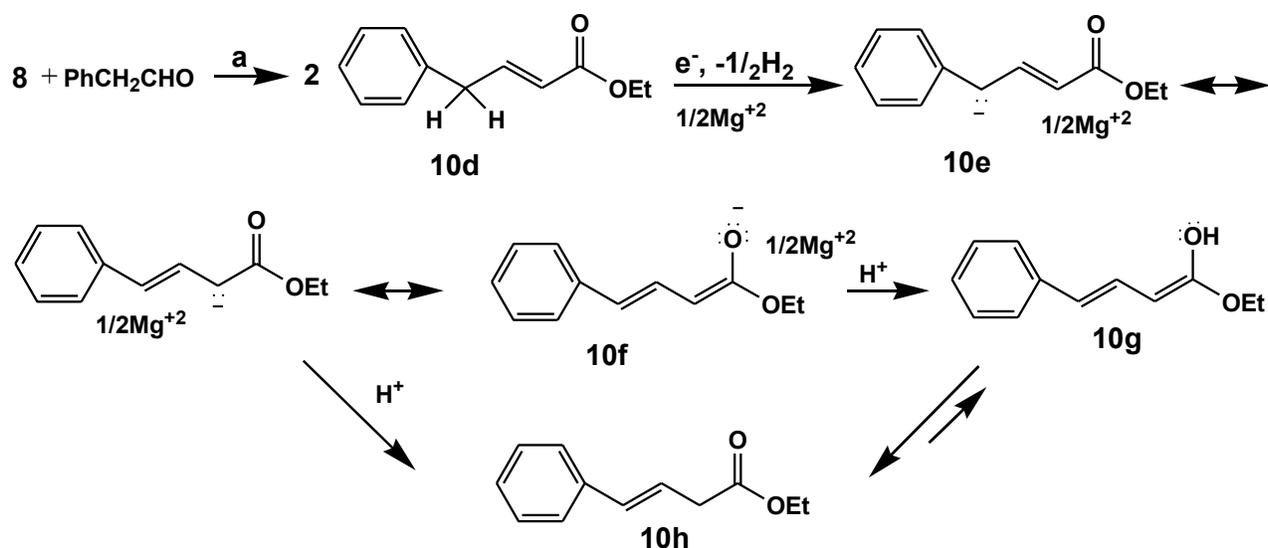
La figura 5.4.c muestra el V.C. de benzaldehído 12 mM empleando las mismas condiciones experimentales de la figura 5.2. El benzaldehído mostró un pico de reducción irreversible con un $E_{\text{pic}} = -1.57 \text{ V}$ ($I_{\text{pic}} = 0.57 \text{ mA}$) debido a la reacción de dimerización característica de los aldehídos aromáticos, de acuerdo a lo informado en la literatura.^{xlvi} El potencial de reducción del compuesto **8** aun en presencia de MgSO_4 (figura 5.4b.) es mas negativo ($E_{\text{pic}} = -1.75 \text{ V}$) que el correspondiente al benzaldehído, lo cual explica el hecho de que la versión electroquímica de la reacción de Horner-Emmons no dio los resultados esperados.

En experimentos con acetonitrilo como disolvente y aluminio como ánodo de sacrificio no procedió la reacción, lo cual es congruente con las condiciones experimentales reportadas para el uso de esta metodología.^{xli}

Los últimos dos experimentos, mostrados en la tabla 5.3, presentan la reactividad de un producto que lleva una función sensible a las bases. El sustrato de partida fue feniletanal **4c**, el cuál contiene protones bencílicos con carácter ácido. Cuando **4c** se electrolizó en condiciones experimentales de mayor rendimiento, se observó el desprendimiento de hidrógeno sobre la superficie del cátodo, pero un color rojo no usual también se detectó. Después de trabajar la reacción y debido a la polaridad similar de los productos de reacción, se obtuvo una mezcla de isómeros **10d** y **10e** en bajo rendimiento (25%) (tabla 5.3, exp. 10). La relación de la mezcla **10d** y **10e** fue de 8/92 respectivamente y se determinó por RMN- H^1 δ : **10d**, 2.72 (dd, 2H, $PhCH_2CH=CH$, $J_1=5.8$ y $J_2=1.5$ Hz); **10e**, 3.24 (dd, 2H, $CH=CHCH_2CO$, $J_1=7.05$, $J_2=1.2$ Hz). La posible explicación de este cambio se indica en el esquema 5.4.

El producto normal de la reacción **10d** se genera por la ruta electroquímica en forma directa. Los protones ácidos de **10d** se pueden reducir fácilmente ya que el anión generado **10e** es muy estable por tener estructuras resonantes con los enlaces del benceno, alqueno y el grupo carbonilo. Estas estructuras resonantes pueden ser la causa del color rojo presente en la disolución durante la electrólisis y también pueden ser estabilizadas por las sales de magnesio electrogenerado en el ánodo. Esta propuesta se justifica por la pérdida del color rojo cuando al final de la electrólisis se adiciona una disolución saturada de cloruro de amonio. Ciertos carbaniones altamente conjugados presentan un color rojo, entre éstos se encuentran los iluros formados en la reacción de Wittig^{xlvii} y el anión tritilo,^{xlviii} el cual se ha utilizado como una base fuerte.

El enol **10g** se puede tautomerizar a la forma ceto para dar el producto mayoritario (**10h**). El predominio de **10h** sobre **10d** se puede explicar suponiendo que el doble enlace alifático en **10h** está más estabilizado por conjugación con los tres dobles enlaces aromáticos que el doble enlace alifático en **10d** conjugado con un doble enlace del carbonilo. La reducción de **10d** compite con la reducción de fosfonoacetato de trietilo. Con el objeto de incrementar el rendimiento, se llevó a cabo una nueva reacción electroquímica adicionando el doble de carga (2F); sin embargo el rendimiento del producto aislado sólo se incrementó a un 38% (tabla 5.3, exp. 11)



Esquema 5.4. Mecanismo propuesto para la formación de **10h** cuando se electroliza fosfonoacetato de trietilo **8** en presencia de feniletanal. (a) Cátodo: Pt, $+1e^-$, $-\text{H}_2$, 1F , 2 mAcm^{-2} , Et_4NBF_4 0.03 M , DMF, cilindro de Mg como ánodo de sacrificio en celda no dividida.

5.4 Conclusiones

La versión electroquímica para la reacción de Horner-Emmons en celda no dividida con Mg como ánodo de sacrificio se reporta por primera vez en este trabajo. Por tal motivo esta reacción fue publicada en *Electrochemistry Communications*.

Este proceso tiene varias ventajas respecto a una electrosíntesis en celda dividida:

- La incorporación de ánodos de sacrificio evita utilizar membranas separadoras y grandes cantidades de electrolito soporte, disminuyendo de esta manera la diferencia de potencial entre los electrodos dentro de la celda.
- La adición de cantidades menores de electrolito soporte en relación a la especie electroactiva (debido a que el Mg^{+2} se genera *in situ*) hace que este tipo de sistemas sean más atractivos que el empleo de celdas divididas.
- Por el sólo hecho de introducir al Mg como ánodo de sacrificio, se generan las condiciones anhidras necesarias para este tipo de reacciones, ya que las trazas de agua reaccionan con el Mg.
- Al no utilizar una base para generar al carbanión del fosfonoacetato de trietilo, podría aplicarse en la síntesis de productos naturales con cierta sensibilidad a medios alcalinos.

Esta reacción no procede si se utilizan aldehídos que se reducen a potenciales menos negativos que el fosfonoacetato de trietilo y el rendimiento es bajo si el producto final es más electroactivo que el fosfonoacetato de trietilo. Además, no se lleva a cabo cuando se utiliza aluminio como ánodo de sacrificio y acetonitrilo como disolvente.

La reacción de Horner-Emmons para obtener 6-cloro-(2E)-hexenoato de etilo **10** se llevó a cabo con mejores rendimiento por el proceso electroquímico utilizando Mg como ánodo de sacrificio (84%) que por el método convencional (81%), el cuál hace uso de hidruro de sodio como base.

El uso de sustancias muy reactivas, como el hidruro de sodio, es muy peligroso, ya sea por su transporte, almacenamiento y uso. Además, a medida que se utiliza el resto gradualmente se descompone.

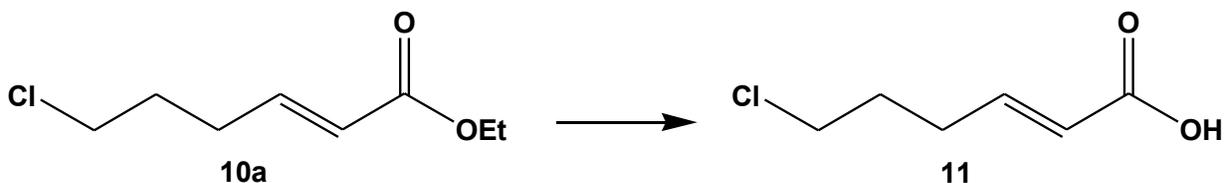
Este tipo de inconvenientes no existieron cuando se utilizó la metodología electroquímica, ya que el anión del fosfonoacetato de trietilo se preparó *in situ*. El proceso electroquímico permite obtener el intermediario en el lugar de trabajo, al momento, en la cantidad que se requiera y se evita su manipulación.

La versión electroquímica de la reacción de Horner-Emmons es mucho mejor que el proceso convencional cuando se comparan en función de los postulados de química verde.

6. OBTENCIÓN DE N- ISOBUTILAMIDAS A PARTIR DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

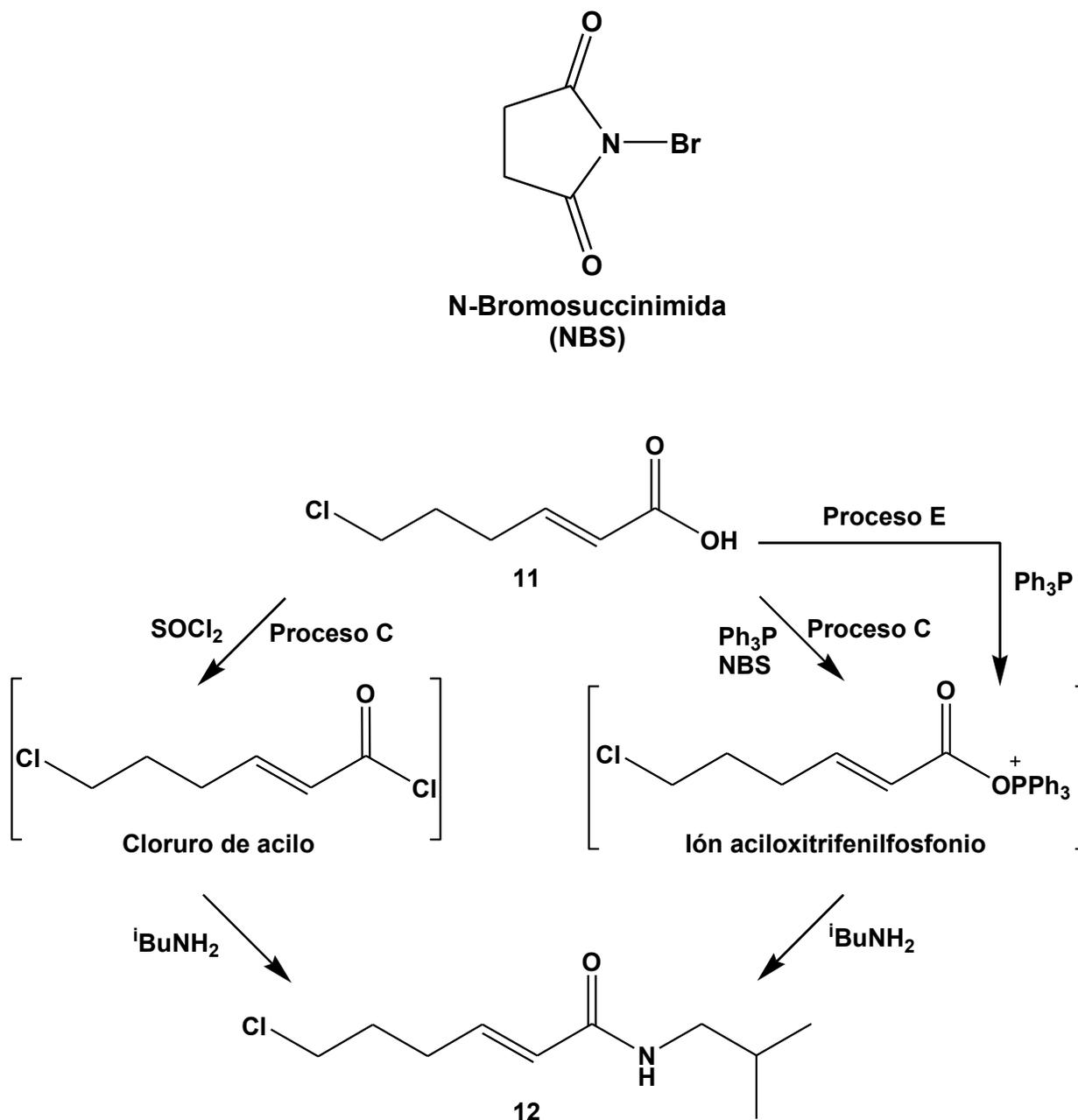
6.1 Introducción

En el anterior se describió la obtención convencional y electroquímica de ésteres α, β -insaturados por medio de la reacción de Horner-Emmons. Uno de estos ésteres, el 6-cloro-(2E)-hexenoato de etilo **10a**, es el intermediario que forma parte de la secuencia sintética global del compuesto objetivo **2**, esquema 1.2. En este esquema se muestra que el éster **10a** se convierte a la N-isobutilamida correspondiente vía el respectivo ácido carboxílico **11**. Tradicionalmente, las amidas se han obtenido a partir de derivados de ácidos carboxílicos, los cuales deben tener buenos grupos salientes en su grupo carbonilo. Por tal motivo, el éster **10a** se debe transformar primero al ácido **11**, posteriormente formar un derivado con un buen grupo saliente en su carbonilo y finalmente adicionar la N-isobutilamina para obtener la amida correspondiente **12**. El ácido **11** se obtuvo por medio de una saponificación y posterior neutralización:



Este ácido se transformó en cloruro de acilo y en el ión aciloxitriphenilfosfonio como derivados que tienen buenos grupos salientes en su carbonilo. La adición o presencia de N-isobutilamina genera la amida **12**, esquema 6.1.

En este capítulo se describen los resultados obtenidos para la síntesis del ácido **11** y de la amida **12**; ésta última se obtuvo vía el cloruro de acilo y vía el ión aciloxitriphenilfosfonio, esquema 6.1. No obstante, se comparó únicamente la generación de este ión por ruta convencional (C) y por ruta electroquímica (Q), ya que no está descrita la obtención de cloruros de acilo a partir de ácidos carboxílicos por ruta electroquímica. Por ruta C, el ión aciloxitriphenilfosfonio se generó con Ph_3P y NBS, mientras que por ruta E, se obtuvo por medio de una oxidación anódica de Ph_3P , sin la presencia de NBS.



Esquema 6.1. Obtención de la amida **12** por ruta tradicional C y por ruta electroquímica E.

Es importante señalar que la N-isobutil 6-cloro-2E-hexenamida **12** no ha sido descrita en la literatura. Con la intención de comparar la versatilidad de los procesos E y C, se utilizaron distintos tipos de ácidos carboxílicos. Los productos obtenidos se muestran en la tabla 6.1. Desde luego, se realizaron estudios previos de VC para los ácidos carboxílicos, de tal forma que no se oxidaran a potenciales menores a la trifenilfosfina.

Tabla 6.1. N-isobutilamidas obtenidas a partir de sus ácidos carboxílicos vía el ión aciloxitriphenilfosfonio generado por los métodos C y el E.

Ácido	Producto ^a

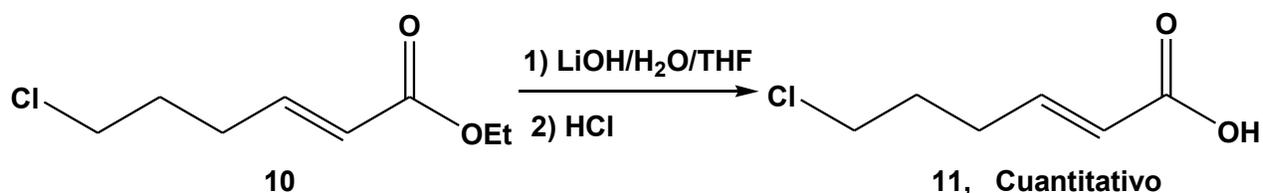
^a Productos aislados por cromatografía en columna

Cuando se utilizó ácido bencílico se obtuvo la benzofenona y no la amida correspondiente, ver el último renglón de la tabla 6.1. Esto ocurrió tanto por el método C como por el E. Con este resultado se concluye que se ha preparado una nueva reacción: descarboxilación de un α -hidroxiácido vía el ión aciloxitriphenilfosfonio. En este capítulo también se compara el proceso C respecto al E en cuanto al rendimiento y la sustentabilidad de acuerdo a los principios de la química verde.

6.2 Obtención del ácido 6-cloro-(2E) hexenóico, 11

De acuerdo a la estrategia planteada en la introducción general, el grupo funcional amida se puede obtener a partir del ácido carboxílico correspondiente. Por tal motivo, el éster **10** debe transformarse en el ácido carboxílico **11**. Esta reacción es simple por el método tradicional, por lo que no se presenta su versión electroquímica.

El éster **10** se saponificó con LiOH/THF y después se neutralizó para generar el respectivo ácido con rendimiento cuantitativo:^{xlix}



El ácido fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas usuales. El análisis de los espectros se explica en la tabla 6.2.

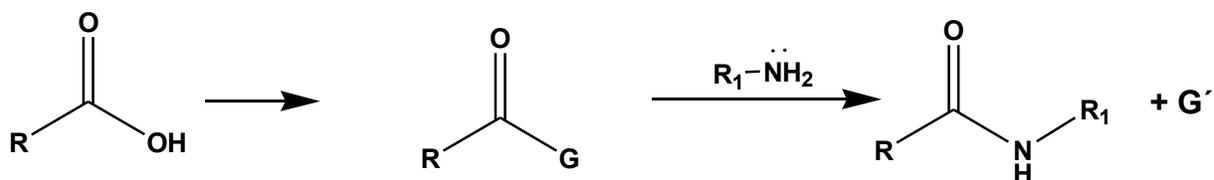
Tabla 6.2 Asignación de señales espectroscópicas del ácido 6-cloro-2(E)-hexenóico, 11.

ESPECTRO	ASIGNACIÓN DE SEÑALES
UV	$\lambda_{\text{máx}} = 207 \text{ nm}$; Absorción del carbonilo conjugado con doble enlace
IR (cm^{-1})	3000, ancha; 1697, C=O; 1654, C=C
RMN- ^1H δ : ppm J (Hz)	
RMN- ^{13}C δ (ppm)	
EM m/z (int. rel.)	

6.3 Antecedentes

6.3.1 Método Químico

Los ácidos carboxílicos se pueden convertir a las amidas correspondientes por una gran variedad de métodos. Los trabajos más recientes en esta área incluyen la activación del ácido carboxílico hacia el ataque nucleofílico transformando al ácido en algún otro grupo funcional como, anhídrido, cloruro de ácido o por el acoplamiento *in situ* de agentes tales como dicitclohexilcarbodiimida,ⁱ reactivo de Lawesson,ⁱⁱ $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ ⁱⁱⁱ, entre otros.



En este trabajo fueron seleccionadas dos rutas de síntesis homogénea para la obtención de la amida a partir del ácido correspondiente; por un lado, vía el cloruro de ácido y por otro lado, vía el ión aciloxitriphenilfosfonio.

6.3.2 Método Electroquímico

Los compuestos organofosforados juegan un papel importante en la química orgánica sintética. Sus reacciones se pueden dividir en tres categorías: desoxigenación y desulfurización^{liii}, olefinación^{liv} y transformaciones moleculares vía la formación de sales de fosfonio.^{lv}

Desde el punto de vista electroquímico, la última reacción presenta el mayor reto. Las transformaciones moleculares, tales como las reacciones de sustitución del oxhidrilo a partir de alcoholes y condensación de ácidos carboxílicos con alcoholes o aminas, son inducidas por la oxidación de compuestos de fósforo, a partir del estado trivalente al pentavalente vía sales de fosfonio en presencia de compuestos tales como halógenos, tetracloruro de carbono, disulfuros, y azidocarboxilatos. Esos aditivos actúan como reactivos oxidantes, los cuales son reducidos por compuestos de fósforo trivalente. De esta manera, a este proceso ocasionalmente se le llama “condensación óxido-reducción”. En base al esquema de reacción de la figura 6.1, un ánodo podría funcionar como una alternativa para aquellos reactivos oxidantes que convierten grupos funcionales vía sales de fosfonio. Un caso particular es la amidación de ácidos carboxílicos propuesta por Frøyen, figura 6.2.^{lvi}

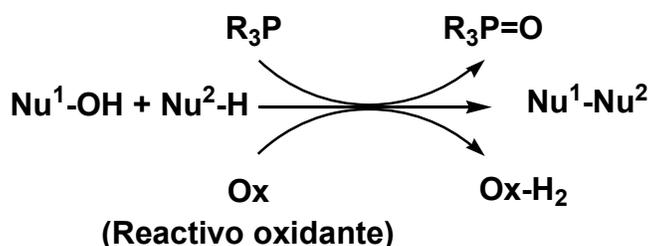


Figura 6.1 Sustitución de un grupo oxhidrilo con la ayuda de fósforo trivalente y un reactivo oxidante.

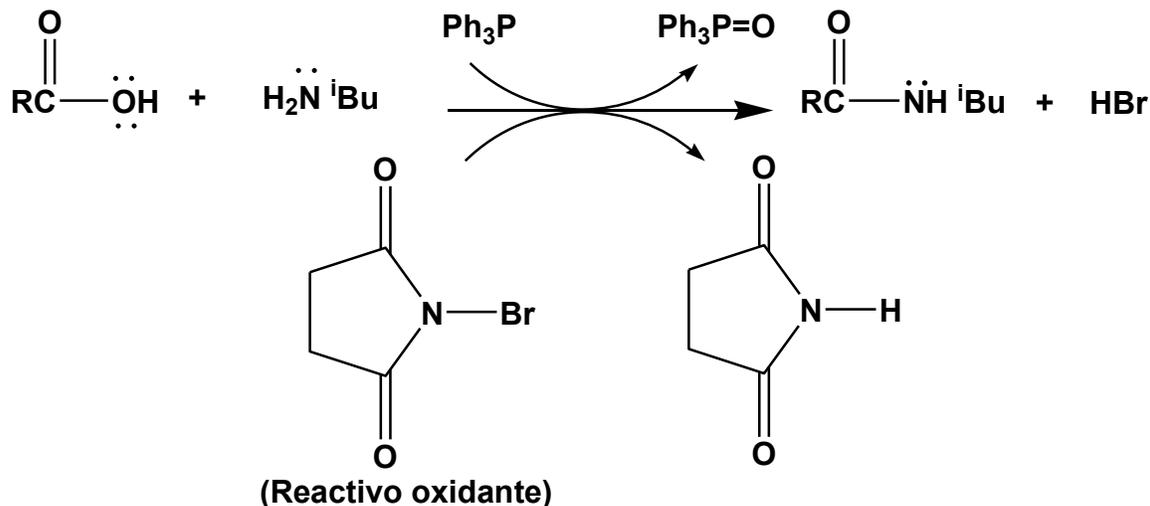
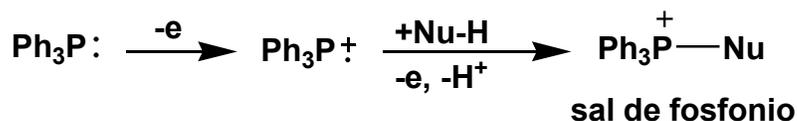


Figura 6.2 Amidación homogénea de ácidos carboxílicos en presencia de trifenilfosfina y NBS.

Las transformaciones bajo condiciones homogéneas son siempre acompañadas por la conversión de reactivos oxidantes en sus productos de reducción, algunos de los cuales se comportan como especies nucleofílicas, al ser incorporados como intermediarios o subproductos. En contraposición, la oxidación de compuestos de fósforo trivalente en el ánodo incluye solamente una reacción con la transferencia de un electrón. Todo parece indicar que la condensación óxido-reducción bajo condiciones electroquímicas no solamente parece ser más simple operacionalmente, sino también químicamente. En suma, la simplicidad química puede permitir la obtención electroquímica de sales de fosfonio por un camino de reacción totalmente diferente a las condiciones homogéneas tradicionales que se utilizan en síntesis orgánica.^{iv}

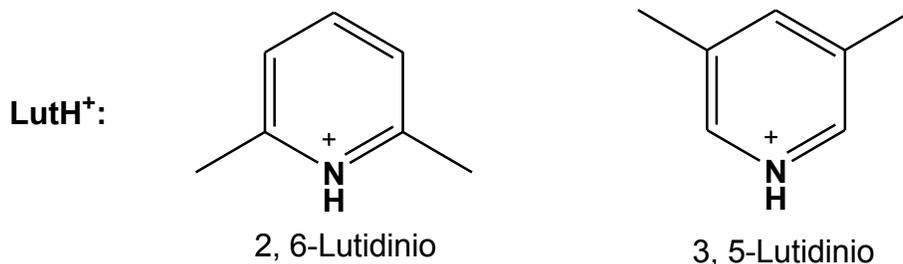
En base a esas posibilidades, desde 1970, investigadores encabezados por Maeda y Ohmori han estudiado la oxidación anódica de compuestos de fósforo trivalente como una nueva herramienta para transformaciones moleculares.^{iv} Como dato, sólo un escaso grupo de estudios han sido reportados por otros investigadores sobre la oxidación de compuestos de fósforo desde un punto de vista sintético.^{iv} En el caso particular de la Ph_3P , se sabe que ésta muestra en experimentos de VC un pico anódico en aproximadamente 1V vs SCE en ACN.^{lvii} La oxidación anódica de Ph_3P en presencia

de aminas primarias^{lviii} y compuestos aromáticos^{lix} genera sales de alquilamino y aril fosfonio, respectivamente. La formación de esas sales se inicia por el ataque de nucleófilos (Nu-H) sobre Ph_3P^+ generado por la oxidación de un electrón de Ph_3P .



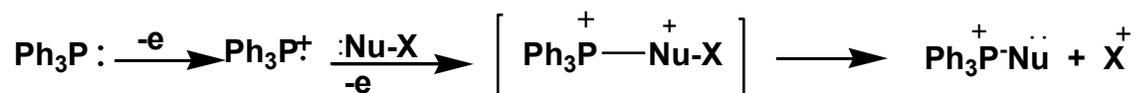
Estos resultados sugieren que la gran reactividad de Ph_3P^+ le permite reaccionar con nucleófilos tan débiles como benceno. Aunque buenos nucleófilos tales como aminas primarias, usualmente son susceptibles a oxidación anódica, el potencial de oxidación menos positivo de Ph_3P permite la formación de sales de fosfonio con aminas.

Las preparaciones no electroquímicas de la mayoría de las sales de fosfonio generalmente incluyen una secuencia multi-pasos o métodos que utilizan reactivos caros. Así, solamente la técnica electroquímica produce una inversión de la reactividad química (*Umpolung*) de la Ph_3P^- en Ph_3P^+ , proporcionando de esta manera una ruta simple y efectiva hacia la formación de sales de fosfonio. En general, la preparación electroquímica de estas sales es un proceso de oxidación de dos electrones. Las reacciones electroquímicas generalmente se completan pasando 2 faradays/mol de electricidad sobre R_3P . Excepto para algunos casos, el CH_2Cl_2 es el disolvente utilizado para la formación de las sales de fosfonio. La electrólisis se efectúa a corriente constante en una celda no dividida, lo cuál es importante desde el punto de vista práctico. La clave para efectuar la electrólisis en una celda no dividida es utilizar sales de 2,6- y 3,5-lutidinas ($\text{LutH}^+ \text{Y}^-$; $\text{Y} = \text{ClO}_4^-$ o BF_4^-) como electrolito soporte.



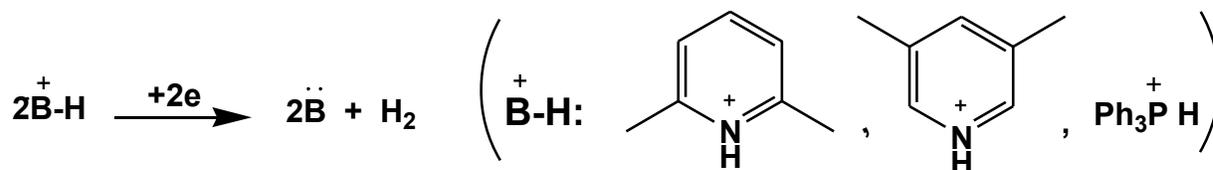
El electrolito al reducirse previene que las sales de fosfonio se reduzcan en el cátodo, figura 6.3. La reducción catódica de $\text{LutH}^+ \text{Y}^-$ genera lutidina. Esta base captura los X^+ liberados de Nu-X en la formación de las sales de fosfonio, de esta manera se acelera el proceso anódico. En la electrólisis con celda no dividida se producen 2 eq de la base contra una de X^+ . Se debe de evitar un exceso de base cuando las sales de fosfonio sean susceptibles a una descomposición catalizada con base.

Proceso anódico:



(X= Grupo labil: H, SiMe_3 , Ac.)

Proceso catódico:



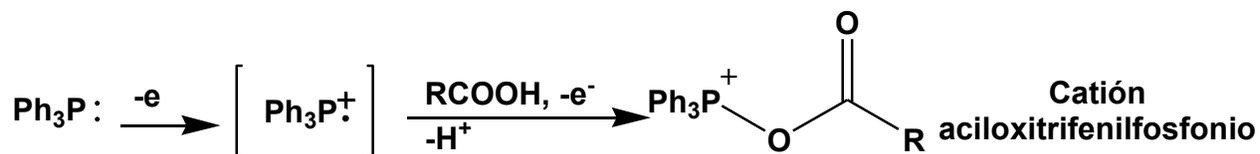
Reacción global:



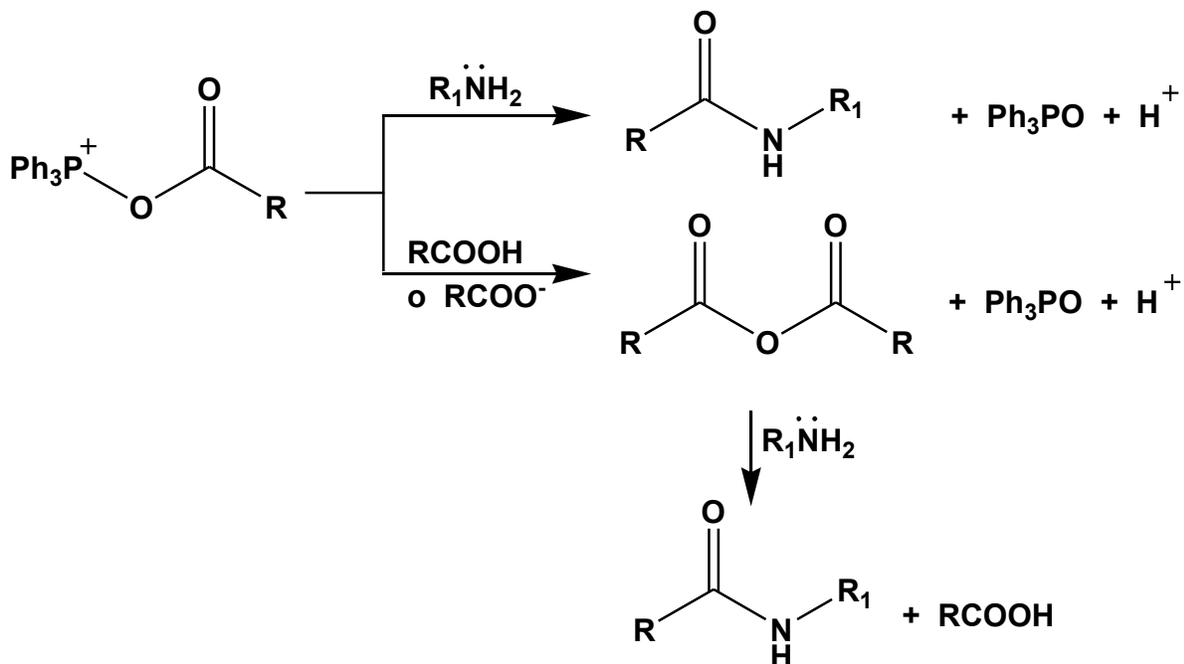
Figura 6.3 Mecanismo electroquímico global para la generación de sales de trifenilfosfonio.

Bajo las condiciones experimentales anteriores, se ha reportado la generación electroquímica de amidas a partir de ácidos carboxílicos por medio de una oxidación anódica de trifenilfosfina generando iones aciloxitriphenilfosfonio como intermediarios reactivos. El mecanismo propuesto se indica en la figura 6.4.^{lx}

Proceso anódico:



En disolución:



Proceso catódico:



Figura 6.4 Mecanismo propuesto para la electrosíntesis de amidas a partir de ácidos carboxílicos vía el ión aciloxitriphenilfosfonio.^{lx}

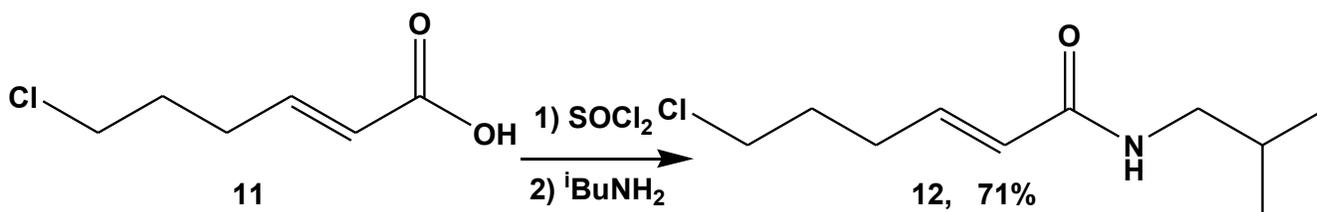
6.4 Resultados y discusión

6.4.1 Método Químico

Síntesis de N-isobutil-6-cloro-(2E)-hexenamida (12) vía el cloruro de ácido.

Para la generación del cloruro de ácido se utilizó cloruro de tionilo. Este reactivo es muy inestable y tóxico. En esta reacción se necesitan condiciones drásticas (reflujo) para generar el cloruro de ácido como intermediario.^{xlix}

La adición posterior *in situ* de isobutilamina produce N-isobutil-6-cloro-(2E)-hexenamida con un rendimiento del 71%:



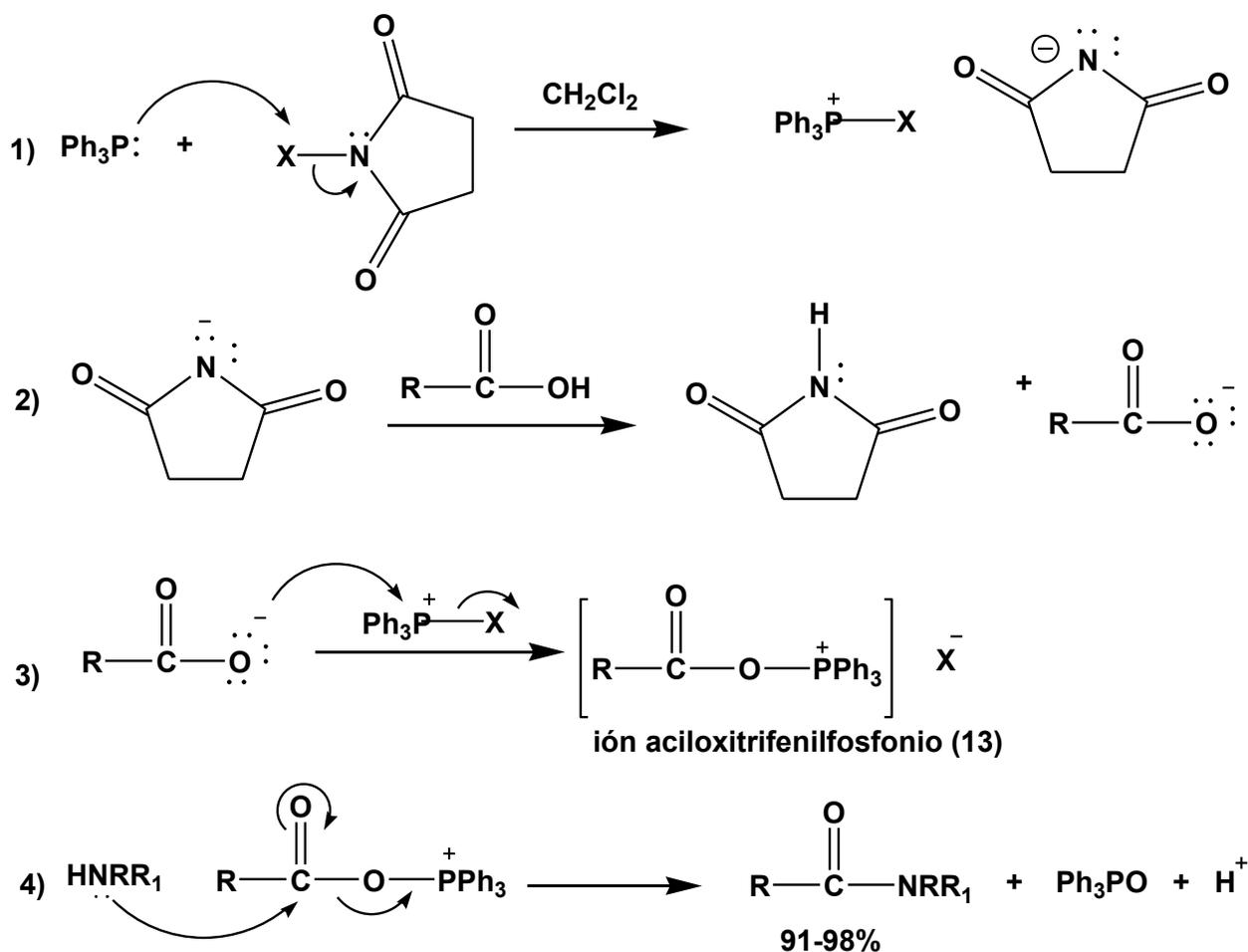
El producto fue identificado por espectroscopia de UV, IR, H¹-RMN, C¹³-RMN y EM. La tabla 6.3 muestra los resultados obtenidos y la asignación que se hizo a cada una de las señales de IR y de resonancia magnética nuclear.

Tabla.6.3 Asignación de señales espectroscópicas de la amida N-isobutil-6-cloro-(2E)-hexenamida, **12**.

ESPECTRO	ASIGNACIÓN DE SEÑALES
UV	$\lambda_{\text{máx.}} = 210.4 \text{ nm}$; Absorción del carbonilo conjugado con doble enlace
IR (KBr)(cm^{-1})	3297, NH; 1668, C=C; 1625, C=O
RMN- H^1 δ :ppm J (Hz)	
RMN- C^{13} δ (ppm)	
EM m/z (int. Rel.)	

Síntesis de N-isobutil-6-cloro-(2E)-hexenamida vía el ión aciloxitriphenilfosfonio (13)

Existe un método relativamente reciente desarrollado por Frøyen, en el que se convierten ácidos carboxílicos en amidas vía el ión aciloxitriphenilfosfonio **13**.^{lvi} El mecanismo propuesto se muestra en la figura 6.5.



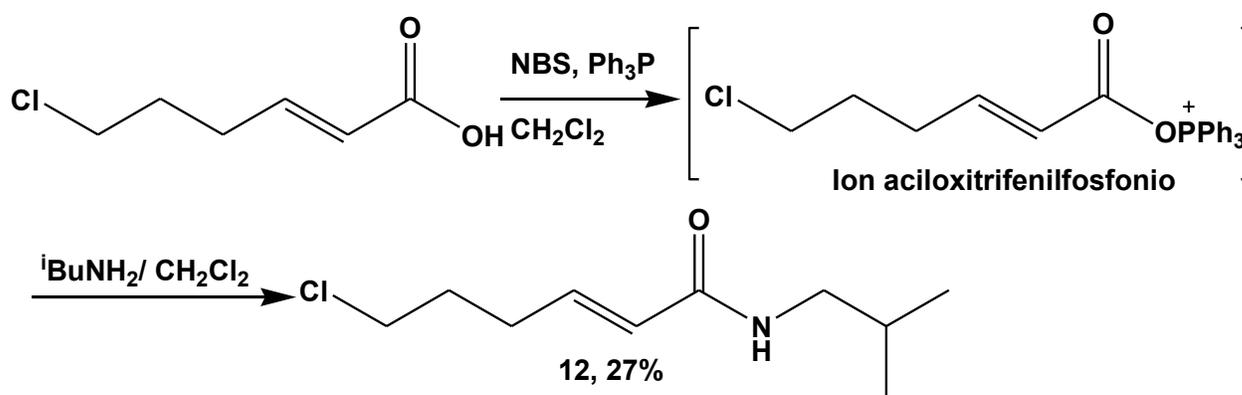
$\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$

Figura 6.5 Mecanismo propuesto para la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos vía el ión aciloxitriphenilfosfonio.^{lvi}

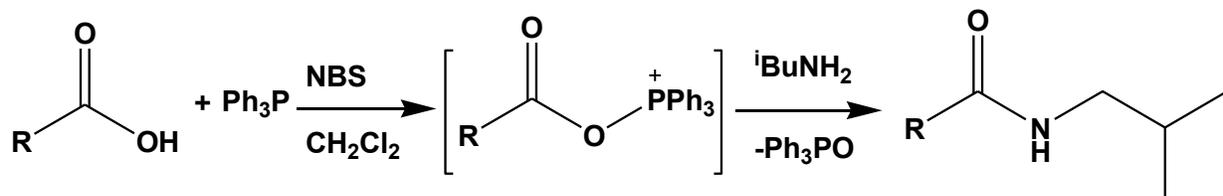
De acuerdo a este investigador, se obtienen rendimientos cuantitativos en poco tiempo (5 min.) y en condiciones suaves (0°C) cuando se utilizan aminas primarias y secundarias. La reacción parece útil en sustratos sensibles.^{lxi} Cuando Frøyen examinó el alcance de esta transformación aplicando una gran variedad de aminas y ácidos

carboxílicos concluyó que la reacción es general. De esta manera, el método puede usarse con ácidos carboxílicos que contienen grupos aromáticos con sustituyentes electrodonadores, así como dienos conjugados y alquenos (*E* y *Z*).

La metodología consiste en mezclar cloruro de metileno, trifenilfosfina, y el ácido a 0°C. Posteriormente se adiciona gradualmente la NBS o N-clorosuccinimida (NCS). Al final se adicionan dos equivalentes de amina, una para que reaccione con el ión aciloxotrifenilfosfonio y la otra para neutralizar el ácido formado. La reacción es quimioselectiva ya que se forma la amida a partir de amino fenoles a -25°C. Utilizando las condiciones experimentales reportadas por Frøyen, se llevó a cabo la síntesis de la amida objetivo **12**, obteniendo 27 % de rendimiento.



La reacción anterior se repitió varias veces con el propósito de mejorar el rendimiento, pero los resultados fueron negativos. En la tabla 6.3 se describen los productos y sus respectivos rendimientos al utilizar distintos ácidos.

Tabla 6.4. Síntesis convencional de N-isobutilamidas vía el ión aciloxitriphenilfosfonio.

Exp.	R	Producto	Rend. (%) ^a
1	Cl(CH ₂) ₃ CH=CH-	N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida (12)	27
2	CH ₃ (CH=CH) ₂ -	N-isobutil-2,4-(E,E)-hexadienamida (13)	27
3	2-BzC ₆ H ₄ -	N-isobutil-2-benzoilbenzamida (14)	21
4	(Ph) ₂ (OH)C-	Benzofenona (15)	54 ^b

^a Producto aislado por cromatografía en columna ^b No se obtuvo la amida esperada.

A pesar de utilizar la metodología propuesta por Frøyen en la que se reportan altos rendimientos (91-99%), al menos con los ácidos seleccionados en este trabajo se obtuvieron bajos rendimientos. Cuando se utilizó ácido bencílico como sustrato no se obtuvo la N-isobutilamida correspondiente, en su lugar se obtuvo benzofenona, tabla 6.4, exp. 4. Es importante señalar que en esta última reacción se desprende un gas en el momento de adicionar la NBS a la mezcla del ácido, trifenilfosfina y cloruro de metileno. La reacción se siguió por CCF detectando óxido de trifenilfosfina. A partir de los hechos anteriores se proponen dos mecanismos para esta reacción, figura 6.6.

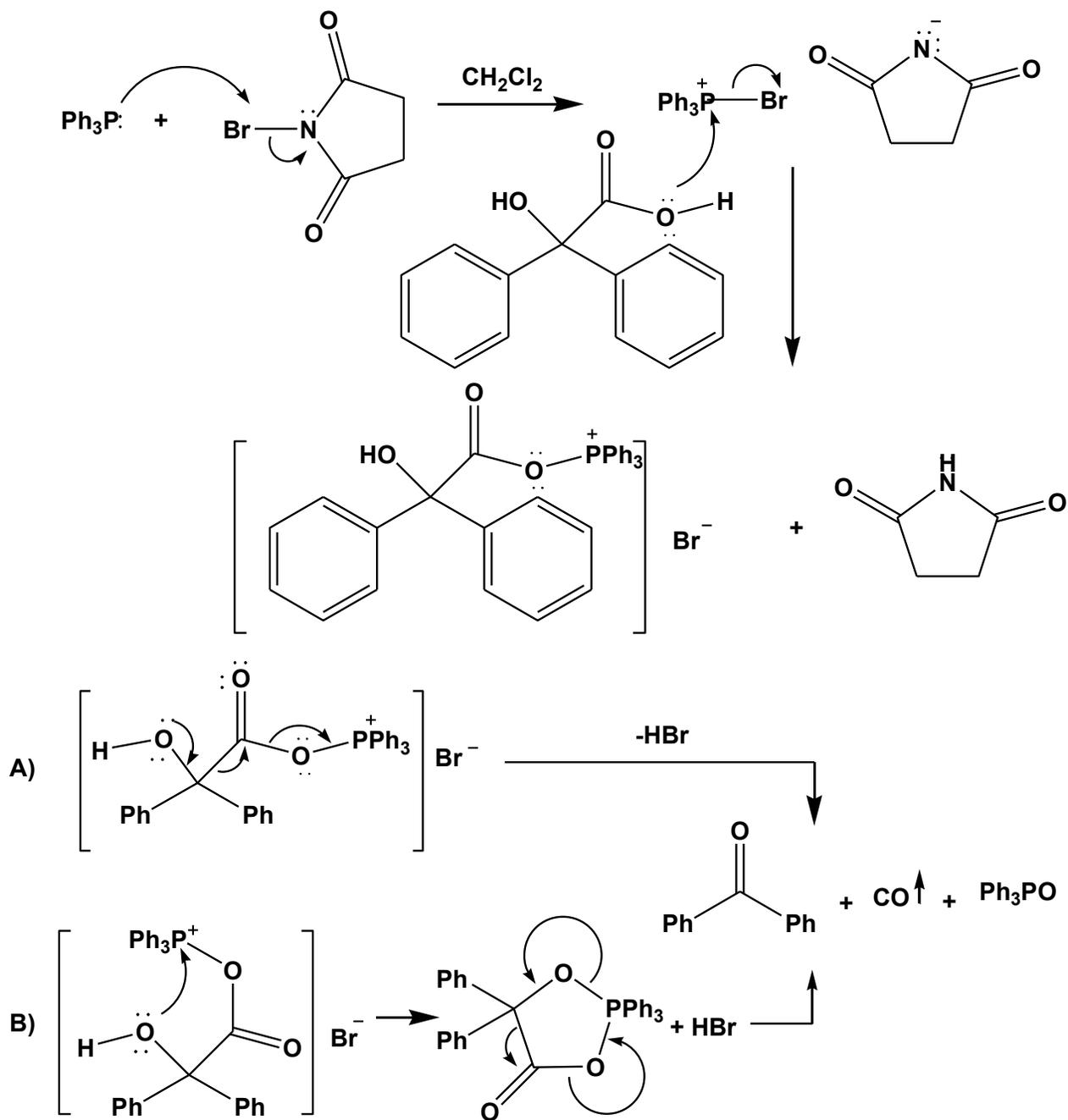


Figura 6.6. Mecanismos propuestos para la descarboxilación del ácido benílico vía el ión aciloxitriphenilfosfonio.

Posiblemente la ruta **B** es poco factible por el impedimento estérico originado por cinco grupos fenilo en el anillo de cinco miembros.

En ambos mecanismos se propone la generación de óxido de trifenilfosfina como subproducto ya que ésta se detectó por CCF.

En la figura 6.7 se resumen los rendimientos obtenidos de **12**, utilizando los dos métodos de síntesis convencional seleccionados en este trabajo.

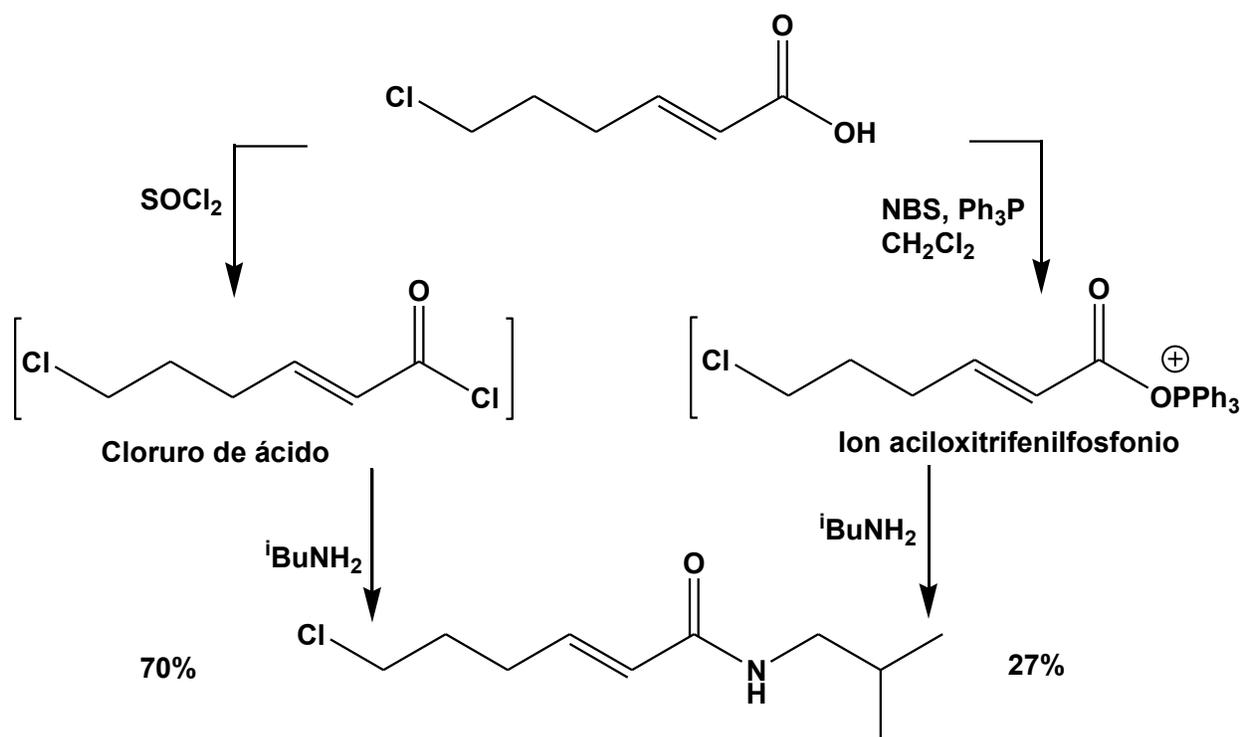


Figura 6.7 Rendimientos obtenidos de la N-isobutilamida **12** a partir del correspondiente ácido carboxílico vía el cloruro de ácido y del ión aciloxitriphenilfosfonio.

6.4.2 Método Electroquímico

Con el objeto de evaluar la factibilidad de electrosíntesis para la amida objetivo **12**, utilizando la metodología del grupo de Ohmori se realizaron estudios de VC de la trifenilfosfina y del ácido **11**.

Estudios de voltamperometría cíclica

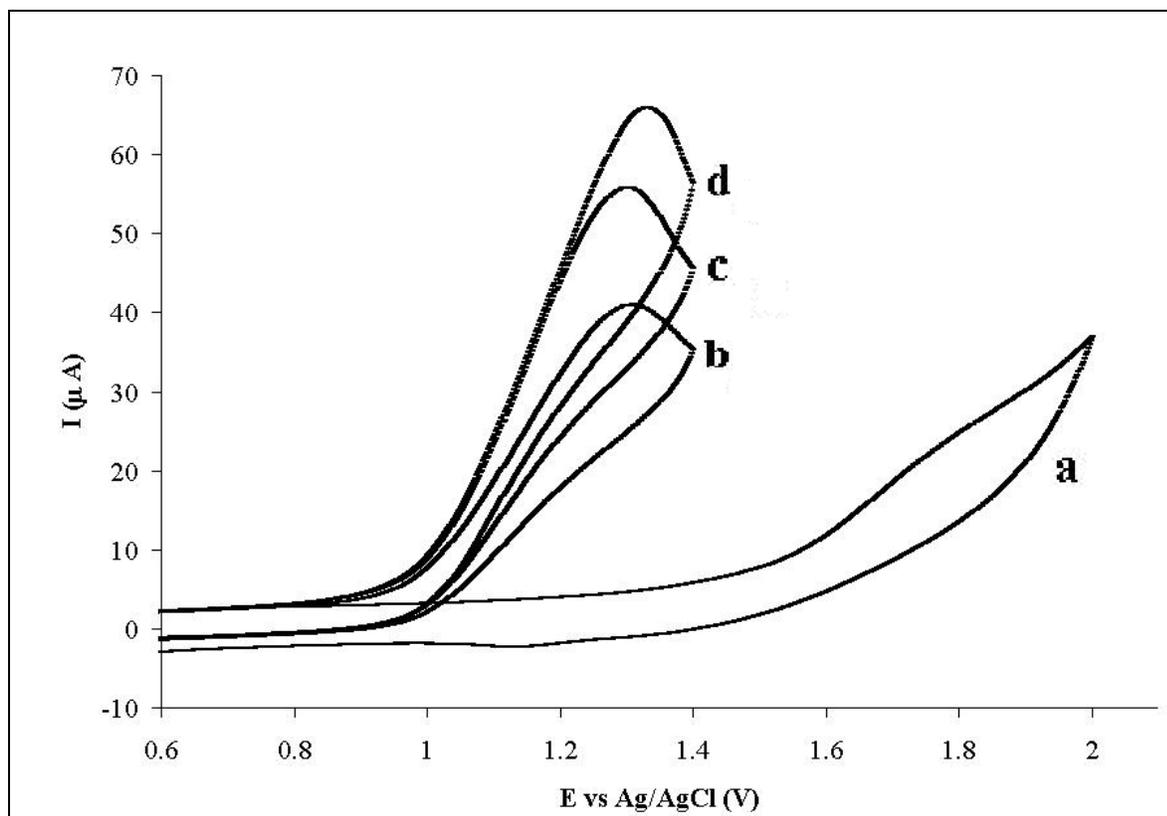
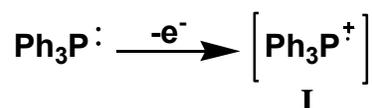


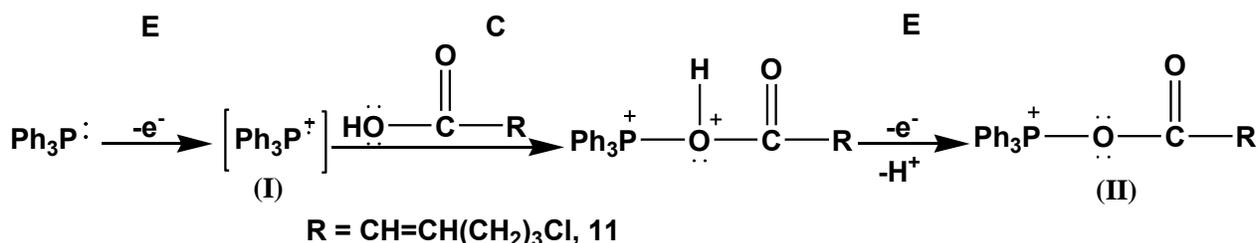
Figura 6.8. VC: (a) Electrolito soporte, LutClO_4 0.1M en CH_2Cl_2 . (b) Trifenilfosfina, 5 mM en el medio electrolítico (c) Igual que **b** + 6-cloro-2(E)-hexenoico, 5 mM. (d) Igual que **b** + 6-cloro-2(E)-hexenoico, 15 mM. Electrodo de trabajo y contra Pt. Velocidad de barrido 50 mVs^{-1}

En la figura 6.8b se presenta el VC de trifenilfosfina 5 mM disuelta en un medio electrolítico de perclorato de lutidinio 0.1M en cloruro de metileno con un electrodo de platino a una velocidad de barrido de 50 mVs^{-1} . Se utilizó LutClO_4 como electrolito soporte (figura 6.8.a) debido a que el anión ClO_4^- y la lutidina como subproducto presentan débil reactividad nucleofílica ya que nucleófilos fuertes competirían con el

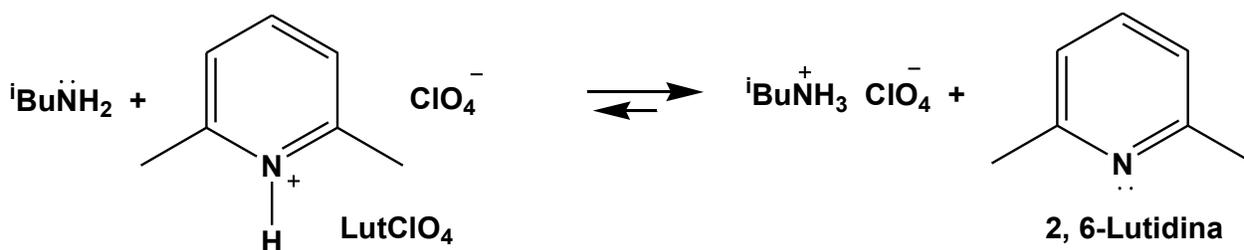
ácido carboxílico en su ataque al ión trifenilfosfonio. Bajo estas condiciones experimentales, la trifenilfosfina presenta una onda de oxidación irreversible, en un potencial de pico $E_{pa} = 1.25$ V con una corriente de pico anódico $i_{pa} = 42 \mu\text{A}$ correspondiente a la pérdida de un electrón para dar lugar al fuerte electrófilo trifenilfosfonio (I), de acuerdo a la reacción:



La VC de trifenilfosfina en presencia del ácido 6-cloro-2(E)-hexenoico 5 mM y 15 mM (figuras 6.8.c y 6.8.d) respectivamente, mostraron que sólo a esta última concentración el E_{pa} de la trifenilfosfina exhibió un corrimiento hacia potenciales positivos ($E_{pa} = 1.3$ V) en tanto que las corrientes de pico i_{pa} tuvieron valores de 55 mA y 66 mA. Estos resultados son consistentes con informes previos^{lviii} y reflejan el hecho que el proceso de oxidación de la trifenilfosfina bajo las presentes condiciones, experimenta un mecanismo ECE, en el cual hay un proceso electroquímico de pérdida de $1e^-$, seguido de un proceso químico consistente en el ataque del grupo oxhidrilo del ácido al átomo de fósforo del catión-radical trifenilfosfonio y posteriormente un segundo paso de oxidación de $1e^-$ para dar lugar a la formación del ión aciloxotrifenilfosfonio (II). El ácido carboxílico **11** no mostró algún pico de oxidación dentro de la ventana de potencial estudiada.



Cuando se llevó a cabo la VC de iso-butilamina 5 mM en el medio electrolítico, no se observó alguna onda de oxidación a valores de potencial comprendidos entre 1.3 y 1.5 V vs Ag/AgCl, en donde se ha informado ocurre la oxidación de aminas primarias.^{lxii} Esto ocurre porque el electrolito muestra una gran tendencia a la protonación de la base de acuerdo a la reacción:



El nitrógeno protonado de la iso-butilamina es electroquímicamente inactivo.

Con estos resultados se infirió la posibilidad de generar electroquímicamente al ión aciloxitriphenilfosfonio por medio de la electrólisis en *celda no dividida* de la mezcla: ácido carboxílico, trifenilfosfina e isobutilamina.

Macroelectrólisis

En la figura 6.9 se muestra el tipo de celda no dividida que se utilizó en la electrosíntesis de amidas vía el ión aciloxitriphenilfosfonio. La mayoría de las variables experimentales que se utilizaron en esta electrólisis se obtuvieron de la electrosíntesis de amidas descritas por el grupo de Ohmori,^{lx} tales como electrólisis en atmósfera de nitrógeno, diclorometano anhidro como disolvente, 2 eq. de perclorato de 2, 6-lutidinio (LutClO_4) como electrolito soporte, 2 eq. de trifenilfosfina y un eq. del ácido carboxílico. La electrólisis se realizó a corriente controlada, la densidad de corriente fue de 1.31 mA/cm^2 , se aplicaron 1.2 F/mol de Ph_3P , la transferencia de masa se realizó con agitación magnética. Con el objeto de atrapar el ión-radical $\text{Ph}_3\text{P}^{\cdot+}$ éste se generó *in situ* en la presencia del ácido carboxílico utilizando un cátodo de platino. Las variables experimentales que fueron diferentes a las descritas por Ohmori fueron: ánodo de platino, en lugar de grafito; la temperatura de reacción fue de 32°C en lugar de 40°C , ya que en la Cd de México el diclorometano inicia su ebullición a 32°C .

Los mejores rendimientos descritos por Ohmori se obtienen cuando se adicionan de 2 eq. de Ph_3P en relación a un eq. del ácido carboxílico, a pesar de que, en teoría, sólo se necesita un eq. de trifenilfosfina. El grupo de Ohmori no deja claro la razón de esto.^{lx} Una posible explicación sobre el exceso de trifenilfosfina en este tipo de electrólisis, se encuentra en un trabajo publicado por este autor en 1980.^{lxiii}

En este trabajo se propuso que la mitad de la trifenilfosfina se protona durante la electrólisis:

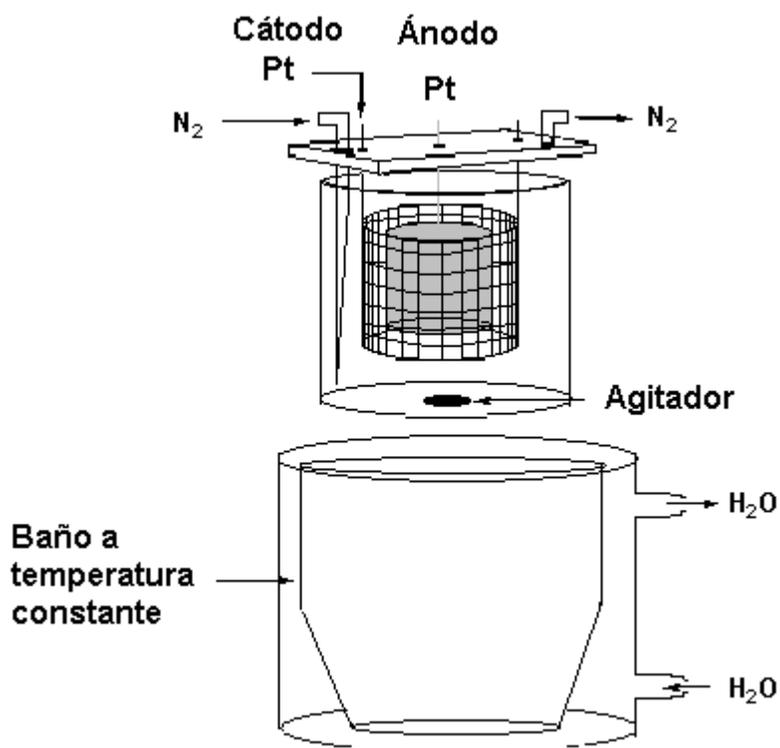
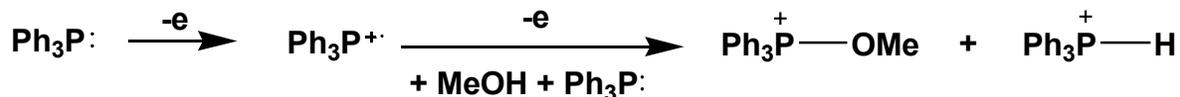
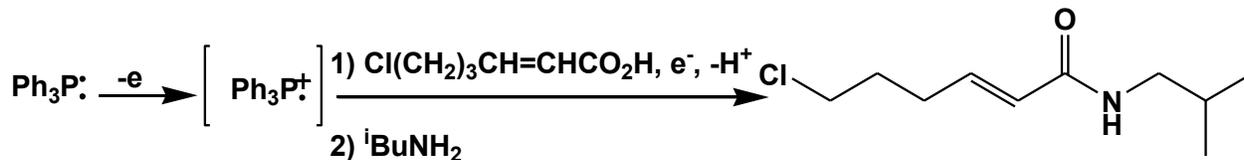


Figura 6.9. Celda no dividida para la electrosíntesis de N-isobutilamidas vía el ión aciloxitriphenilfosfonio.

Se llevaron a cabo varios experimentos para optimizar la electrosíntesis de N-isobutil 6-cloro-2E-hexenamida **12** Los resultados se muestran en la tabla 6.5.

Tabla 6.5 Amidación electroquímica del ácido 6-cloro-2E-hexenoico vía el ión aciloxitriphenilfosfonio bajo distintas condiciones experimentales.^a



Exp.	Temperatura (°C)	Densidad de corriente (mAcm ⁻²)	Adición de amina	Rendimiento (%) ^l
1	20	1.31	Inicio ^b	5.0
2	32	1.31	Inicio ^b	23.8
3	32	1.31	Final ^c	31.6
4	32	2.28	Final ^c	36.8
5	32	1.31	En tres partes ^d	67.3

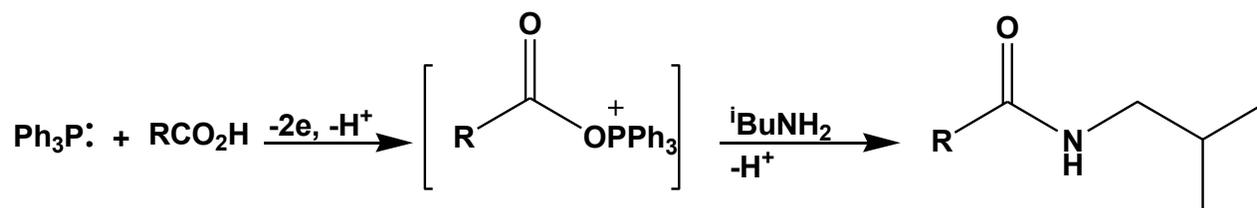
^a Electrólisis a corriente controlada. Ánodo de Pt (13.7 cm²), cátodo de Pt (24.4 cm²). 1.2 F/mol de Ph₃P. Ácido (1 mM), Ph₃P (2 mM), ⁱBuNH₂ (4 mM) electrolito soporte LutClO₄ (2 mM), CH₂Cl₂ (35 mL). ^b La amina se adicionó al inicio de la electrólisis. ^c La amina se adicionó al final de la electrólisis. ^d La amina se adicionó en tres porciones durante la electrólisis. ^l Determinado después de purificarlo por cromatografía en columna.

En la tabla anterior se observa un aumento del rendimiento a medida que la temperatura se incrementa, exp. 1 y 2. Sin embargo, a 32 °C inicia la ebullición del diclorometano en la Cd. de México, no pudiendo alcanzar los 40°C que reportó Ohmori. La forma de adicionar la amina fue muy importante, exp. 2, 3, 5. El mejor rendimiento se obtuvo cuando la amina se adicionó en tres partes durante la electrólisis. Si la amina se adiciona al principio se obtiene bajo rendimiento del producto, exp. 2. Lo anterior posiblemente se debe a la protonación o evaporación de la amina.

Las condiciones experimentales del renglón cinco de la tabla 6.5 se tomaron como base para la electrosíntesis de las N-isobutilamidas obtenidas previamente por síntesis convencional. Los rendimientos se muestran en la tabla 6.6.

Previamente se realizaron estudios de VC para todos los ácidos seleccionados con el objeto de que la amidación electroquímica fuese viable.

Tabla 6.6. Electrosíntesis de N-isobutilamidas vía el ión aciloxitriphenilfosfonio



Exp.	R	Producto	Rendimiento (%) ^a
1	Cl(CH ₂) ₃ CH=CH-	N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida (12)	67
2	CH ₃ (CH=CH) ₂ -	N-isobutil-2(E)-4(E)-hexadienamida (13)	52
3	2-BzC ₆ H ₄ -	N-isobutil-2-benzoilbenzamida (14)	33
4	(Ph) ₂ (OH)C-	Benzofenona ^b (15)	62

^a Producto aislado por cromatografía en columna ^b No se obtuvo la amida esperada.

Como se observa en la tabla 6.6, los rendimientos obtenidos para las amidas son moderados; sin embargo, son mejores que los obtenidos por síntesis convencional cuando se realizan a través del ión aciloxitriphenilfosfonio, tabla 6.4. Al igual que en la síntesis convencional, por la ruta electroquímica también se obtiene la benzofenona **15**, exp. 4. Lo anterior confirma el hecho de que ambos procesos generan el mismo intermediario reactivo, el ión aciloxitriphenilfosfonio.

La comparación de los rendimientos obtenidos por ambos métodos está resumida en la tabla 6.7. Después de una revisión bibliográfica se puede afirmar que la amida **12** no ha sido reportada en la literatura, y por otro lado, se ha llegado a una nueva reacción: la descarboxilación de un α-hidroxiácido vía el ión aciloxitriphenilfosfonio. En un trabajo subsiguiente se experimentará la versatilidad de esta nueva reacción.

Si bien es cierto que por el proceso E no se utilizó la NBS para generar el ión aciloxitriphenilfosfonio como en el método tradicional, ya que el ánodo invirtió directamente la reactividad de la trifenilfosfina, dicho proceso utilizó el doble del electrolito soporte en relación al ácido carboxílico. El uso de electrolito soporte en los procesos electroquímicos es una desventaja en relación a los procesos tradicionales cuando se compara con los postulados de química verde.

Tabla 6.7 Comparación de rendimientos obtenidos por síntesis homogénea (C) y por síntesis electroquímica (E) de N-isobutilamidas vía el ión aciloxitriphenilfosfonio.

Exp.	Ácido	Producto	Rendimiento (%) ^a	
			C	E
1			25	67
2			27	52
3			21	33
4			54	62

^a Productos aislados por cromatografía en columna

6.5 Conclusiones

Se llevó a cabo la síntesis convencional y electroquímica de N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida **12** a partir del ácido correspondiente vía el ión aciloxitriphenilfosfonio, obteniendo mejores rendimientos por la vía electroquímica.

Después de revisar la literatura se concluye que la amida **12** no ha sido previamente reportada.

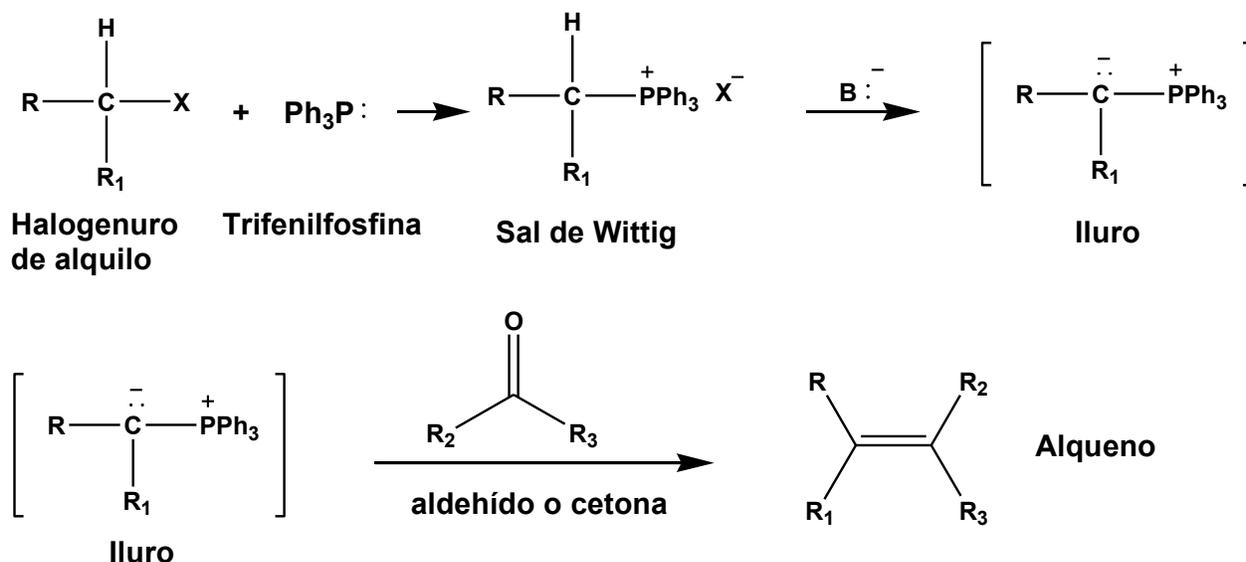
Se efectuaron tres reacciones más por ambas metodologías con ácidos que presentaban otros grupos funcionales, para establecer la versatilidad de la amidación química y electroquímica. Cuando se utilizó ácido bencílico como sustrato en ambas metodologías, no se obtuvo la amida correspondiente, sino benzofenona. Con el resultado anterior, se revisó la literatura concluyendo que se ha preparado una nueva reacción: la descarboxilación de un α -hidroxiácido vía el ión aciloxitriphenilfosfonio.

En el proceso C se utilizó NBS para generar el ión aciloxitriphenilfosfonio, en cambio por el proceso E no fue necesario. Sin embargo, en este último se adicionó el doble de electrolito soporte y de triphenilfosfina en relación al ácido carboxílico, lo cuál es un inconveniente para una química sustentable.

**7. OBTENCIÓN DE N-
ISOBUTIL (2E, 6Z)
DODECADIENAMIDA**

7.1 Introducción

En el capítulo anterior se comparó la obtención tradicional y electroquímica de N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida **12**, un intermediario en la síntesis total de N-isobutil (2E, 6Z) dodecadienamida **2**, el compuesto objetivo de esta tesis, el cuál se muestra en el esquema 1.2. En este capítulo se describe la última etapa en la síntesis del producto final **2**. Esta etapa se llevó a cabo por medio de una reacción de Wittig. En general, esta reacción se inicia utilizando un halogenuro de alquilo, el cuál reacciona con trifenilfosfina para dar la sal de Wittig; a continuación, esta sal reacciona con una base fuerte para dar el respectivo iluro. Finalmente, al iluro se le adiciona un aldehído o cetona obteniendo un alqueno, esquema 7.1. Dependiendo de las condiciones experimentales, se obtiene estereoselectivamente uno de los dos isómeros geométricos, E ó Z.



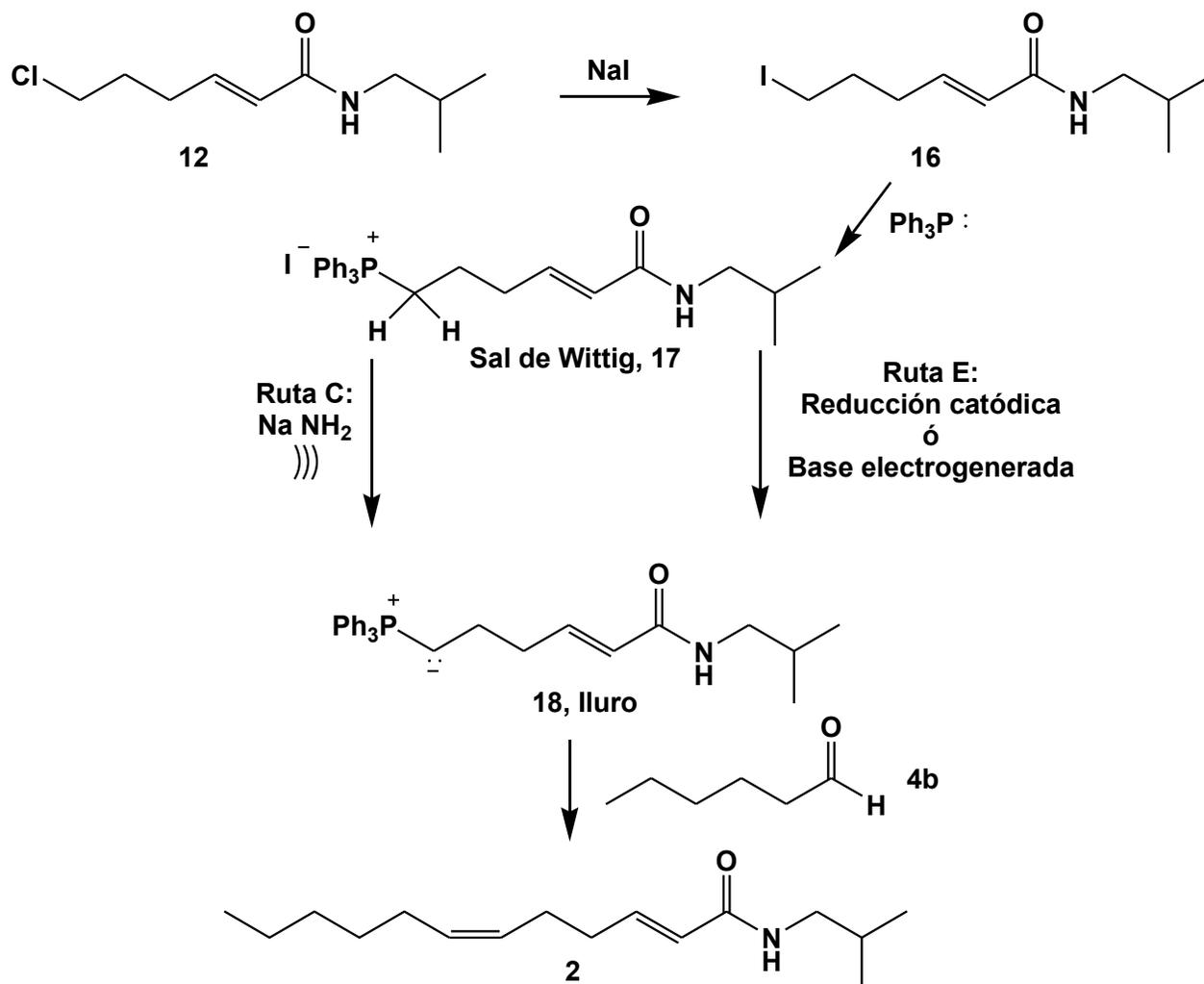
Esquema 7.1 Reacción general de Wittig.

Para llevar a cabo la reacción de Wittig, la N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida **12** se transformó en N-isobutil-6-yodo-2(E)-hexenamida **16** con el objeto de hacer más eficiente el ataque nucleofílico de la trifenilfosfina, ya que el yodo es mejor grupo saliente que el cloro. La sal de Wittig **17** se obtuvo mezclando **16** con trifenilfosfina. El intercambio de halógeno y la formación de la sal de Wittig se realizaron por química convencional, esquema 7.2.

El paso crítico de la reacción de Wittig es la formación del iluro **18**. En este capítulo se comparan los resultados obtenidos en la síntesis del iluro **18** por química convencional y por ruta electroquímica. Con el fin de sustraer el hidrógeno ácido de la sal de Wittig por química convencional se utilizó sodamida como base fuerte, generando, de esta manera, el respectivo iluro,^{lxiv} esquema 7.2. En esta reacción fue necesario agitar la mezcla con ultrasonido, ya que la agitación magnética no fue eficiente.

Por ruta electroquímica, la formación de aniones se puede conseguir por reducción catódica de compuestos que tienen hidrógenos ácidos o por medio de bases electrogeneradas. Por la metodología electroquímica, estos dos métodos fueron los que se seleccionaron con la intención de formar el iluro **18**. En el caso de la reducción catódica, se realizaron estudios de VC para la sal de Wittig **17** y de hexanal **4b**. Lo anterior fue para evaluar la viabilidad de reducir **17** en presencia de **4b** con el propósito de que el intermediario reducido de **17** fuese atrapado por **4b**. Desafortunadamente, estos resultados y una macroelectrólisis indicaron que hay una ruptura C-P en la electro-reducción de **17**, por lo que el iluro **18** no se favoreció. En el caso de la generación de aniones con bases electrogeneradas, no fue necesario realizar estudios de VC, ya que los experimentos que formarían el iluro se realizaron fuera de la celda. Es decir, se forma electroquímicamente la base y ésta se pone en contacto con la sal de Wittig **17** fuera de la celda con la intención de abstraer el protón de ésta formando el respectivo iluro, esquema 7.2.

Éste es el último paso para llegar a la dienamida **2**, cuya formación es el objetivo final de esta tesis.



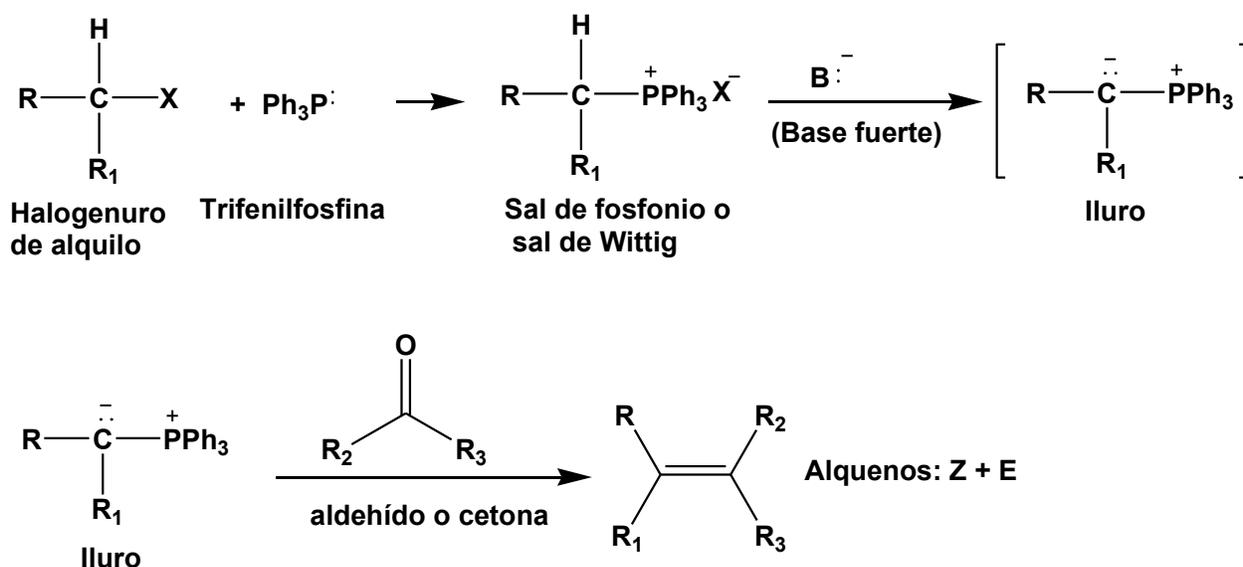
Esquema 7.2. Diseño sintético para la obtención de N-isobutil (2E, 6Z) dodecadienamida **2** por medio de una reacción de Wittig convencional y electroquímica.

7.2 Antecedentes

En la última etapa de la síntesis total del producto final **2**, esquema 1.2, está involucrada una reacción de Wittig estereoselectiva, en la cuál se debe formar un alqueno con la estereoquímica Z ya que es éste el isómero que cumple con los requerimientos configuracionales necesarios para dotar de una mayor actividad biológica a la molécula.

7.2.1 Método Químico.

En la reacción de Wittig un aldehído o cetona se trata con un iluro de fósforo, también llamado fosforano, para dar un alqueno. El iluro de fósforo usualmente se prepara por tratamiento de una sal de fosfonio con una base y a su vez la sal de fosfonio se prepara generalmente a partir de trifenilfosfina y un halogenuro de alquilo el cual debe tener al menos un hidrógeno en el carbono unido al halogeno: ^{lxv}

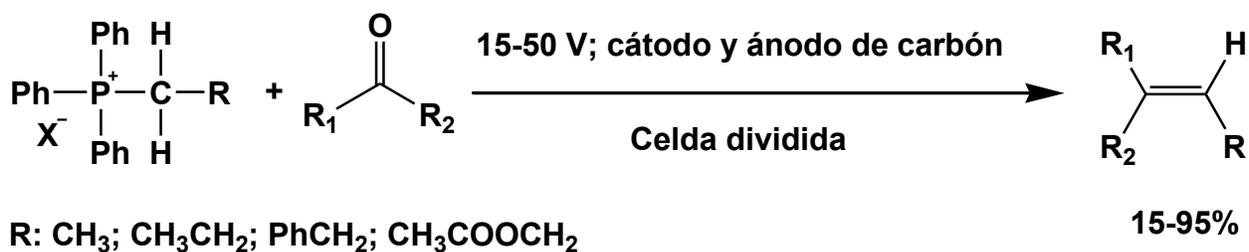


A la secuencia global de tres pasos se le conoce como reacción de Wittig, o solamente al paso final. Las sales de fosfonio se convierten a iluros por el tratamiento con una base fuerte tales como butillitio, sodamida, hidruro de sodio, entre otros. Cuando la base utilizada no contiene litio, el iluro se dice que se preparó en condiciones “libres de sales”. ^{lxvi}

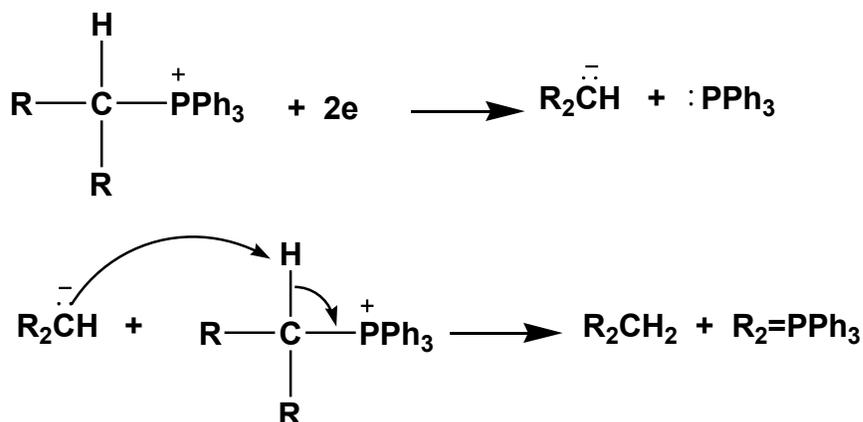
La obtención estereoselectiva del alqueno Z, que es el producto cinético, se favorece, entre otras causas por condiciones experimentales libres de sales y bajas temperaturas.

7.2.2 Método Electroquímico

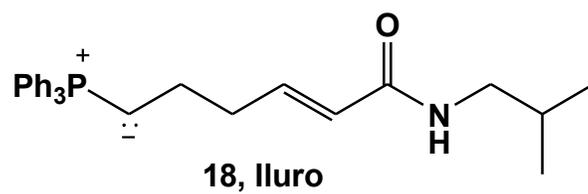
La versión electroquímica para la reacción de Wittig tiene sus orígenes en 1968, cuando el equipo de Shono llevó a cabo electrólisis de halogenuros de fosfonio en presencia de compuestos carbonilo tales como benzaldehído, butanal y ciclohexanona. Estos compuestos carbonilo se utilizaron como reactivo y disolvente; la celda se dividió con vidrio sinterizado.^{lxvii} La ventaja del proceso anterior es que no se utilizó una base para formar el iluro, ya que el cátodo funcionó como tal.



Estudios posteriores reportaron que la formación del iluro se obtiene por la ruptura reductiva correspondiente a dos electrones del fosfonio inicial cuando se utilizaron disolventes polares apróticos como ACN, DMF y HMPA.^{lxviii}



A partir de estos antecedentes se pretendió generar el iluro **18**, atraparlo con hexanal y así obtener el producto final **2**, esquema 7.2.

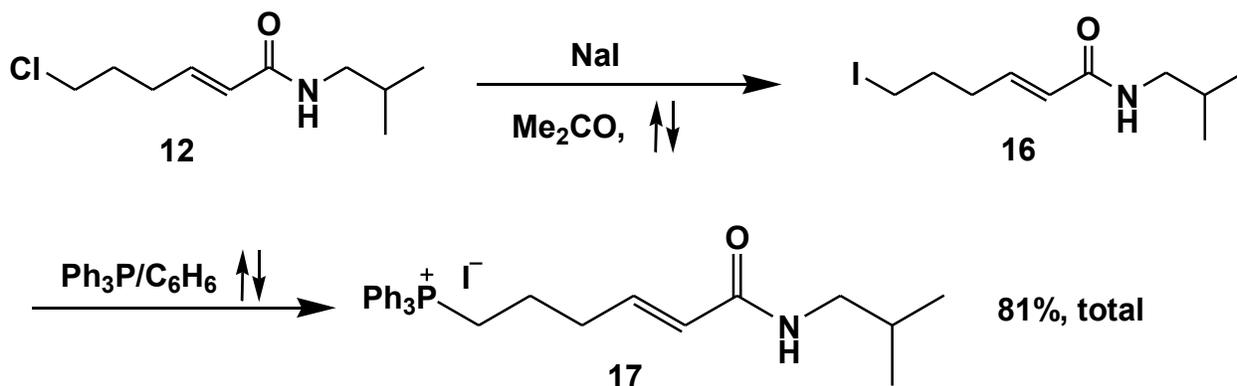


7.3 Resultados y discusión

7.3.1 Método Químico

Con la finalidad de favorecer una sustitución nucleofílica bimolecular, S_N2 con trifenilfosfina como nucleófilo sobre la amida **12**, en este trabajo se llevó a cabo una reacción de Finkelstein para sustituir cloro por yodo.^{lxix}

El producto crudo yodado **16**, obtenido de este intercambio de halógeno, se encuentra en un 94 % de pureza, el resto es materia prima (estimado por RMN- H^1). Por tal motivo no fue necesario purificarlo y se pasó directamente a la sustitución con trifenilfosfina obteniendo de esta manera la sal de Wittig **17**. El rendimiento global de las dos reacciones fue de 81%.

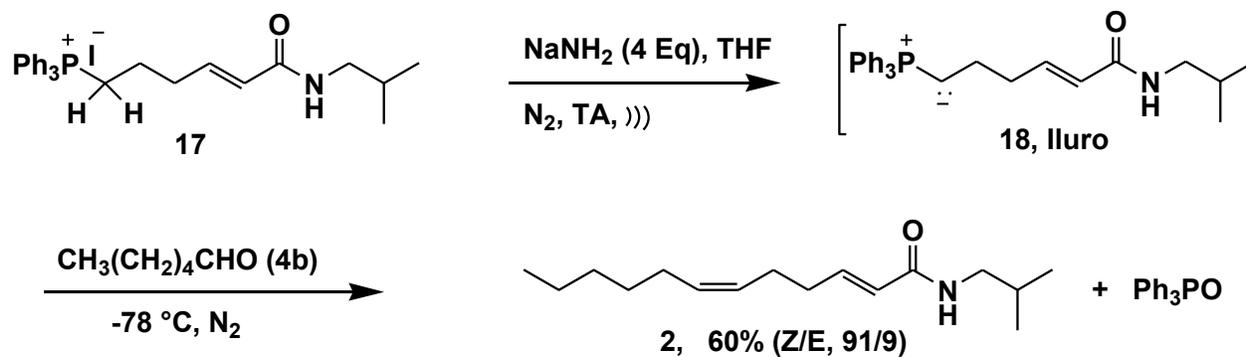


Las propiedades espectroscópicas de la sal de Wittig **17** se muestran en la tabla 8.1

Tabla 7.1. Asignación de las señales espectroscópicas de la sal de Wittig **17**.

ESPECTRO	ASIGNACIÓN DE SEÑALES
IR (cm ⁻¹)	3280, ancha, NH; 3000-3080, H-C=C; 1670, C=C; 1635, C=O
RMN-H ¹ δ: ppm J (Hz)	
RMN-C ¹³ δ (ppm)	

El producto final **2** se obtuvo por medio de una reacción de Wittig estereoselectiva, la cual se origina a bajas temperaturas y en condiciones libres de sales.^{lxiv} Para ello, el iluro **18** se generó en un tubo de ensayo agitando con ultrasonido la sal **17**, sodamida y THF. La agitación magnética no fue tan efectiva como la agitación con ultrasonido, principalmente debido a que la sodamida no era de fabricación reciente y por lo tanto estaría desactivada en cierto grado. El iluro sobrenadante de color rojo ladrillo se aisló precipitando las sales por centrifugación. La adición posterior de hexanal a baja temperatura produjo la amida de interés **2**. El rendimiento es de 60% con una relación Z/E de 91/9 respectivamente. La relación Z/E se estimó por integración de áreas en el espectro de C¹³-RMNC.

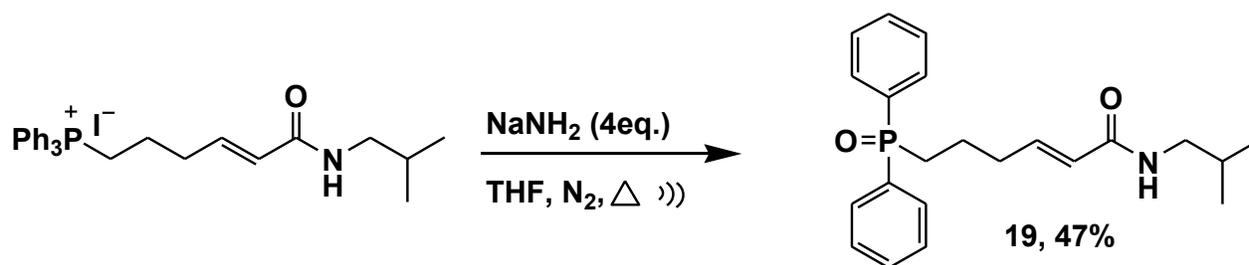


Las propiedades espectroscópicas de **2** se indican en la tabla 7.2.

Tabla 7.2. Asignación de señales espectroscópicas del producto final 2.

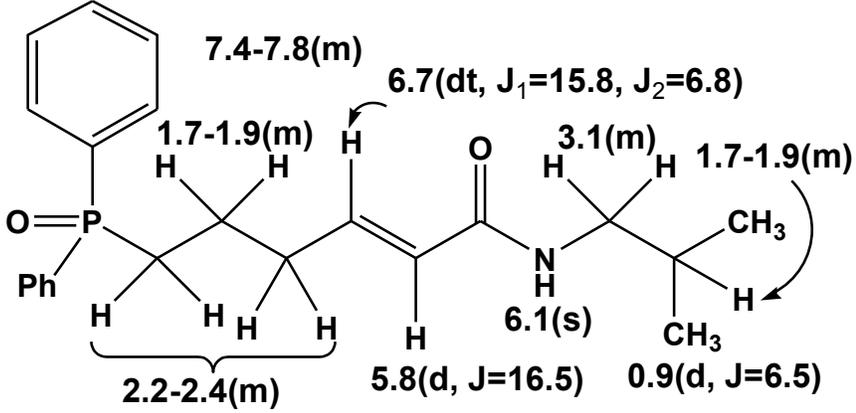
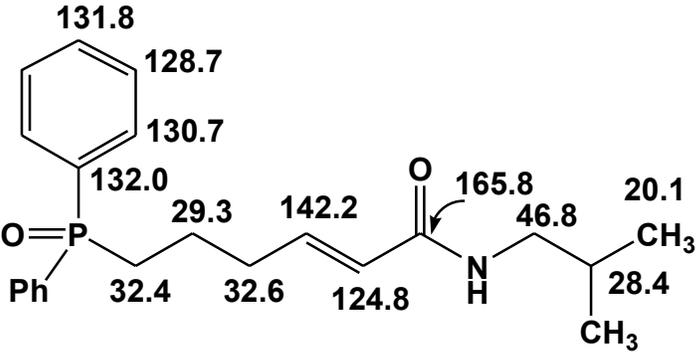
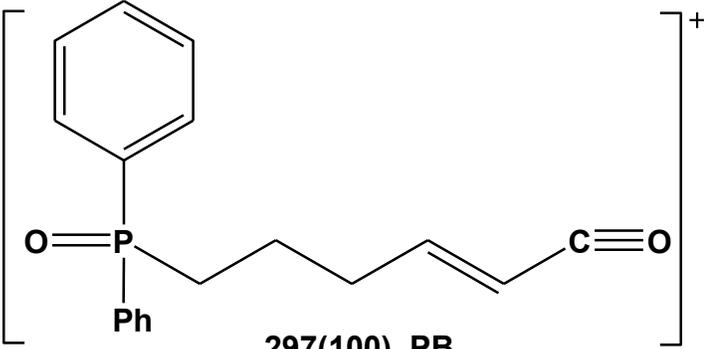
ESPECTRO	ASIGNACIÓN DE SEÑALES
UV	$\lambda_{\text{máx.}}=212.5$ nm; Absorción del carbonilo conjugado con doble enlace
IR (cm^{-1})	3288, ancha, NH; 3082, 3009, H-C=C; 1670, C=C; 1632, C=O
RMN- ^1H δ : ppm J (Hz)	<p> $0.88-0.93$ $2.0(\text{c}, J=6.6)$ $2.1-2.3$ $6.81(\text{dt}, J_1=15.3, J_2=6.3)$ $3.1(\text{t}, J=6.6)$ $1.8(\text{m}, J=6.6)$ $1.4-1.6$ $5.3-5.5$ $2.1-2.3$ $6.09(\text{s})$ $0.88-0.93$ $5.85(\text{dt}, J_1=15.3, J_2=1.2)$ </p>
RMN- ^{13}C δ (ppm)	<p> 13.9 31.3 27.1 25.9 143.5 166.1 46.8 20.0 22.4 29.1 131 127.9 32.1 123.9 28.4 </p>
EM m/z (int. rel.)	<p>$151(32) \text{M}^+$</p> <p> $179(59)$ </p> <p> $141(100), \text{PB}$ </p>

Si la agitación con ultrasonido se lleva a cabo en un aparato de mayor intensidad, se obtiene como producto el compuesto **19**, el cuál se identificó por IR, EM, RMN- H^1 y C^{13} . Se ha observado que muchas reacciones orgánicas convencionales siguen mecanismos de reacción no comunes cuando se llevan a cabo con este tipo de agitación.^{lxx}



Las propiedades espectroscópicas de **19** que ayudaron a su identificación se muestran en la tabla 7.3.

Tabla 7.3 Asignación de señales espectroscópicas de **19**.

ESPECTRO	ASIGNACIÓN DE SEÑALES
IR (cm ⁻¹)	3273, ancha, NH; 3061, H-C=C; 1676, C=C; 1636, C=O; 1177, intensa
RMN-H ¹ δ: ppm J (Hz)	
RMN-C ¹³ δ (ppm)	
EM m/z (int. rel.)	369(32) M ⁺  297(100), PB

7.3.2 Método Electroquímico

7.3.2.a. Electro-reducción de la sal de Wittig 17.

Voltamperometría cíclica

Con la intención de establecer la viabilidad de generar el iluro **18** por medio de una electro-reducción de la sal de Wittig **17** y atraparlo con el aldehído **4b**, se realizaron estudios de VC para cada uno de estos compuestos, figura 7.1.

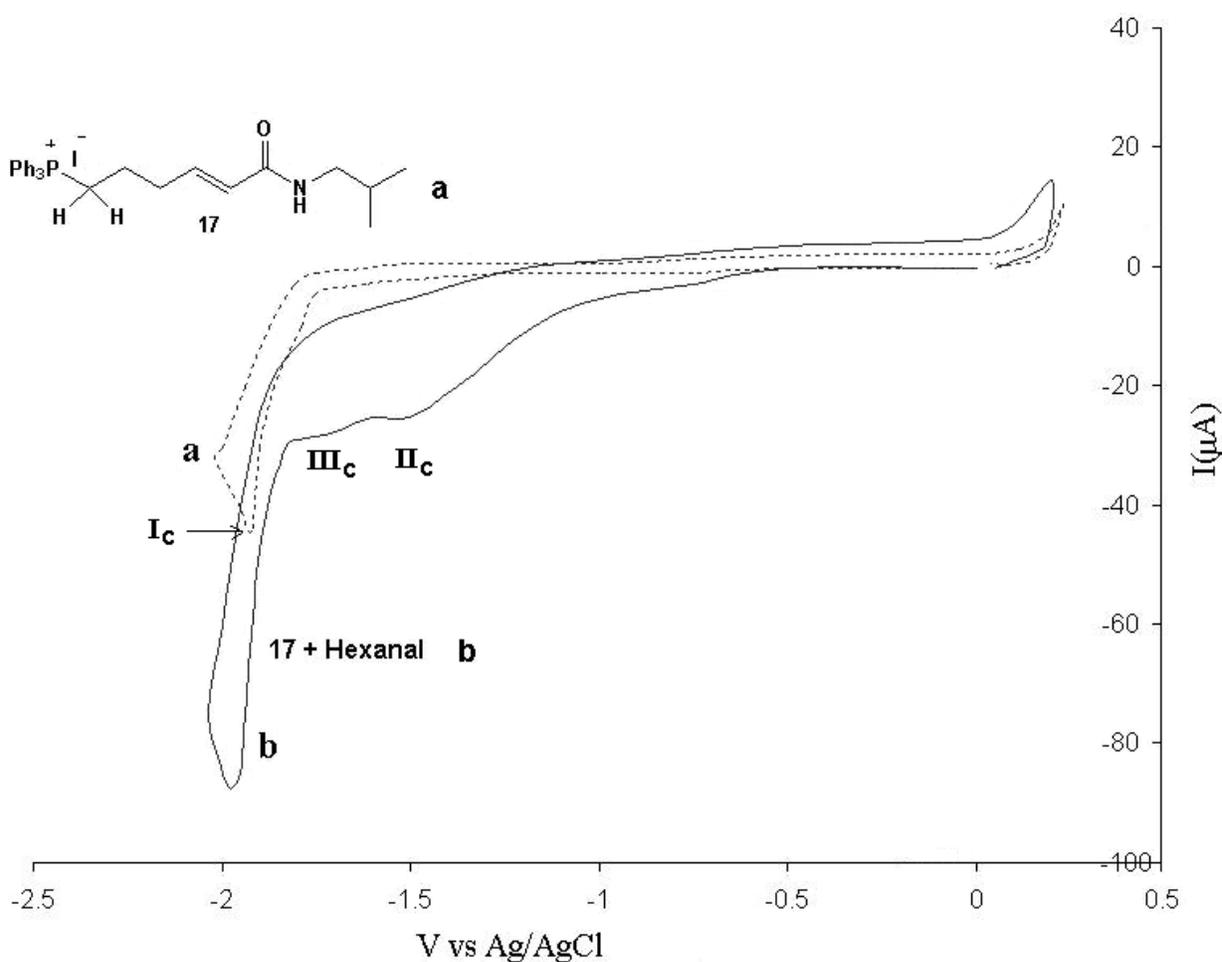
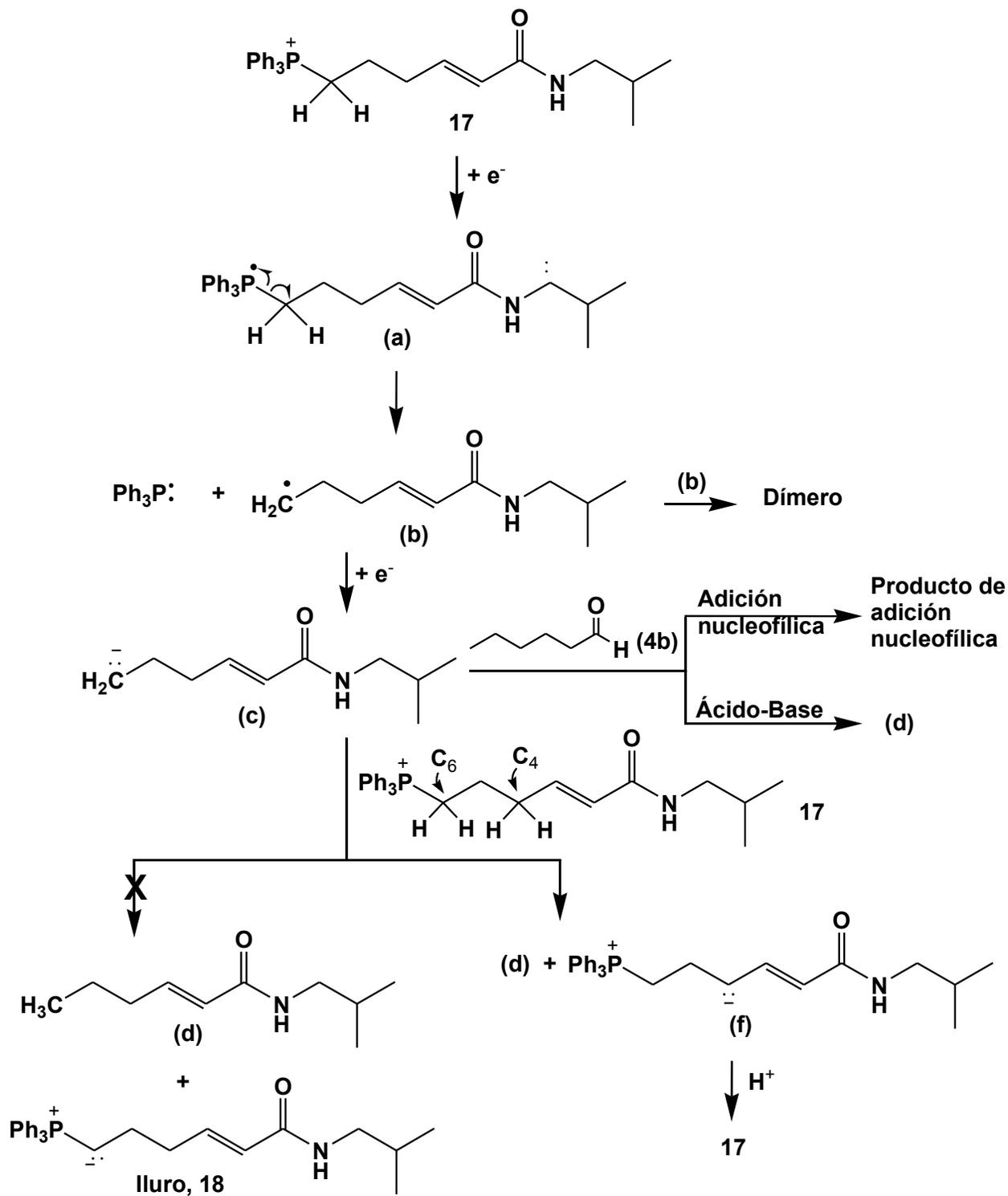


Figura 7.1. Voltamperometría cíclica en 0.1 M $\text{Bu}_4\text{NBr/ACN}$, Electrodo de trabajo: Pt, electrodo Auxiliar: Pt. Velocidad de barrido 100 mVs^{-1} . (a) Sal de Wittig **17**, 6 mM, (b) **17** con hexanal **4b**, 60 mM.

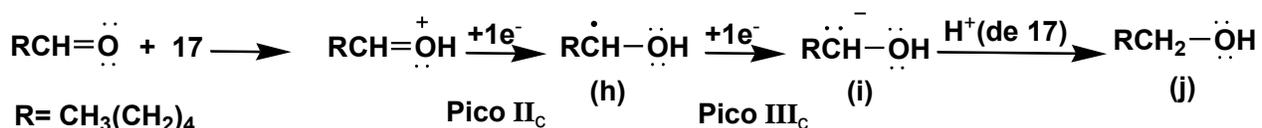
Los potenciales de reducción de la sal de Wittig y de esta sal con la adición de hexanal **4b** se midieron por VC a temperatura ambiente usando un electrodo de platino. Los voltamperogramas se registraron en un intervalo de potencial comprendido entre 0.2 y -2.5 V vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 100 mVs⁻¹.

La figura 7.1.a muestra el comportamiento electroquímico de la N-isobutil-6-trifenilfosfin-2(E) hexenamida **17** la cual presenta un pico irreversible a un potencial $E_{p1c} = -1.95$ V con una corriente de pico $i_{p1c} = 43$ μ A. Esta señal ha sido adscrita a un proceso ECE que involucra la transferencia de un e⁻ dando lugar al radical libre (**a**), el que experimenta una rápida reducción de ruptura de la unión C-P produciendo trifenilfosfina además del radical libre primario (**b**) sumamente reactivo. Éste puede seguir dos caminos, dimerizarse^{lxxi} o reducirse de acuerdo a lo propuesto por Saveant et al.^{lxxii} Se ha observado que la reacción de dimerización es favorecida a escalas de tiempo mayores que las usadas en VC, como es el caso en las electrólisis preparativas.^{lxxiii} Una vez que el radical (**b**) toma un segundo e⁻ para producir el carbanión (**c**), éste es capaz de sustraer un hidrógeno en posición alfa al grupo fosfonio lo que debería dar la amida (**d**) y el iluro (**18**), éste último daría lugar a un color rojo-ladrillo intenso característico de estos intermediarios. Sin embargo, en estos experimentos de VC no se observó esta coloración lo que nos indicó que el iluro, por alguna razón no logró formarse. Esto pudo racionalizarse sabiendo que el carbanión (**c**) es lo suficientemente básicos para sustraer al hidrógenos α al grupo fosfonio (hidrógeno en C₆) de otra molécula de la sal de Wittig para llegar a (**d**) y al iluro deseado (**18**). Sin embargo, en la N-isobutil-6-trifenilfosfin-2(E) hexenamida **17** existen hidrógenos con mayor grado de acidez, por ejemplo, los que están en C₄, que los hidrógenos en C₆ (cuya salida daría lugar al iluro **18**). De manera que la sustracción de los hidrógenos en C₄ conduce preferentemente a la amida (**d**) y al anión (**f**) el cual se encuentra perfectamente estabilizado en un sistema que comprende al oxígeno del carbonilo y a los carbonos C₁ a C₄. Este anión finalmente se protona produciendo **17**, esquema 7.3. Es decir, la diferencia del grado de acidez de los hidrógenos en C₄ con respecto a los que están en C₆ es la causa que la electro-reducción de la sal de Wittig siguiera una ruta no favorable a la síntesis de la N-isobutil (2E, 6Z)-dodecadiamida.



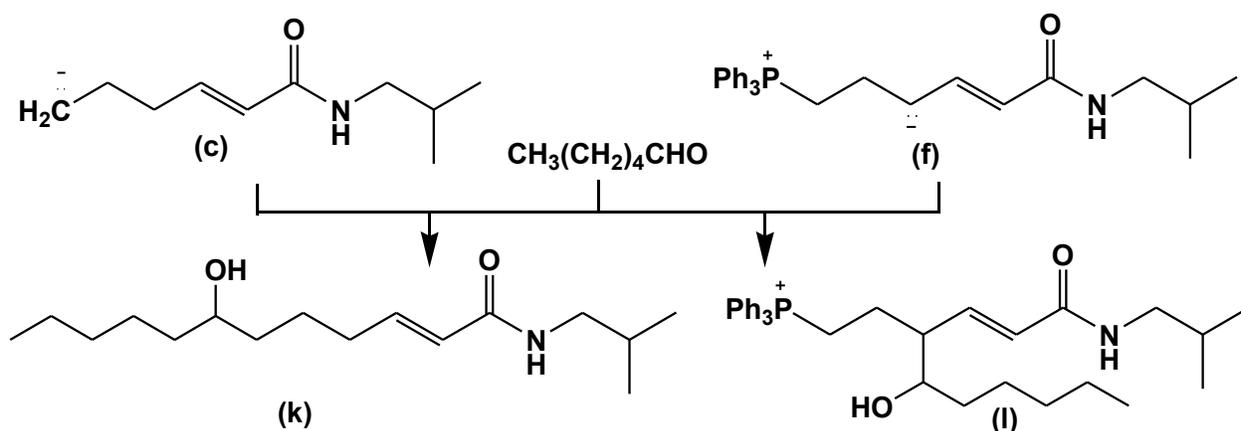
Esquema 7.3. Posibles reacciones químicas acopladas a la electro-reducción de la sal de Wittig 17.

La voltamperometría de la sal de Wittig **17** 6 mM con la adición de hexanal **4b** en exceso (60 mM) exhibió dos picos catódico **II_c** y **III_c** con potenciales $E_{pIIc} = -1.5$ V y $E_{pIIIc} = -1.7$ V, además del pico **I_c** el cual permaneció en -1.95 V con un aumento de dos veces su corriente de pico i_{pc} original, figura 7.1.b. Este aumento de corriente posiblemente se debe a la captura por parte del aldehído de los intermediarios generados electroquímicamente de **17**, esquema 7.3. Previamente, en un experimento por separado se hizo la voltamperometría cíclica de hexanal, el cual dentro de la ventana de trabajo (0.2 V a -2.5 V) no mostró actividad. No obstante, cuando su VC se realizó en presencia de **17**, el aldehído pudo experimentar una protonación previa a su reducción (esquema 7.4) por la transferencia consecutiva de dos e^- produciendo al radical libre (**h**) $E_{pIIc} = -1.5$ V y el carbanión (**i**) el que finalmente se protona para dar el alcohol (**j**).^{lxxiv}



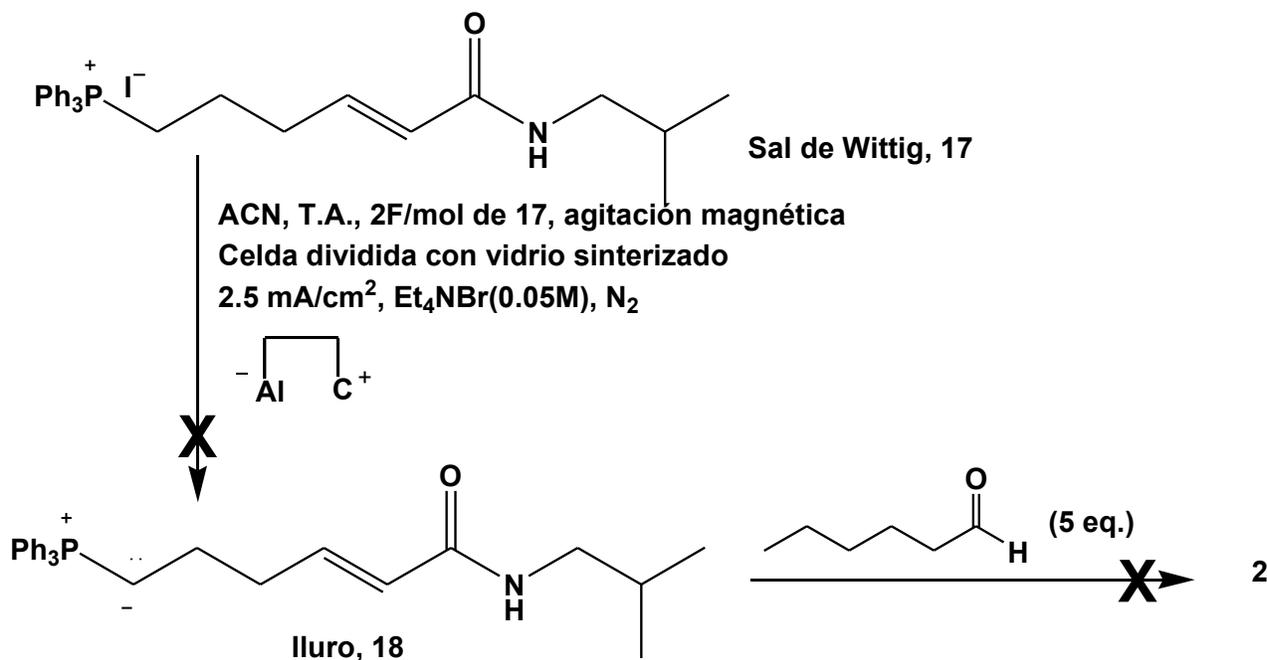
Esquema 7.4. Mecanismo de reducción electroquímica de hexanal en presencia de la sal de Wittig **17** como un donador de protones.

Debido a que hay un gran exceso del aldehído **4b** con respecto a **17**, al potencial del pico **I_c** en donde se han generado los carbaniones (**c**) y (**f**) cualquiera de ellos es susceptible de reaccionar con ciclohexanal vía una reacción de adición nucleofílica para dar los compuestos (**k**) y (**l**), esquema 7.5, diferentes a la amida **2** esperada.



Esquema 7.5. Productos de adición nucleofílica con hexanal.

De acuerdo a los resultados descritos en la literatura y a los comentados anteriormente, sobre la ruptura del enlace C-P en la electro-reducción de sales de fosonio,^{lxxiii, lxxi} se pudo inferir que la versión electroquímica de la reacción de Wittig por reducción catódica de **17** es poco probable. A pesar de esto, y con la esperanza de obtener al producto final **2** en bajo rendimiento, se llevó a cabo la electro-reducción de la sal **17**, de acuerdo a las condiciones experimentales descritas en la literatura para la versión electroquímica de Wittig aplicada en la obtención de otro tipo de alquenos.^{lxxvii, lxxv} La celda dividida con vidrio sinterizado tipo "H" que se utilizó en este experimento es la que se mostró en la figura 5.1. Las condiciones descritas en la literatura y utilizadas en este experimento se muestran en el esquema 7.6. Se utilizó un cátodo de aluminio porque con este electrodo se favorece la reacción electroquímica de Wittig.^{lxxv} Desafortunadamente, como era de esperarse, se obtuvieron resultados negativos:



Esquema 7.6 Condiciones experimentales en la electro-reducción de la sal de Wittig **17**.

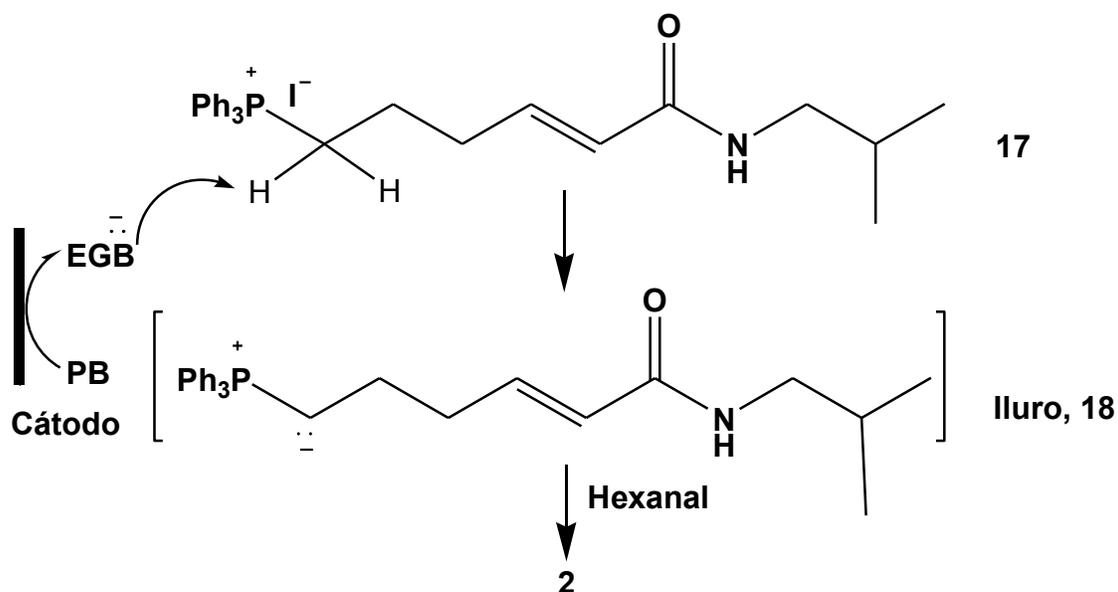
Los resultados obtenidos de la electrólisis comprueban lo observado por VC. Al efectuar una separación de la mezcla compleja electrolizada por ccf no se observó la presencia de la amida **2**. La ccf de la mezcla se comparó con un estándar obtenido de la reacción convencional. Probablemente el dímero proveniente de (**b**) fue uno de los

a) El potencial de reducción de la PB (E_1) debe ser más bajo que el de los otros componentes que se encuentran en disolución con el electrolito, por ejemplo de C-ácidos (E_2) y de los productos de las reacciones subsecuentes (E_3 ,).

b) Las EGB deben ser bases fuertes, pero a la vez nucleófilos y reductores débiles.

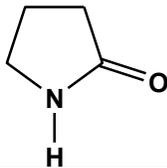
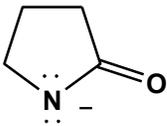
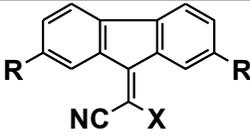
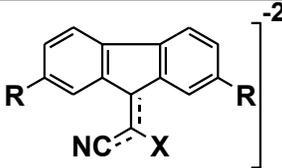
c) La forma protonada de la EGB (PBH) debe ser fácilmente transformable en PB, en particular en los casos donde la PB es cara o difícil de disponer.

Las EGB son muy importantes desde el punto de vista sintético, ya que no es necesario utilizar metales alcalinos para formar al anión, o sintetizar alcóxidos que frecuentemente se usan como bases en síntesis convencional. Las bases comerciales con el uso y el tiempo se descomponen gradualmente, no así las EGB, las cuales se preparan *in situ* para utilizar sólo la cantidad necesaria. Electroquímicamente es fácil controlar al contra-ión de la EGB, haciendo más reactivas a éstas que las bases de sales alcalinas (LDA, por ejemplo).^{lxxix} En la tabla 7.4 se muestran algunas PB tradicionalmente utilizadas para generar EGB. Fueron seleccionadas algunas de las probases indicadas en esta tabla para llevar a cabo la reacción de Wittig utilizando el sustrato **17**:



En la tabla también se muestran algunas observaciones experimentales que podrían ser inconvenientes en la reacción de Wittig.

Tabla 7.4 Bases electrogeneradas (EGB)

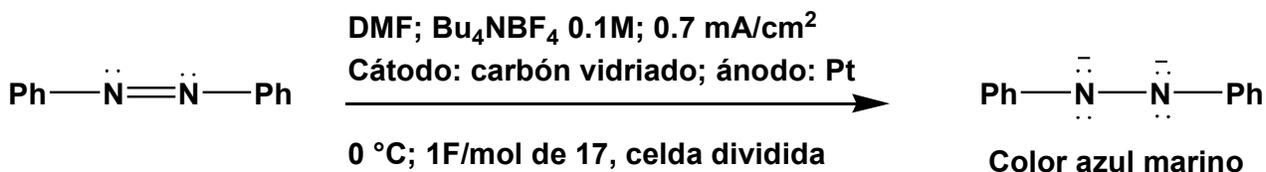
PB	EGB	TIPO DE CELDA	OBSERVACIÓN EXPERIMENTAL	REF
$C_6H_5N=NC_6H_5^a$	$[C_6H_5N=NC_6H_5]^-$ $[C_6H_5NNC_6H_5]^{-2}$	Dividida	Problemas en la purificación de PBH	lxxx lxxxi lxxxii
O_2	$[O_2]^-$ $[HO_2]^-$	Dividida	Las reacciones de Wittig se realizan en ausencia de oxígeno	lxxxiii
		Dividida No dividida ánodo de Mg	La EGB tiene cierto carácter nucleofílico No es lo suficientemente básica para sustraer los hidrógenos de 17 .	lxxxiv lxxxv
$(C_6H_5)_3CH^a$	$[(C_6H_5)_3C:]^-$	Dividida	La EGB es inestable a partir de $-10^\circ C$ Se genera alta resistencia en la celda	lxxxvi
C_6H_5X X=I, Br, Cl	$[C_6H_5]^-$	No dividida Ánodo de Mg o Al	Preparar Cátodo: Cd/Ni	lxxxvii lxxxviii
		Celda dividida. Cátodo de Hg.	Preparación de la PB	lxxxix lxxxii
$(Me_3Si)_2NH^a$	$(Me_3Si)_2N^-$	No dividida Ánodo de Mg	Mezcla de Disolventes: DME/HMPA Problemas para disolver el electrolito El ánodo se cubre con una capa de color negro por lo que se genera alta resistencia	xc

^a Probases que se han experimentado hasta estos momentos en el laboratorio.

Las probases seleccionadas para intentar generar el iluro **18** fueron: azobenceno, $C_6H_5N=NC_6H_5$; trifenilmetano, $(C_6H_5)_3CH$ y hexametildisilazano, $(Me_3Si)_2NH$. En los casos en que se utilizó celda dividida, ésta fue tipo “H” y es la que se mostró en la figura 5.1, se utilizó atmósfera de N_2 y agitación magnética.

A continuación se muestran las condiciones experimentales descritas en la literatura para obtener las respectivas EGBs aplicadas en este trabajo con la intención de generar el iluro **18**:

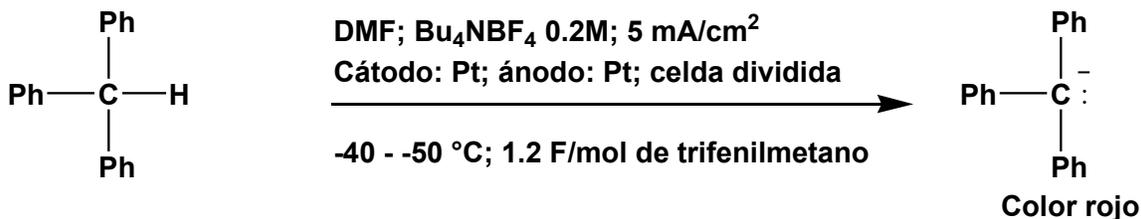
Experimento 1: Azobenceno como probase.^{lxxxii}



- a) **Electrólisis de azobenceno en presencia de 17 y adición posterior de hexanal**
 b) **Electrólisis de azobenceno , seguido de adición de 17 y finalmente de hexanal**

Observación: Por la coloración azul intensa del catolito, se concluye que sí se formó la EGB. Sin embargo, no se generó el iluro, ya que éste presenta un color rojo ladrillo. La ccf confirma que no se formó el alqueno **2**.

Experimento 2: Trifenilmetano como PB.^{lxxxiv}



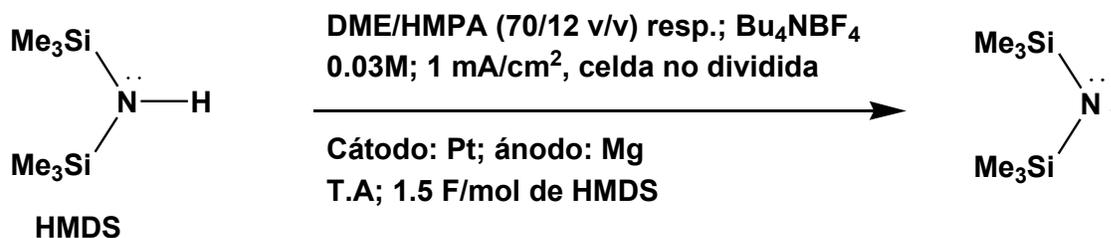
Electrólisis de trifenilmetano ; reacción ácido-base ex-celda con 17/DMF entre -10 y -20 °C por 30 min.; finalmente adición de hexanal

Observación: Por la coloración roja del catolito, se concluye que sí se formó el anión tritilo, que es la EGB del trifenilmetano. Sin embargo, se generó alta resistencia en la celda y el anión tritilo fue inestable a temperaturas mayores de -10 °C. Después de la adición de la sal de Wittig **17** y posteriormente de hexanal, no se detectó la formación del producto **2** por ccf.

En el proceso tradicional, fue necesario utilizar temperatura ambiente para la formación del iluro **18**, además de ultrasonido.

Desafortunadamente, no se puede alcanzar esta temperatura utilizando el anión tritilo como EGB, ya que se descompone a temperaturas mayores de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Quizás, esta es la razón por la cual no se pudo obtener el producto esperado.

Experimento 3: hexametildisilazano como PB.^{xc}



Electrólisis de HMDS ; adición posterior de 17/THF a T.A. Finalmente adición de hexanal

Observación: El tipo de celda que se implementó en este experimento fue la que se utilizó en la reacción de Horner-Emmons, figura 5.3. En este sistema de disolventes es poco soluble el electrolito Bu_4NBF_4 , por lo que se generó gran resistencia en la celda. Desde el principio de la electrólisis se observó una pasivación del Mg, ya que se cubrió con una capa delgada de color negro. Esto dificultó la formación de la EGB y en consecuencia la formación del producto deseado **2**.

7.4 Conclusiones

En esta última parte de la secuencia sintética se logró obtener el producto final **2** por química orgánica convencional con un rendimiento del 60%. Cabe señalar que cuando se agitó con un aparato de ultrasonido de alta intensidad, la sal de Wittig **17**, en presencia de la sodamida para generar el iluro **18**, se obtiene el compuesto **19**; este resultado anómalo no ha sido descrito en la literatura.

Por lo que se refiere al uso de la ruta electroquímica en esta última reacción de la secuencia sintética, hasta el momento no ha proporcionado resultados positivos. La reducción catódica de **17** no produce el carbanión **18**, ya que ocurre una ruptura del enlace C-P y no C-H. Por otro lado, con el objeto de generar el carbanión se seleccionaron y probaron tres PB para dar las EGB respectivas, sin embargo no se pudo obtener el iluro **18**.

8. CONCLUSIONES Y COMENTARIOS GENERALES

En este trabajo se llevó a cabo la obtención de N-isobutil (2E, 6Z) dodecadienamida **2** por medio de una sola estrategia sintética, la cuál involucró dos rutas de síntesis, la basada en la química orgánica convencional (C) y la ruta electroquímica (E). La estrategia consta de ocho reacciones, cinco de éstas se probaron por ambas rutas comparando sus ventajas y desventajas respecto al rendimiento y a los postulados de la química verde. Se examinaron cuatro tipos de reacciones de la estrategia sintética con distintos sustratos orgánicos para establecer los alcances y limitaciones de cada una de ellas, esquema 8.1. Las conclusiones son las siguientes:

Obtención de aldehídos por oxidación de alcoholes primarios.

En este capítulo están involucradas dos reacciones de la estrategia sintética. Los aldehídos 4-clorobutanal **3a** y hexanal **3b** se obtuvieron por química convencional utilizando PCC como reactivo oxidante de los correspondientes alcoholes; los rendimientos fueron de 55 y 67% respectivamente. En este método se utilizó 1.5 eq. de Cr (VI) generando problemas en la purificación de los aldehídos, así como contaminación al medio ambiente.

En la ruta electroquímica se utilizó el doble mediador 4-BzTEMPO_{ox}/4-BzTEMPO_{red} y Br₂/Br (-) en un sistema de dos fases H₂O/CH₂Cl₂. Por esta ruta se obtuvieron 94 y 95% de **3a** y **3b** respectivamente, mejores que por química convencional, esquema 8.1. Por la metodología electroquímica no se necesitaron condiciones anhidras como en el método tradicional; los tiempos de reacción y purificación son cortos. Esta metodología evita el uso de un oxidante peligroso, tal como el Cr (VI). Además, el uso de Br₂ como mediador primario es auto-indicador del término de la reacción. No hay problemas en la purificación de los productos; ni contaminación al medio ambiente, ya que se utilizaron cantidades catalíticas de 4-BzTEMPO y el Br₂ se regeneró electroquímicamente. Este proceso electroquímico cumplió con varios postulados de la química verde, tales como: prevenir la generación de residuos; evita el uso de sustancias peligrosas y hace uso de catalizadores. Sin embargo, no es general para la oxidación de alcoholes, ya que no funciona para alcoholes que presentan anillos aromáticos con grupos electro-donadores; por ejemplo, p-metoxifeniletanol **6**, ni con aquéllos que contienen dobles o triples enlaces. No obstante, la versatilidad de la electroquímica permitió llevar a cabo la oxidación de **6** al correspondiente aldehído; a través de una oxidación *ex-celda*.

8. CONCLUSIONES Y COMENTARIOS GENERALES

Para esto, se obtuvo por electrosíntesis en celda dividida el Bu_4NBr_3 , como oxidante primario. Como oxidante secundario y en cantidades catalíticas, se utilizó, desde luego, el radical 4-BzTEMPO. El rendimiento de Bu_4NBr_3 y del p-metoxifeniletanal **7** fue de 82% y de 96% respectivamente. La electro-oxidación de alcoholes primarios al correspondiente aldehído utilizando doble mediador en un sistema de dos fases fue mejor método que el proceso convencional que utiliza PCC.

Obtención de alquenos vía la reacción de Horner-Emmons.

El éster **10a** se obtuvo por el método C en un 81% de rendimiento. El NaH fue la base que se utilizó para sustraer al protón del fosfonoacetato de trietilo **8**. Uno de los problemas comunes al que se enfrenta el químico orgánico es el trabajar con sustancias muy reactivas, ya sea por el transporte, manipulación y almacenamiento de las mismas. Además, hay una descomposición gradual de sustancias reactivas después de abrir el recipiente que los contiene.

Por la ruta E, el mejor rendimiento en la obtención del éster **10a** fue de 84%. La electrosíntesis se llevó a cabo en una celda no dividida con Mg como ánodo de sacrificio. Este tipo de proceso experimental se reporta por primera vez en este trabajo y fue objeto de una publicación. La incorporación de ánodos de sacrificio evita utilizar membranas separadoras y grandes cantidades del electrolito soporte, disminuyendo de esta manera la diferencia de potencial entre los electrodos. La adición de cantidades menores de electrolito soporte en relación a la especie electroactiva, debido a que el Mg^{+2} se genera *in situ*, hace que este tipo de sistemas sean más atractivos que el empleo de celdas divididas. Una de las grandes ventajas del método E en relación al C es que el carbanión **9** se puede formar cuando se necesite, donde se requiera y en la cantidad que se necesite, evitando de esta manera los problemas a los que se enfrenta el químico orgánico cuando trabaja con reactivos caros y peligrosos. Además, en este proceso no se utiliza una base para generar el carbanión **9**, por lo que pudiera aplicarse en la síntesis de productos naturales con cierta sensibilidad a medios alcalinos. Se seleccionaron distintos aldehídos para evaluar los alcances y limitaciones del método, concluyendo que las limitaciones se presentan cuando se utilizan aldehídos que se reducen a potenciales menos negativos que **8** y el rendimiento es bajo si el producto

final es más electroactivo que **8**.

Con ambos tipos de procesos, tanto el C como el E, se obtienen rendimientos semejantes y muy buenos; sin embargo, desde el punto de vista de la química verde, el E es mejor que el convencional ya que no hace uso de NaH y en consecuencia evita un posible accidente, si por alguna razón entrara en contacto con el agua.

Obtención de N-isobutil amidas a partir de ácidos carboxílicos.

La obtención de N-isobutil 6-cloro-2E-hexenamida **12**, se llevó a cabo por ambas metodologías vía el ión aciloxitriphenilfosfonio, generado a su vez a partir del ácido **11**. Después de revisar la literatura se concluye que la amida **12** no ha sido previamente reportada. El rendimiento obtenido por la ruta C es de 25%.

Por la ruta E se obtiene 67% de **12**. En este método no se utiliza NBS para generar el ión aciloxitriphenilfosfonio como en el proceso C. Sin embargo, la incorporación de perclorato de lutidinio (LutClO₄) como electrolito soporte en una cantidad mayor a la especie electroactiva (Ph₃P) es una desventaja. El uso de electrolito soporte, el cual está siempre presente en los procesos E, es un inconveniente desde el punto de vista de la química verde.

Se efectuaron tres reacciones más por ambas metodologías, con ácidos que presentaban otros grupos funcionales para evaluar la versatilidad de la amidación química y electroquímica. Cuando se utilizó ácido bencílico como sustrato, no se obtuvo la amida correspondiente, sino benzofenona. Con el resultado anterior, se revisó la literatura concluyendo que se ha descubierto una nueva reacción: *la descarboxilación de un α -hidroxiácido vía el ión aciloxitriphenilfosfonio*.

La obtención de amidas a partir de ácidos carboxílicos por medio de la electrogeneración del ión aciloxitriphenilfosfonio es mejor en rendimiento que el método C cuando hace uso del mismo intermediario. El método E es una opción para la química orgánica en la síntesis de amidas a partir de los ácidos correspondientes.

Obtención de N-isobutil (2E, 6Z) dodecadienamida 2 por medio de la reacción de Wittig.

Esta reacción se llevó a cabo satisfactoriamente por la ruta C obteniendo 60% de rendimiento de **2**. Sin embargo, por el proceso E no fue posible generar el iluro **18** indispensable para dar **2**.

Por este método se investigó la reducción directa de la sal de Wittig **17** originando la ruptura del enlace C-P y no C-H, por tal motivo se estudiaron distintas EGB, también con resultado negativos.

En el esquema 8.1, mostrado al principio de esta sección, se presenta la secuencia sintética total y los rendimientos obtenidos por ambas metodologías. El rendimiento total hasta las tres primeras reacciones fue del 10% por la ruta C y de 46 % por el proceso E. Hasta aquí, el proceso E es claramente superior al C, no solamente en términos del rendimiento sino de ser más amigable con el medio ambiente. Es importante remarcar que en el esquema de síntesis total 8.1, los métodos electroquímicos son complementarios respecto a los procesos químicos tradicionales, ya que no todas las reacciones electroquímicas son eficientes. Así, combinando lo mejor de las reacciones E y C se obtuvo un rendimiento global de 22%; mientras que por la ruta C se obtuvo tan sólo un 5%. El buen diseño de una estrategia sintética que utilice lo mejor de las metodologías química y electroquímica, puede mejorar sustancialmente el rendimiento total de compuestos orgánicos y mantener la filosofía de la química verde a lo largo de la ruta sintética. Los resultados mostrados en el esquema 8.1 fueron publicados en la revista de reconocido prestigio, *Green Chemistry*.¹ Esta publicación muestra la importancia que se le está dando a la electrosíntesis en la química sustentable.

Una de las principales razones por la falta de interés de los químicos orgánicos en la electrosíntesis orgánica es la percepción que se tiene de que las reacciones E requieren del uso de equipo caro y especializado y que por lo tanto no sería práctico intentar un paso electroquímico como parte de una síntesis total, especialmente si el paso E es sólo una de varias alternativas para completar una transformación dada. Pero, realmente no es necesario un equipo especializado, lo anterior ha sido afirmado desde hace muchos años por los exponentes de la síntesis electro-orgánica. También, esto queda demostrado por lo realizado en este trabajo, esquema 8.1. El desarrollo de todas las

8. CONCLUSIONES Y COMENTARIOS GENERALES

electrólisis mostradas en el esquema anterior se llevaron a cabo con una fuente de poder a corriente controlada y en una celda no dividida, ventajas comentadas anteriormente que podrían dar al químico orgánico sintético, quien no dispone de equipo especializado de electroquímica a nivel preparativo, una oportunidad para explorar la utilidad de los métodos sintéticos basados en la electroquímica.

Con los resultados de este trabajo se muestra al químico orgánico la factibilidad de realizar versiones electroquímicas de muchos procesos orgánicos y que en algunos casos presentan mayores ventajas que éstos.

En la figura 8.1 se puede observar que la electrosíntesis orgánica incide directamente en al menos ocho de los 12 postulados de la química verde o sustentable. Los procesos electroquímicos desarrollados en este trabajo involucraron de alguna manera cinco de estos postulados, a saber:

- Prevención de residuos. Se evitó el uso de sustancias oxidantes y reductoras ya que los electrodos funcionaron como tales. De esta forma se eliminó la operación unitaria que involucra el tratamiento de este tipo de residuos.
- Eliminación de sustancias tóxicas. Por el uso de la electrólisis indirecta en la oxidación de alcoholes se evitó el Cr (VI) como oxidante.
- Uso de catalizadores. Aplicación de mediadores en la oxidación de alcoholes.
- Minimizar accidentes. Por el uso de la electrólisis directa del fosfonoacetato de trietilo se evitó el uso de sustancias muy reactivas como el NaH en la reacción de Horner-Emmons.
- Minimizar energía. Las reacciones electroquímicas se llevan a cabo a temperaturas cercanas a la ambiente. Además, los catalizadores disminuyen la energía de activación de los procesos químicos.

Una de las grandes ventajas de las reacciones E, cuando éstas se comparan con las versiones químicas convencionales, es la contribución efectiva al control de la contaminación y por lo tanto una herramienta inigualable para la Química Verde.



Figura 8.1. Electrosíntesis orgánica y su relación directa con los 12 postulados de la química verde.

9. PARTE EXPERIMENTAL

9.1. Generalidades

Aparatos. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un equipo FT-Nicolet Serie SX. Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (H^1 RMN) y de carbono 13 (C^{13} RMN) se registraron en un espectrómetro Varian VXR 300 MHz utilizando como disolvente $CDCl_3$. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm usando como referencia interna tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hz. La multiplicidad de las señales se reportan de la siguiente manera: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete), m (multiplete). Los espectros de masas (EM) se registraron en el modo de impacto electrónico (I.E.) en un equipo JEOL JMS-AX 5005 y se informan en relación masa/carga (m/z). Los espectros de ultravioleta (UV) se registraron en un espectrómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 2, utilizando etanol como disolvente. Las curvas de voltamperometría cíclica, así como las electrólisis se efectuaron con un potencióstato-galvanostato EG&PARC modelo 175 acoplado con un coulombímetro digital modelo 179.

Sustancias y disolventes. Los reactivos (Aldrich Chemical Co., Fluka) fueron usados sin previa purificación. El THF se secó agitándolo en sodio metálico durante 2h con ultrasonido y posteriormente se destiló. La DMF se secó adicionando pentóxido de fósforo y se destiló a presión reducida una semana después. El cloruro de metileno se secó con hidruro de calcio a reflujo por 5h y posteriormente se destiló; el ACN anhidro (Aldrich) se utilizó como vino del frasco. Los productos finales se purificaron por cromatografía en columna utilizando sílica gel (Merck 60, 230-400 de malla).

El Et_4NBF_4 se secó a 100 °C durante la noche en un aparato Abderhalden antes de utilizarlo.

El electrolito, perclorato de lutidinio ($LutClO_4$) se preparó de la siguiente manera: el ácido perclórico (160 g, al 70%) se adicionó gota a gota a la 2, 6-lutidina (110 g) a 0°C. Los cristales formados se filtraron y recrystalizaron de AcOEt-EtOH y se secaron al vacío sobre cloruro de calcio anhidro por tres días, y finalmente al vacío con P_2O_5 ; el producto se guardó en atmósfera de N_2 . Los demás electrolitos son de Fluka y se secaron a presión reducida sobre P_2O_5 a 100 °C.

Electrodos. Para los experimentos de VC se utilizó carbón vidriado y un alambre de Pt como material catódico y anódico respectivamente. Para los experimentos de electrólisis los materiales catódicos fueron de malla de carbón vidriado (Electrosynthesis Co., Lancastes N.Y.) y malla de Pt en forma cilíndrica. Los materiales anódicos fueron de: carbono grafito y cilindros de Al y Mg como ánodos de sacrificio.

Voltamperometría Cíclica (VC). Los voltamperogramas se registraron con un electrodo de carbón vidriado (3 mm de diámetro) usando un Potenciostato-Galvanostato EG&G PAR modelo 273, conectado a un programador universal EG&G PAR. En los experimentos se colocaron 5 mL. de una disolución del disolvente con el electrolito soporte 0.1M en una celda cónica. Esta disolución se purgó con N₂ seco (presaturado con el disolvente), después del cual se adicionó la sustancia a estudiar.

Los estudios de VC en la reacción de Wittig se efectuaron con un electrodo de trabajo de carbón vidriado en forma de disco (3 mm de diámetro) usando un electrodo de referencia de plata (Ag⁰/AgCl, Et₄NBF₄ 0.1M en DMF) y un alambre de platino como contra electrodo.

Celdas para electrólisis. Las figuras de éstas se muestran en la discusión de resultados, correspondientes a cada uno de los capítulos de este trabajo.

9.2. Obtención de aldehídos por oxidación de alcoholes primarios

9.2.1 Preparación de reactivos

4-Hidroxi-2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidil-1-oxilo.

A una disolución metanólica (4 mL) que contiene 4-hidroxi-2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidina (0.3 g, 1.91 mmol), EDTA (9 mg), y tungstato de sodio (6 mg) se adicionó peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0.64 mL) y agua destilada (0.7 mL) la mezcla se agitó por 35h a temperatura ambiente. El producto crudo se obtuvo por evaporación del disolvente. Después se adicionaron 2 mL de una disolución saturada de K_2CO_3 . El producto se filtró y cristalizó de ciclohexano en forma de cristales rómbicos de color naranja, p.f. 68-69°C (informado. ^{Error! Marcador no definido.} 72-73°C); (0.27g, 82 %). IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3412 (OH), 1360 (NO.). UV λ_{max} (MeOH): 235, 412 nm. RMN- H^1 ($CDCl_3$, ppm): δ = 0.8-2.1 (m, 17H) 4.1 (1H, CH)

4-Benzoiloxi-2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidil-1-oxilo

A una mezcla de 4-hidroxi-2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidil-1-oxilo (125 mg, 0.72 mmol) y trietilamina (0.13 mL, 1.3 Eq, 0.94 mmol) en benceno seco (2 mL) se adicionó cloruro de benzoilo (0.13 g, 0.11 mL, 0.94 mmol) con agitación vigorosa a 20-25 °C. Después de que finalizó la adición, la reacción fue continuada por 1h a temperatura ambiente y 2h a 70 °C. A continuación se filtró el precipitado; el producto crudo de color naranja se mantuvo en benceno y se separó de éste por evaporación. El producto se purificó por ccf Hex/AcOEt (4/1) y se cristalizó en ciclohexano, originando cristales de color naranja. P.f. 98-99°C; (120 mg, 60%). IR (KBr, cm^{-1}): ν = 1714 (CO), 1365(NO.); UV λ_{max} (MeOH, nm): 228. RMN- H^1 ($CDCl_3$, ppm): δ = 1.0-2.1 (m, 17H) 7.3-7.8 (5H, aromáticos).

Preparación de cloro cromato de piridinio (PCC)

Se adicionó HCl (12 N, 45.8 mL, 0.55 mol) gota a gota a la piridina (40.2 mL, 0.5 mol) seca y fría con agitación constante. La solución se enfrió a 0 °C y después se adicionó gota a gota al ácido crómico (50 g, 0.5 mol) con agitación vigorosa; dando un sólido naranja-amarillo de PCC, el cual se aisló por filtración; el sólido se secó a vacío dando un rendimiento de, 96.1%, 103.6 g.

9.2.2. Síntesis convencional con PCC

Clorobutanal (4a) *Hexanal (4b)*.

En un matraz de fondo redondo unido a un condensador de reflujo se suspendió PCC (89.6 g, 0.415 mol) en diclorometano anh. (450 mL). El alcohol **3** (0.277 mol) en diclorometano (100 mL) se adicionó a la suspensión agitada mecánicamente. Después de 2.5 horas, se adicionó éter seco (0.5L) hasta decantar una goma negra. Este residuo insoluble se enjuagó con éter seco y se juntaron los extractos orgánicos. La solución orgánica se pasó a través de una columna corta de florisil para eliminar sustancias inorgánicas y el disolvente se eliminó por evaporación. El producto crudo se purificó por destilación a presión reducida colectada.

4-Clorobutanal (4a): destiló a 77-77.5°C/38 mmHg (55%); *Hexanal (4b)*: destiló a 63-65°C/60 mmHg (57%)

p-Metoxifenil-oxoetanal. IR (película, cm^{-1}): ν = 3074, 300 (**H-C=C**) 2957-2937 (CH_3) 2740 (CHO) 1730, 1684 (C=O) RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): δ = 3.87 (s, 3H, CH_3) 7.00 (d, 2H, aromáticos) 7.82 (d, 2H, aromáticos) 9.87 (s, 1H, CHO). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , ppm): 55.4, 114.2, 129.9, 130.5, 131.8, 164.5, 190.6

9.2.3. Electrosíntesis con doble mediador en un sistema de dos fases

El alcohol (10 mmol) y TEMPO (15.6 mg, 0.1 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (50 mL) en una celda para electrólisis. A esta mezcla se adicionó una disolución acuosa de NaCl y/o NaBr (100 mL) saturada con NaHCO_3 para mantener un pH de 8.6. En la fase superior se sumergieron un electrodo de carbono grafito (ánodo) y dos electrodos de Ti (cátodos) y la mezcla se electrolizó a corriente constante de 70 mA/cm² con agitación moderada. Después de pasar 2.3 F/mol de electricidad se separó la fase acuosa de la orgánica. La fase orgánica se lavó consecutivamente con HCl al 10% (20 mL) conteniendo NaI (0.25 g), tiosulfato de sodio al 10 % (20 mL) y por último con 20 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó al vacío. El producto se pesó y envió a RMN para su análisis cuantitativo.

4-Cloro butanal. Se obtuvo como un aceite incoloro (77°C a 35 mmHg). P.f., 2,4-dinitrofenilhidrazona de 4-cloro-n-butanal: 133-134°C, literatura 130-132°C. IR (película, cm^{-1}): ν : 2710, 1715 (CHO). RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): δ = 2.10 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6.9$) 2.67 (td, 2H, CH_2CHO , $J=6.9, 0.9$) 3.6 (t, 2H, CH_2Cl , $J=6.3$) 9.8 (t, 1H, s, CHO, $J=0.9$). EI-EM, m/z (Int. rel. %): $[\text{M}+2]^+$ 92 (4), $[\text{M}]^+$ 90 (12), 55 (53), 42 (81), 31 (100).

Hexanal. Se obtuvo como un aceite incoloro (63-65 °C/60 mmHg). IR (película, cm^{-1}): ν = 2700, 1736 (CHO). RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): δ = 0.9 (t, 3H, CH_3 , $J=6.9$), 1.66-1.31 (m, 6H, 3CH_2), 2.42 (td, 2H, CH_2CHO , $J=7.5, 2.0$), 9.77 (t, 1H, CHO, $J=2.0$). EI-EM, m/z (Int. rel. %): $[\text{M}]^+$ 100 (1), 77 (20), 56 (83), 44 (100), 41 (72).

Obtención de p-metoxifeniletanal en dos etapas (oxidación ex-celda de p-metoxifeniletanal)

Primera etapa

Preparación de tribromuro de tetrabutilamonio. A una celda dividida tipo **H** separada con vidrio sinterizado se le colocó una malla cilíndrica de Pt en el compartimiento anódico y una placa de Ti en el catódico. En el compartimiento anódico se colocó Bu_4NBr (2.5 g, 7.75 mmol) y agua (26 mL), y en el compartimiento catódico se adicionó bromuro de potasio (0.9 g) y agua (26 mL). La mezcla se electrolizó a una densidad de corriente constante de 25 mAcm^{-2} calentando entre 50-60°C. Cristales de color naranja se precipitaron en la superficie del ánodo. Arriba de 55 °C el precipitado se fue al fondo en forma de un líquido naranja. Se detuvo la electrólisis cuando pasaron 4 Fmol^{-1} de electricidad. El contenido del compartimiento anódico se pasó a un embudo de separación y se extrajo con CH_2Cl_2 para disolver el sólido naranja. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a sequedad. El producto se purificó por cristalización de CH_2Cl_2 - Et_2O para dar 3.09 g (82%) de cristales de color naranja, p.f 69-70°C (lit. ^{¡Error! Marcador no definido.} 72-74°C). IR (KBr, cm^{-1}): ν = 2959, 2929, 2869, 1463, 1375, 882. RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): δ = 1.07 (t, 12H, CH_3 , $J= 7.26\text{Hz}$) 1.52 (m, 8H, N-C-C- CH_2 , $J=7.26\text{Hz}$) 1.66 (m, 8H, N- CH_2 , $J=1.77\text{Hz}$) 3.30 (m, 8H, N- CH_2). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , ppm): 13.70, 19.8, 24.10, 59.12.

Segunda etapa:

Oxidación de p-metoxifeniletanol al aldehído. En un matraz bola de fondo redondo se colocaron: p-metoxifeniletanol (0.23 g, 1.5 mmol), 4-BzTEMPO (4.2 mg, 0.015 mmol, 1%) y CH₂Cl₂ (4.5 mL). La mezcla se cubrió con una disolución acuosa de acetato de sodio al 5% (10.5 mL) y el sistema se purgó con nitrógeno. Después de agitar vigorosamente, se adicionó en porciones Bu₄NBr₃ (0.8g, 1.5 mmol). La mezcla se agitó por 1h a temperatura ambiente y la reacción se detuvo agregando etanol (2 gotas). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna Hex/AcOEt (9/1). IR (KBr, cm⁻¹): ν = 3002, 2835, 2775 (CHO), 1722 (CO), 1513, 1249. RMN-H¹ (CDCl₃, ppm): δ = 3.61 (d, 2H, J=2.1Hz) 3.80(s, 3H, CH₃) 6.88 (d, 2H, aromáticos *orto* al MeO, J=8.41) 7.12 (d, 2H, aromáticos *meta* al MeO, J=8.7Hz) 9.71 (t, 1H, CHO, J=2.4Hz), RMN-C¹³ (CDCl₃, ppm): 49.6, 55.2, 114.4, 123.7, 130.6, 158.9, 199.5

9.3 Obtención de alquenos (E) vía la reacción de Horner-Emmons

9.3.1. Método Químico.

6-Cloro-2(E)-hexenoato de etilo (10a). A un matraz de 50 mL equipado con agitador magnético, se adicionó NaH al 60 % (0.483 g, 11.96 mmol). El matraz se tapó con un septum y se purgó con N₂ por medio de un globo. Se adicionaron 15 mL de THF seco. La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó fosfonoacetato de trietilo (2.7 g., 11.96 mmol) en 5 mL de THF. La adición se realizó gota a gota con agitación durante 30 min. La disolución se agitó por 1.5h a 0 °C. A la disolución amarilla se agregó gota a gota 4-cloro-n-butanal (1.27g, 11.96 mmol) en 5 mL de THF seco. Inmediatamente se formó una pasta amarilla y viscosa en la parte inferior del matraz. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de evaporar el disolvente a presión reducida permaneció el precipitado viscoso. Se adicionó agua en exceso y el producto se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación. El producto se purificó por cromatografía en columna (eluyente, Hex/AcOEt, 95/5) dando un líquido (2.11 g, 81 %).

9.3.2. Método Electroquímico.

Obtención de 6-Cl-2E-hexenoato de etilo (10a) por reacción electroquímica de Horner-Emmons.

Celda dividida. Para este experimento se diseñó una celda tipo “H” de 150 mL de capacidad en cada lado dividida con vidrio sinterizado. Se le adaptó entrada y salida de gas, un agitador magnético y un electrodo de referencia (SCE). En el catolito se colocó un electrodo cilíndrico de platino (aprox. 10 cm²), en el anolito una placa de PbO₂ (10 cm²). Este electrodo se preparó por electrodeposición de PbO₂ sobre titanio en el laboratorio del Dr. Miguel Saloma.

El fosfonoacetato de trietilo (2.98 mL, 15 mmol) se disolvió en 75 mL del medio electrolítico (Et₄NBr 0.3M/ACN,). El anolito consistió en 75mL del electrolito soporte. Se aplicó una densidad de corriente de 4 mA/cm². Después de aplicar 1F/mol de electricidad se agregó 4-cloro-n-butanal (1.6 g. 14.4 mmol). La reacción se detuvo cuando se hubieron aplicado un total de 1.2 F/mol de electricidad. El disolvente se

evaporó a vacío. Se trabajó la reacción y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex/AcOEt (95/5), (1.5 g, 60%).

Celda no dividida. Para este experimento se utilizó una celda de 50 mL de capacidad a la cual se le adaptaron entrada y salida de gas y fue provista con un agitador magnético. El cátodo fue una malla cilíndrica de platino y el ánodo un cilindro de Mg.

A la celda se le adicionó fosfonoacetato de trietilo (0.67 g, 3 mmol), el aldehído correspondiente y el electrolito soporte (30 mL, Et₄NBF₄ (0.03M)/DMF). Se burbujeó nitrógeno por 10 minutos y después se sometió a electrólisis la mezcla de reacción con agitación magnética. La reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno. Después de aplicar la corriente indicada en la tabla 5.3 se dejó agitando 30 minutos más. A la mezcla de reacción se adicionaron 50 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con éter etílico. El disolvente orgánico se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex/AcOEt (95/5). Los productos fueron líquidos y se caracterizaron por las técnicas espectroscópicas usuales.

6-Cloro-2(E)-hexenoato de etilo. IR (película, cm⁻¹): ν = (1720, 1656 (C=O, C=C)). UV λ_{\max} (MeOH, nm), (ϵ): 209, (246). RMN-H¹ (CDCl₃, ppm): δ = 6.89 (1H, dt, CH₂CHC=CH, J=14Hz), 5.84 (1H, d, CHCO, J=14 Hz), 4.16 (2H, c, OCH₂CH₃, 7=Hz), 3.52 (2H, t, ClCH₂CH₂, J=7Hz), 2.35 (2H, t, CH₂CH₂CHC=CH, J=7Hz), 1.91 (2H, q, CH₂CH₂CH₂, J=7Hz), 1.26 (3H, t, CH₃CH₂O, J=7Hz). RMN-C¹³ (CDCl₃, ppm): 14.2, 29.1, 30.6, 43.9, 60.2, 122.4, 146.8, 166.0.; EI-EM, *m/z* (Int. rel. %): [M+2]⁺ 178 (17), [M]⁺ 176 (45), 150 (11), 148 (38), 131 (100), 99 (62), 67 (26), 55 (20), 41 (26), 33 (34), 29 (17).

2E-Octenoato de etilo. IR (película, cm⁻¹): ν = 1723(C=O), 1655 (C=C). UV λ_{\max} (MeOH, nm), (ϵ): 212, (186). RMN-H¹ (CDCl₃, ppm): δ = 0.9-1.5 (m, 12H, CH₂, CH₃), 2.15-2.23 (m, 2H, CH₂-alílico), 4.18 (c, 2H, OCH₂, J=7.2), 5.81 (dt, 1H, CHCO, J=15.6, 1.5), 6.96 (dt, 1H, CH₂CH=CH₂, J=15.6, 6.9). RMN-C¹³ (CDCl₃, ppm): 13.8, 14.2, 22.4, 27.6, 31.2, 32.1, 60.0, 121.2, 149.3, 166.7. EI-EM, *m/z* (Int. rel. %): [M]⁺ 170(14), 125 (86), 99 (60), 73 (53), 55 (100), 29 (48).

Cinamato de etilo IR (película, cm^{-1}): $\nu = 1707$ (C=O), 1638 (C=C). RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.2-7.6$ (m, 5H, aromáticos), 7.7 (d, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$, $J=15.9$), 6.4 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.9$), 4.2 (c, 2H, OCH_2 , $J=7.2$), 1.3 (t, 3H, CH_3 , $J=7.2$).

4-Fenil-2(E)-Butenoato de etilo. IR (película, cm^{-1}): $\nu = 1734$ (C=O), 1653 (C=C). RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.0-7.5$ (m, 5H aromáticos, 1H $\text{CH}=\text{CHCO}$), 5.81 (dt, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.5$, 1.8), 4.17 (c, 2H, CH_2 , $J=7.0$), 2.72 (dd, 2H, $\text{PhCH}_2\text{C}=\text{CH}$, $J=5.8$, 1.5), 1.26 (t, 3H, CH_3 , $J=7.0$). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , ppm): 14.2, 37.9, 60.2, 122.3, 125.6, 126.6, 128.4, 128.8, 136.8, 137.8.

4-Fenil-3(E)-Butenoato de etilo. IR (película, cm^{-1}): $\nu = 1734$ (C=O), 1653 (C=C). RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.0-7.5$ (m, 5H aromáticos), 6.48 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.8$), 6.30 (dt, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$, $J=15.8$, 7.0), 4.17 (c, 2H, CH_2 , $J=7.0$), 3.23 (dd, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CO}$, $J=7.0$, 1.2). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , ppm): 14.2, 38.4, 60.7, 121.8, 126.2, 127.5, 128.5, 133.3, 147.2, 171.5. EI-EM, m/z (Int. rel. %): $[\text{M}]^+$ 190 (37), 117 (100), 115 (29), 91 (14), 29 (10).

9.4 Obtención de N-isobutilamidas a partir de ácidos carboxílicos

Síntesis del ácido-6-cloro-2(E)-hexenóico (11).

Se adicionaron 10 mL de LiOH.H₂O (0.71 g, 17 mmol) acuoso a 20 mL de una disolución que contenía al éster α,β -insaturado **10a**. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 22 h. Se evaporó el THF y se controló la basicidad adicionando 3 mL de NaHCO₃ al 10%. La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ y después se aciduló con HCl al 10%, hasta tener un pH= 4. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó, rendimiento cuantitativo, el producto crudo cristalizó de hexano. p.f. 36-37 °C

IR (KBr, cm⁻¹): ν = (2966, ancha, O-H; 1697, C=O; 1655, C=C). UV λ_{\max} (EtOH, nm): 207.2. RMN-H¹ (CDCl₃, ppm): δ = 1.96 (q, 2H, H-5, J=6.9), 2.42 (c, 2H, H-4 J=6.9), 3.56 (t, 2H, H-6, J=6.3), 5.9 (dt, 1H, H-2, J= 15.6, 1.5), 7.06 (dt, 1H, H-3, J=15.6, 6.9). RMN-C¹³ (CDCl₃, ppm): C-1, 171.8; C-2, 121.8; C-3, 149.9; C-4, 29.3; C-5, 30.5; C-6, 43.8. EI-EM, *m/z* (Int. rel. %): [M]⁺ 148 (13), [M+2]⁺ (4.5) Cl³⁷, [PB] 99 (100).

9.4.1 Síntesis convencional

Síntesis de N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida (12) vía el cloruro de ácido.

Se preparó a 0°C una disolución del ácido **11**(0.678 g, 4.5 mmol) en cloruro de tionilo recientemente destilado (5 mL). En seguida se agitó vigorosamente a reflujo por una hora en atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, el exceso de cloruro de tionilo se evaporó cuidadosamente a presión reducida. El residuo se enfrió a -78 °C y después se le adicionó una disolución de isobutilamina (1.79 mL, 18 mmol) en cloruro de metileno anhidro (3 mL). Se aumentó gradualmente la temperatura hasta 25 °C agitándose la mezcla de reacción durante 2h, posteriormente se adicionó agua (30 mL) y se extrajo el producto con cloruro de metileno (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se colectaron; la fase orgánica se lavó con HCl al 5%, después con salmuera, en seguida con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y por último con salmuera. El producto crudo se pasó por una columna corta de silica gel eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/1). El producto cristalizó de éter/hexano (0.649 g, 71%).

Síntesis homogénea de N-isobutilamidas vía el ión aciloxitriphenilfosfonio

La trifenilfosfina (2.5 mmol) y el ácido carboxílico (2.5 mmol) se disolvieron en diclorometano anhidro (4 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se le agregó poco a poco la NBS. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 20 min hasta que la mezcla llegó a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó gradualmente la N-isobutilamina (5.25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 mL) agitándose durante 1h bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le adicionaron 20 mL de CH₂Cl₂, se lavó con agua, después con HCl al 10% seguido de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y por último con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se le evaporó el disolvente. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano/AcOEt.

9.4.1 Síntesis electroquímica*Electrosíntesis de N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida 12.*

Una disolución de trifenilfosfina (2 mmol, 0.524 g), del ácido **11** (1 mmol), de ^tBuNH₂ (1.5 mmol, 0.15 mL) y LutClO₄ (2 mmol, 0.41 g) en CH₂Cl₂ desoxigenado seco (30 mL), se colocó en una celda de electrólisis equipada con electrodos de Pt en forma de malla cilíndrica. El sistema se sometió a electrólisis a 32 °C a corriente controlada pasando una densidad de corriente de 1.31 mA/cm², aproximadamente. La reacción se efectuó bajo atmósfera inerte hasta que se consumieron 2.4 F/mol respecto al ácido. La disolución electrolizada se lavó sucesivamente con HCl al 10 %, salmuera, NaHCO₃ al 10 % y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 4:2).

N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida (12). Sólido blanco, cristaliza de éter/hexano (27% por síntesis homogénea, 67% por electrosíntesis), p.f. 56-57 °C. IR (KBr, cm⁻¹): ν= 3297, NH; 3084, H-C=C; 2800-2990, CH₃, CH₂, CH; 1668, CH=CH; 1625, CO). UV λ_{max} (EtOH, nm): 210.4. RMN-H¹ (CDCl₃, ppm): δ= 0.93 (d, 6H, CH₃, J=6.6 Hz), 1.88-1.74 (m, 1H, CH), 1.93 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂, J=7.8Hz), 2.35 (c, 2H, CH₂CH=CH, J=7.2Hz), 3.15 (t, 2H, CH₂N, J=6.9), 3.55 (t, 2H, CH₂Cl, J=6.6Hz), 5.58 (s, ancho, 1H, NH), 5.84 (dt, 1H, CH=CHCO, J=15.3, 1.5 Hz), 6.80 (dt, 1H, CH-CH=C, J=15.3, 6.9Hz). RMN-C¹³ (CDCl₃,

ppm): C-1, 165.6; C-2, 124.8; C-3, 142.3; C-4, 28.9; C-5, 30.85; C-6, 44.0; C-1', 46.8; C-2', 28.5; C-3', 20.07. EI-EM, m/z (Int. rel. %): $[M]^+$ 203 (19.3), $[M+2]^+$ 205 (6.5) Cl^{37} , 188 (10), 190 (3.3) Cl^{37} , 160 (12.1), 162 (4) Cl^{37} , 148 (17.1), 150 (5.6) Cl^{37} , 131 (100) [PB], 133 (33) Cl^{37} .

N-isobutil-2(E)-4(E)-hexadienamida (13). Sólido blanco, p.f. 103-105°C. Cristalizó de hex/AcOEt. Rendimiento 27% por síntesis convencional, 52% por electrosíntesis. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=$ 3301 (NH), 1659 (C=O), 1628 (C=C). RMN- H^1 ($CDCl_3$, ppm): $\delta=$ 0.93 (d, 6H, CH_3 , $J=6.9$ Hz), 1.74-1.87 (m, 4H, CH, $CH_3CH=$), 3.16 (t, 2H, CH_2 , $J=6.6$ Hz), 7.20 (m, 1H, CH), 5.76 (d, 1H, CH), 6.01-6.20 (m, 4H, CH=), 5.68 (s, 1H, NH). RMN- C^{13} ($CDCl_3$, ppm): 20.09, 28.61, 46.91, 166.4, 141.04, 137.53, 129.66, 121.65, 18,64. EI-EM, m/z (Int. rel. %): $[M]^+$ 167 (25.9), 152 (8.2), 124 (5.69), [PB] 95 (100), 67 (18.3).

N-isobutil-2-benzoilbenzamida (14). Sólido blanco, p.f. 135-136°C. Cristalizó de Hex/AcOEt. Rendimiento 21% por síntesis convencional, 33% por electrosíntesis IR (KBr, cm^{-1}): $\nu=$ 3260 (NH), 3067(CH aromático), 2963-2869 (CH alifático), 1674 (C=O). RMN- H^1 ($CDCl_3$, ppm): $\delta=$ 0.83 (dd, 6H, CH_3), 1.91(m, 1H, CH), 2.74 (dd, 1H, CH_2), 3.38 (dd, 1H, CH_2), 2.97 (s, 1H, NH), 7.27-7.82 (m, 9H, aromáticos). RMN- C^{13} ($CDCl_3$, ppm): 20.40, 20.51, 27.56, 47.23, 91.53, 122.54, 123.41, 126.15, 128.45, 128.53, 129.61, 130.6, 132.62, 138.6, 148.82, 168.02. EI-EM, m/z (Int. rel. %): $[M]^+$ 281 (22.53), 238 (6.32), [PB] 209 (100), 152 (9.49).

Benzofenona (15). Sólido blanco, p.f. 45-46°C. Cristalizó de EtOH. Rendimiento 54% por síntesis convencional, 62% por electrosíntesis. IR (película, cm^{-1}): $\nu=$ 3060 (CH, aromático), 1660 (C=O). RMN- H^1 ($CDCl_3$, ppm): $\delta=$ 7.79 (c, 2H, CH_2), 7.58 (m, 2H, CH_2), 7.46 (c, 2H, CH_2). RMN- C^{13} ($CDCl_3$, ppm): 137.63, 130, 128.23, 132.34, 196.66. EI-EM, m/z (Int. rel. %): $[M]^+$ 182(57.8), [PB] 105 (100), 77 (64.15), 50 (8.49).

9.5. Obtención de N-isobutil (2E, 6Z) dodecadienamida (2).*Síntesis de N-isobutil-6- yodo-2(E)-hexenamida (16)*

En un matraz de 250 mL equipado con un condensador protegido con CaCl_2 anhidro se disolvió NaI seco (36.8 g, 245 mmol, 5 eq.) en 130 mL de acetona seca (el NaI se secó a vacío durante 4 horas a 100 °C). A la solución se le adicionó N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida **12**, (10 g, 49.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 12 h. Después se evaporó la acetona y al residuo se le adicionaron agua (50 mL) y CH_2Cl_2 (80 mL). Se separaron las fases, y la disolución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL). Los extractos orgánicos se colectaron y se lavaron con tiosulfato de sodio al 10% (20 mL) y después con salmuera (40 mL). Finalmente, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente. El producto crudo (14.8 g) pudo cristalizar de eter/hexano para dar cristales blancos en forma de agujas, p.f: 53-54°C

IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3300, NH; 3100-3080, H-C=C; 1670, C=C; 1630, CO). RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): δ = 0.91 (d, 6H, CH_3 , J=6.7Hz), 1.2-1.4 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.8 (m, 1H, CH, J=6.9 Hz), 2.0 (m, 2H, $\text{CCH}_2\text{C}=\text{C}$), 3.0-3.3(m, 4H, CH_2N , CH_2I)

El producto crudo contenía 94 % del compuesto **16**, el resto resultó ser materia prima (estimado por RMN- ^1H). Por tal motivo, no fue necesario purificarlo y se pasó directamente a la siguiente reacción

Síntesis de la sal de Wittig 17

En un matraz bola de fondo redondo de 250 mL equipado con un condensador de reflujo se disolvió trifenilfosfina (25.7 g, 98.2 mmol, 2 eq.) en benceno seco (75 mL). Posteriormente, se adicionó el producto crudo de la reacción anterior y la solución se calentó a reflujo por 22 h. Después de terminada la reacción se enfrió a 10 °C y el benceno se separó por decantación. El producto crudo de aspecto aceitoso se lavó con hexano. El sólido blanco se cristalizó de EtOH-AcOEt, 22.2 g, 81% de rendimiento global por las dos últimas reacciones. p f: 184-185 °C. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 1706 1655 (C=C, C=O). RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): δ = 0.92 (d, 6H, 3 CH_3 , J=6.6), 1.7-2.0 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH), 2.5-2.7 (m, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 3.1 (t, 2H, NHCH_2 , J=6.6), 3.4-3.6 (m, 2H, CH_2P), 6.4

(d, 1H, CH₂CH=CHCO, J=15), 6.6 (dt, 1H, CH₂CH=CH), 7.5 (s, 1H, NH), 7.6-8.0 (m, 15H, aromáticos). RMN-C¹³ (CDCl₃, ppm): 19.9, 28.1, 31.3, 31.6, 46.5, 46.7, 118.2, 127.3, 130.2, 133.7, 134.9, 139.2, 166.4.

Síntesis homogénea de N-isobutil 2(E), 6(Z) dodecadienamida (2)

En un tubo de ensayo seco se mezcló la sal de fosfonio **17** (1.2 g, 2.14 mmol) con polvo de sodamida comercial (Aldrich) (0.34 g, 8.6 mmol, 4 eq.). El tubo se selló con septum y grasa de silicona, posteriormente se generó una atmósfera de nitrógeno dentro de él. Se adicionó THF seco con una jeringa para formar una solución 0.2 M. del iluro. La mezcla de reacción se agitó con ultrasonido por 20 minutos hasta formar una solución de color rojo ladrillo. Posteriormente se suspendió la fuente de nitrógeno y se volvió a sellar con grasa de silicona. La solución se clarificó por centrifugación y el sobrenadante que contenía al iluro libre de sales se transfirió con una jeringa a un matraz de fondo redondo en atmósfera de nitrógeno a -78 °C. A esta disolución se le adicionó lentamente hexanal (0.204g, 2.02 mmol, 0.95 eq.) en THF seco (11 mL). La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a -78 °C y después se aumentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1h se adicionó agua para disolver las sales y se realizaron 3 extracciones con éter etílico; los extractos orgánicos se juntaron. Posteriormente, la solución etérea se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna (eluyente:hexano/acetato de etilo, 4/1).

Aceite amarillo (0.307 g). 60.3% de rendimiento. EM m/z (int. rel.): 251 (32) [M⁺], 179 (59), 141 (100), 69 (85), 55 (57), 41 (44). IR (película, cm⁻¹): ν= 3288, NH; 3082, 309, H-C=C; 2850-2960, CH₃, CH₂, CHO; 1670, C=C; 1632, CO. UV λ_{max} (EtOH, nm): 212.5. RMN-H¹ (CDCl₃, ppm): δ= 0.88-0.93 (m, 9H, 3CH₃), 1.4-1.6 (m, 6H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.8 (m, 1H, CH, J=6.9Hz), 2.0 (c, 2H, CH₂CH₂CH=CH, J=6.6Hz), 2.1-2.3 (m, 4H, CH=CHCH₂CH₂CH=CH), 3.1 (t, 2H, NHCH₂CH₂, J=6.6Hz), 5.3-5.5 (m, 2H, CH=CH, isómero Z), 5.85 (dt,1H, CH=CHCO, J=15.3, 1.2), 6.09(s, NH) 6.81(dt, 1H, CH₂CH=CHCO, J=15.3, 6.3), RMN-C¹³ (CDCl₃, ppm): 13.9, 20.0, 22.4, 25.9, 27.1, 28.4, 29.1, 31.3, 32.1, 46.8,123.9, 127.9, 131.0, 143.5, 166.1

Subproducto 19. (0.370 g, 47%) Cristalizó de Hex/AcOEt en forma de agujas blancas, p.f.: 139-141°C. IR (KBr, cm^{-1}): ν = 3273, NH; 3061, H-C=C, 1676, C=C; 1636, CO. RMN- ^1H (CDCl_3 , ppm): δ = 0.9 (d, 6H, 2CH_3 , $J=6.5\text{Hz}$), 1.7-1.9 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH), 2.2-2.4 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.1 (m, 2H, NHCH_2), 5.8 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=16.5\text{Hz}$), 6.1 (s, 1H, NH) 6.7 (dt, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J=15.8, 6.8\text{Hz}$), 7.4-7.8 (m, 10H, dos anillos aromáticos). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , ppm): 20.1, 28.4, 29.3, 32.4, 32.6, 46.8, 124.8, 128.7, 131.8, 132.0, 142.2, 165.8. EM m/z (int. rel.): 369 (32) [M^+], 297 (100), 269 (28), 215 (52), 201 (58).

10. PERSPECTIVAS

Las actividades que se proponen desarrollar, como continuación de este trabajo, están ordenadas en función de los capítulos tratados en esta tesis:

Obtención de aldehídos por oxidación de alcoholes primarios.

Existen varias propuestas para hacer más simple, barato y sustentable el proceso de electro-oxidación de alcoholes a los respectivos aldehídos o cetonas cuando se utilizan dobles mediadores TEMPO-Bromuro en el sistema de dos fases agua/diclorometano, éstas son: a) cambiar la fuente de energía, utilizando la energía solar vía una foto-celda para llevar a cabo la electrólisis. De esta forma, se estaría cumpliendo con el principio de la química verde, el cuál propone utilizar fuentes de energía renovables; b) cambiar el potenciostato-galvanostato por un convertidor de corriente más económico (cien pesos). En consecuencia, el proceso será mucho más barato y simple, estimulando a los químicos orgánicos a iniciarse en la práctica de la electrosíntesis orgánica; c) cambiar el diclorometano por acetato de etilo, ya que el primero es más tóxico y volátil que este último. Para ésto, es necesario diseñar otro tipo de celda, puesto que el acetato de etilo es menos denso que el agua por lo que la electrólisis se llevaría a cabo en la fase inferior; d) transformar el proceso en una electrólisis apareada, por medio de la cual se aprovecharía el cátodo para reducir el oxígeno en agua oxigenada, ésta a su vez oxidaría el bromuro a bromo. De esta manera, se aprovecharía al máximo la energía, ya que se generaría bromo en el ánodo y el cátodo; e) implementar este proceso de electrólisis como una práctica de electrosíntesis orgánica verde. Así, los alumnos tendrán sus primeras experiencias en este tipo de tecnología. Además, comprenderán las grandes aportaciones de ésta para un desarrollo químico sustentable.

Por lo que se refiere a la oxidación de alcoholes con PCC, sería interesante estudiar más a fondo las oxidaciones de 2-ariletanoles, tanto con grupos electro-donadores como electro-atractores, ya que, al menos para anillos aromáticos activados, no se obtienen los aldehídos esperados.

Obtención de alquenos (E) vía la reacción de Horner-Emmons.

Aplicar la versión electroquímica de Horner-Emmons en celda no dividida con magnesio como ánodo de sacrificio para la obtención de moléculas de estructuras complejas. De tal forma que, en alguna etapa de la síntesis, esté involucrada dicha reacción y por la presencia de otros grupos funcionales, sea sensible a medios alcalinos.

Obtención de N-isobutilamidas a partir de ácidos carboxílicos.

Comprobar la pureza de la NBS y en su caso purificarla, con el objeto de mejorar los rendimientos en la amidación C y E de ácidos carboxílicos vía el ión aciloxitriphenilfosfonio. A raíz del descubrimiento de la descarboxilación de un α -hidroxiácido vía el ión aciloxitriphenilfosfonio, se propone realizar experimentos con distintos α -hidroxiácidos, tanto por la ruta química como por la ruta electroquímica con el propósito de evaluar la versatilidad y aplicación de esta reacción.

Obtención de N-isobutil (2E, 6Z) dodecadienamida

Para esta reacción se propone investigar la influencia del ultrasonido y la presencia de trazas de agua sobre las sales de Wittig, puesto que con intensidades altas de ultrasonido, da sub-productos no esperados en dicha reacción.

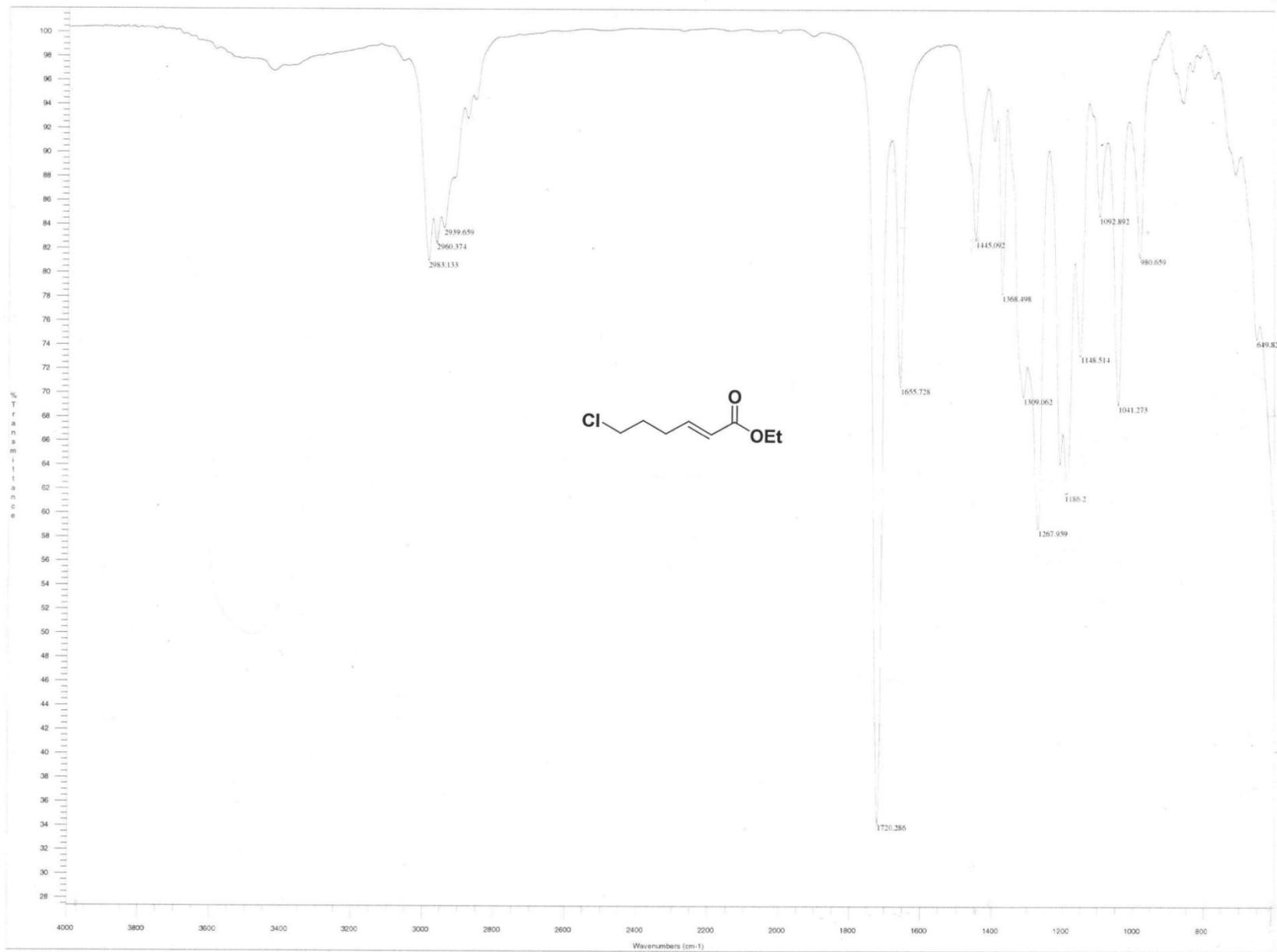
Por lo que se refiere a la estrategia total de síntesis, se sugiere cambiar la última etapa de la reacción de Wittig. Lo anterior se propone por las razones siguientes: a) moderado rendimiento; b) generación de óxido de trifenilfosfina como sub-producto difícil de separar del producto final; c) la reacción no es estereoespecífica hacia el alqueno Z, el cuál muestra actividad biológica. Los inconvenientes anteriores son puntos negativos hacia una química sustentable. Por tal motivo, se sugiere obtener el alqueno Z a partir de la hidrogenación de un alquino. Esta reacción de adición presenta una economía atómica del 100%, cumpliendo de esta manera con uno de los principios de la química verde.

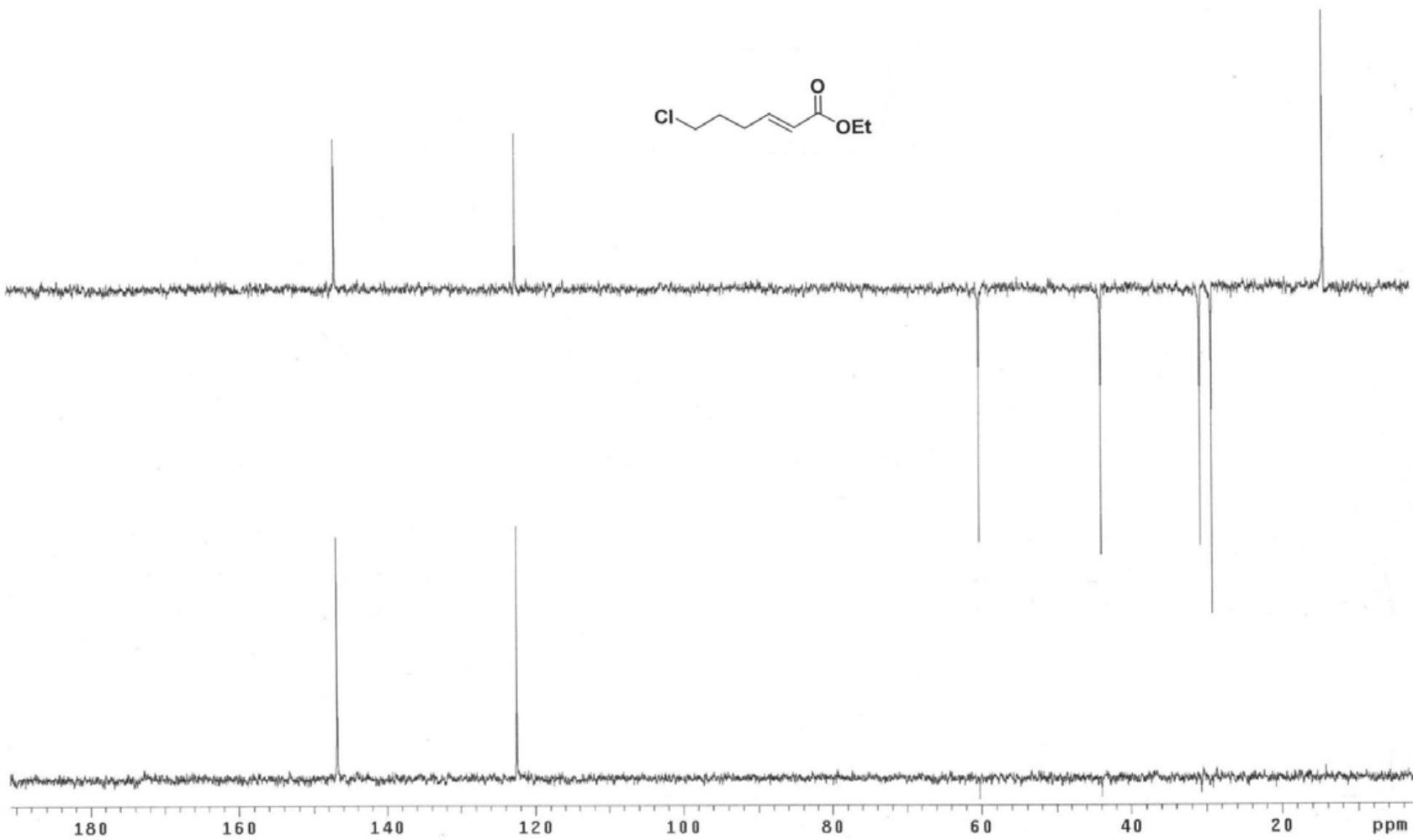
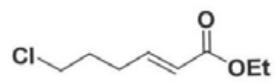
Finalmente, se recomienda realizar pruebas de actividad biológica específicas para el producto final, tales como: insecticida, antihelmíntico y anestésico local.

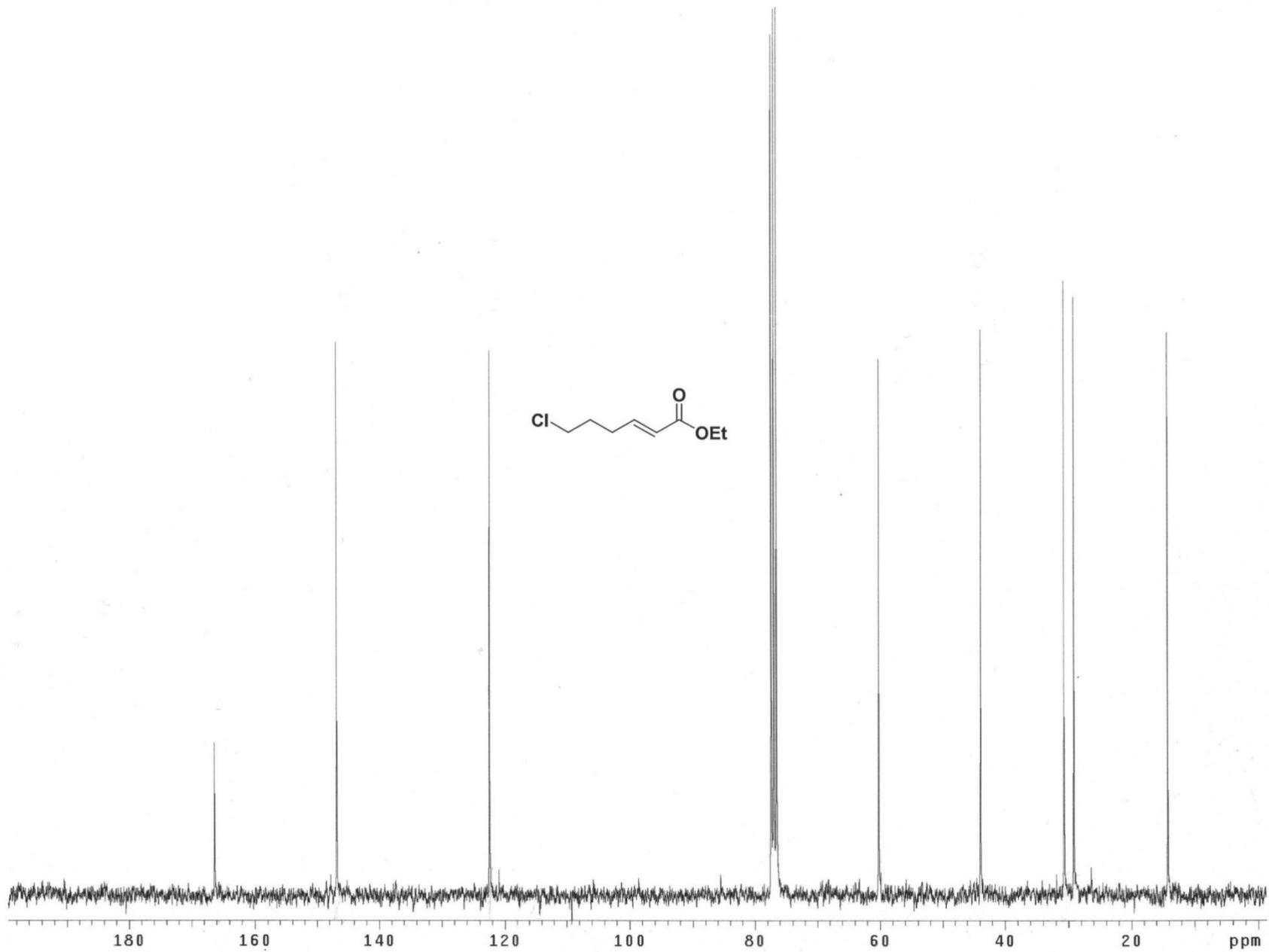
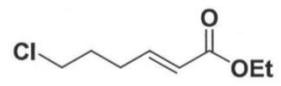
Esta propuesta se justifica por la similitud estructural del compuesto con productos naturales que presentan este tipo de actividad biológica, tales como α -Sanshool y Espilantol.

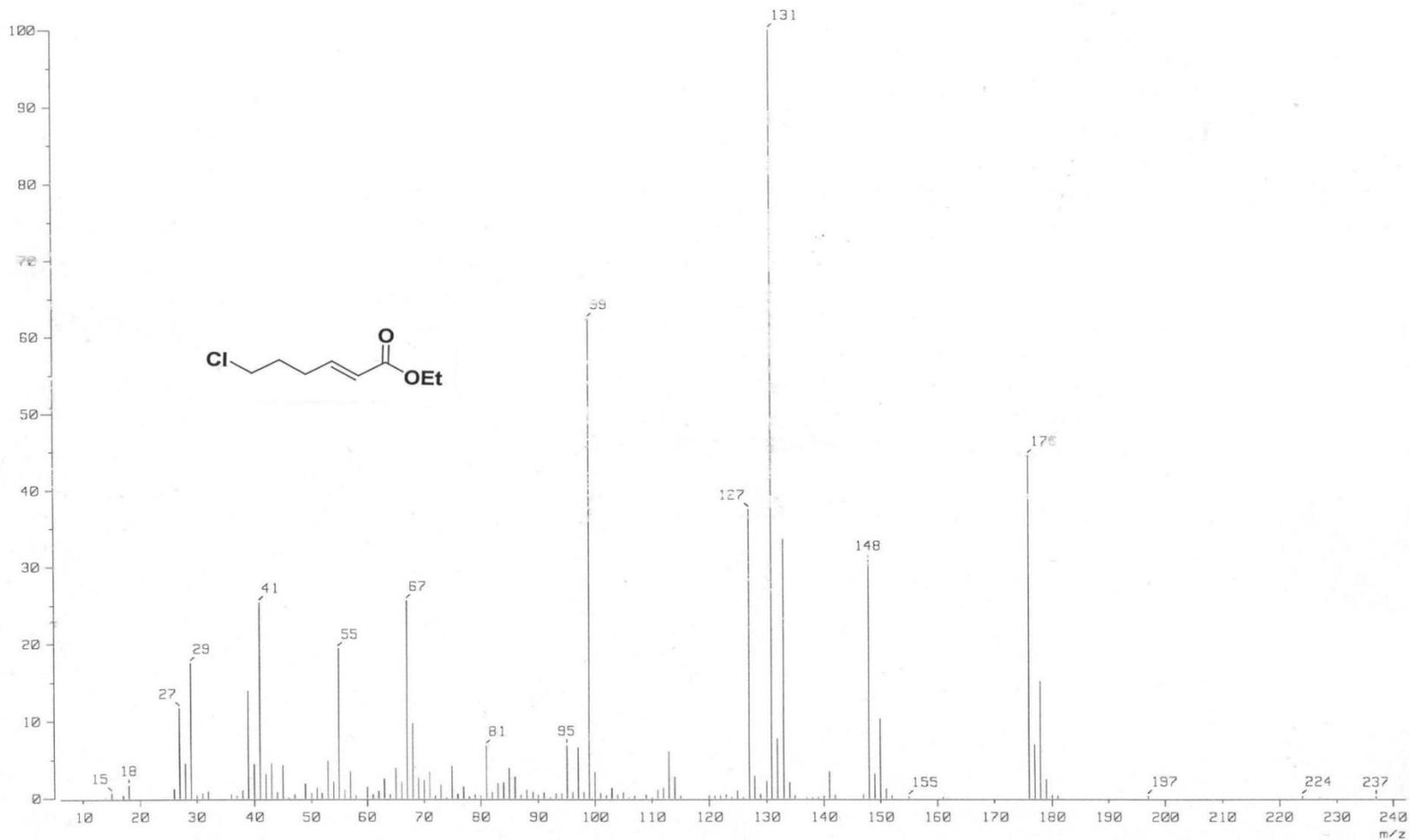
12. ANEXOS

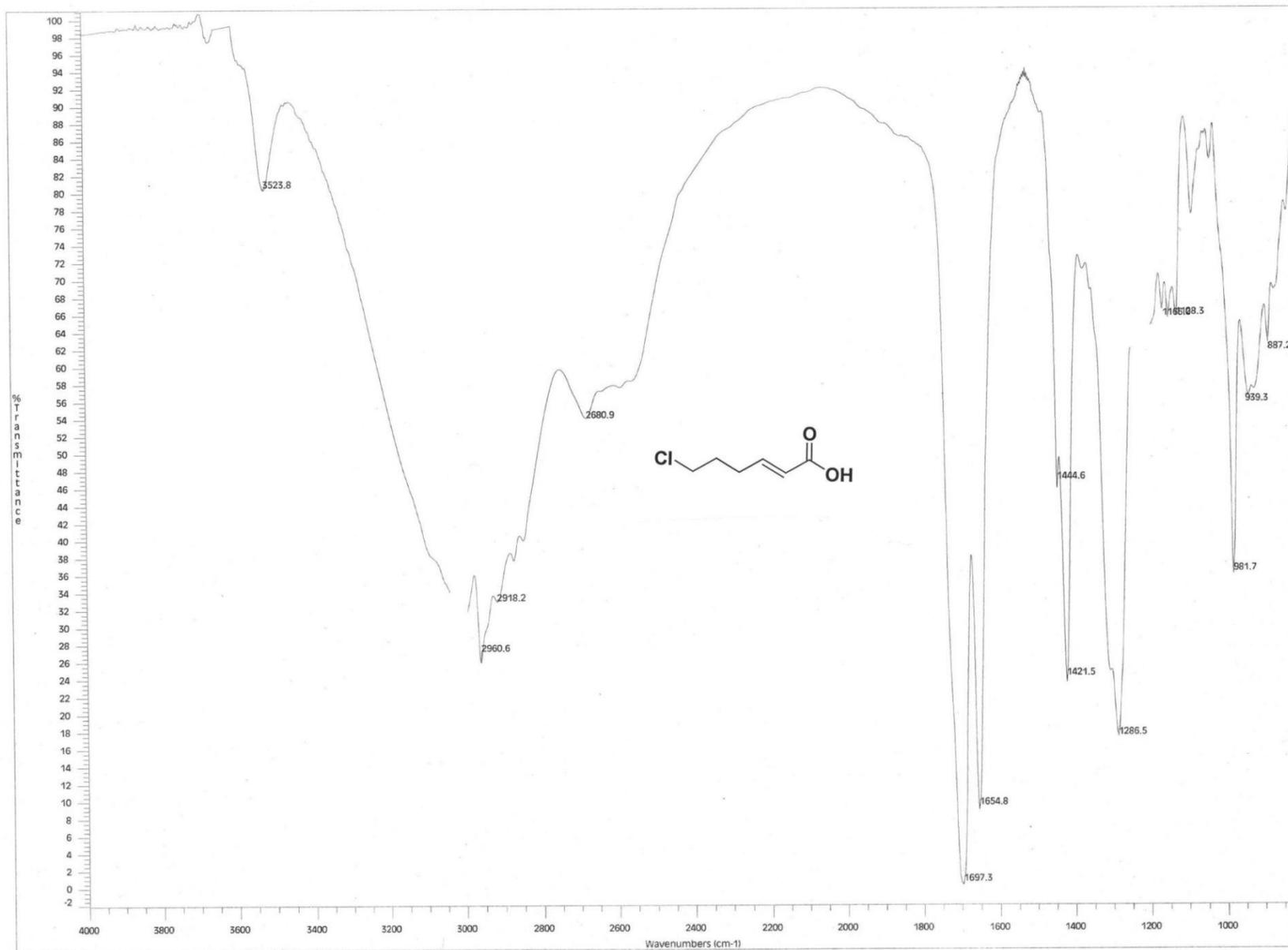
12.1 Espectros de compuestos sintetizados

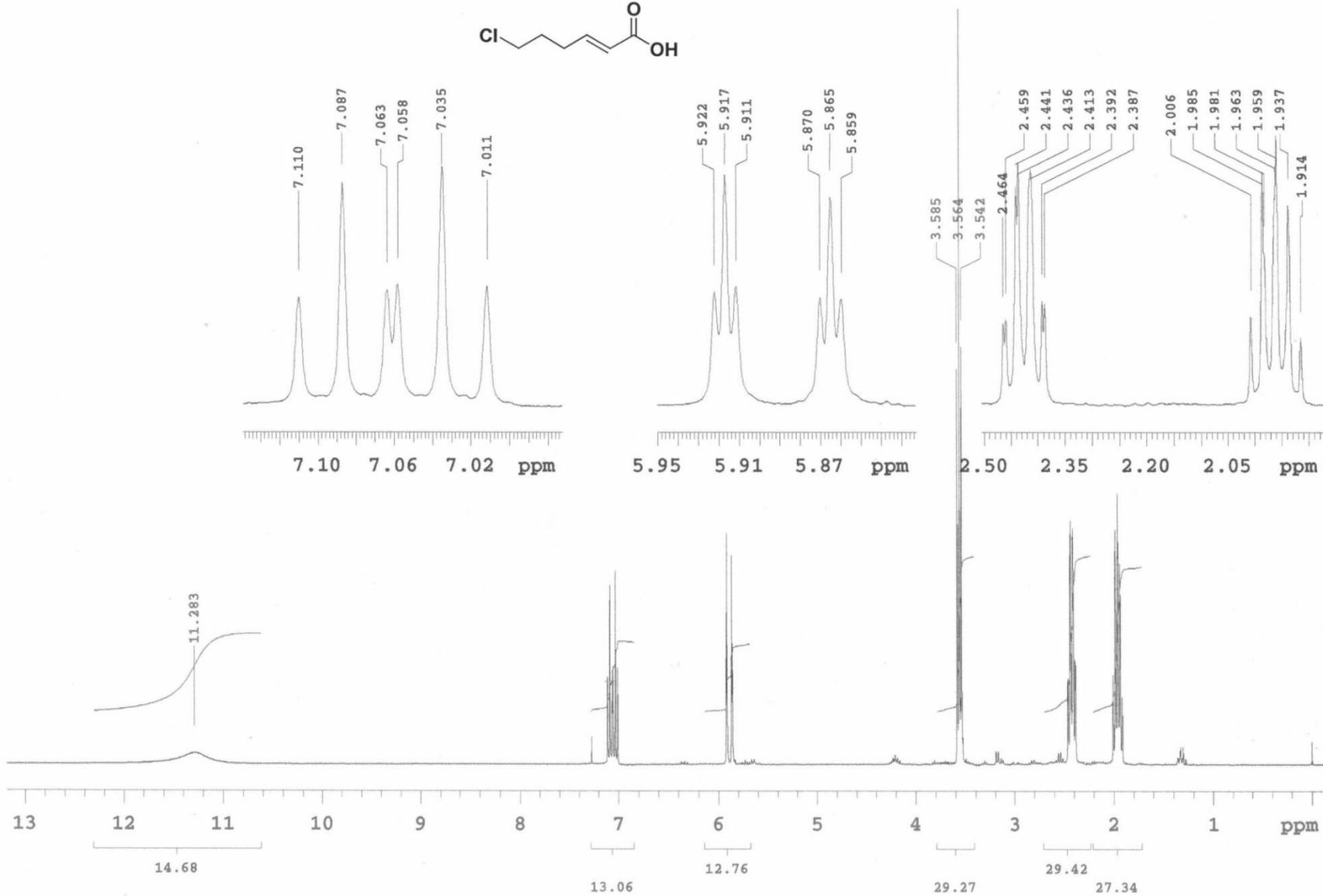
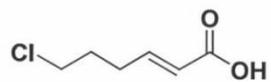


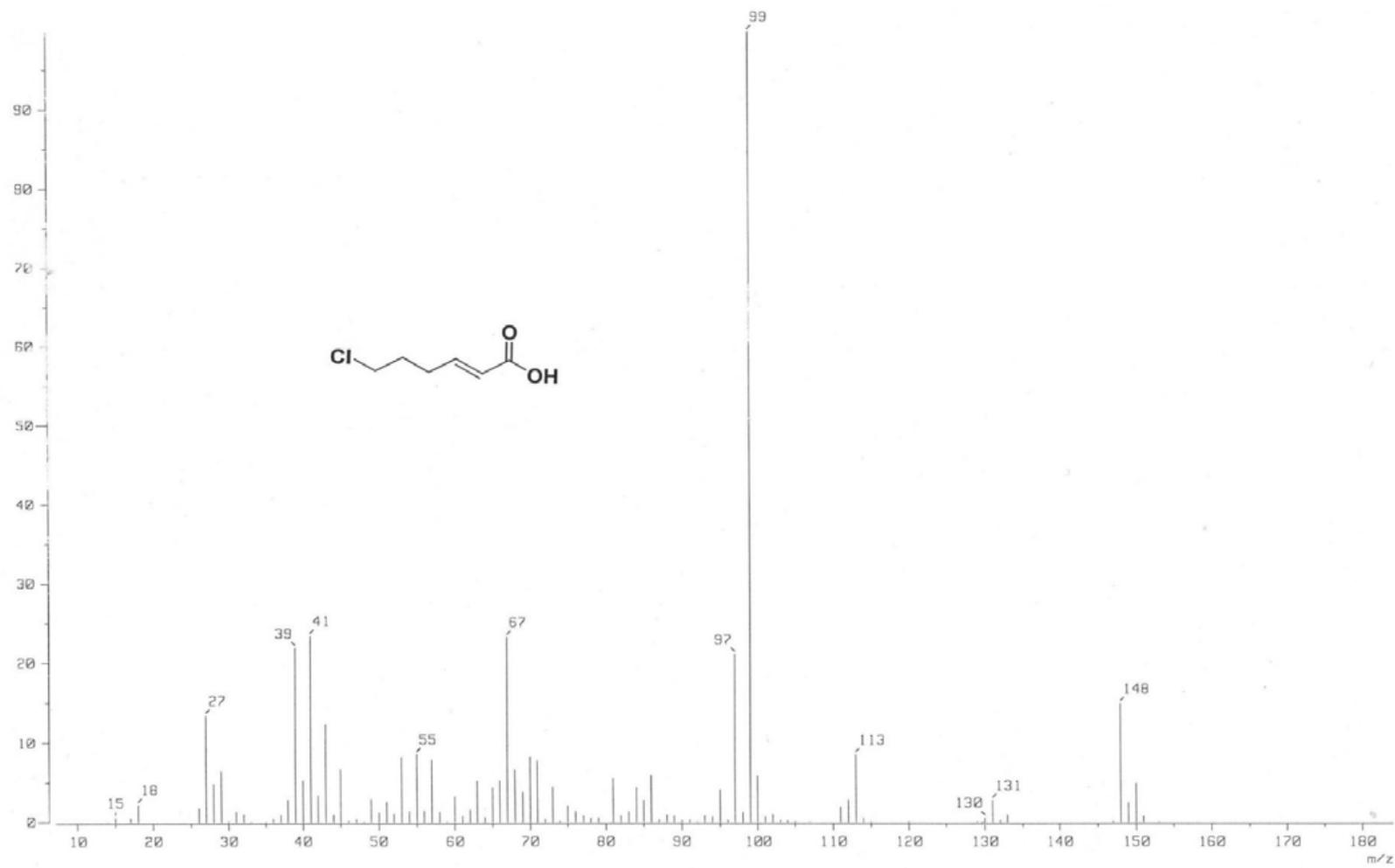


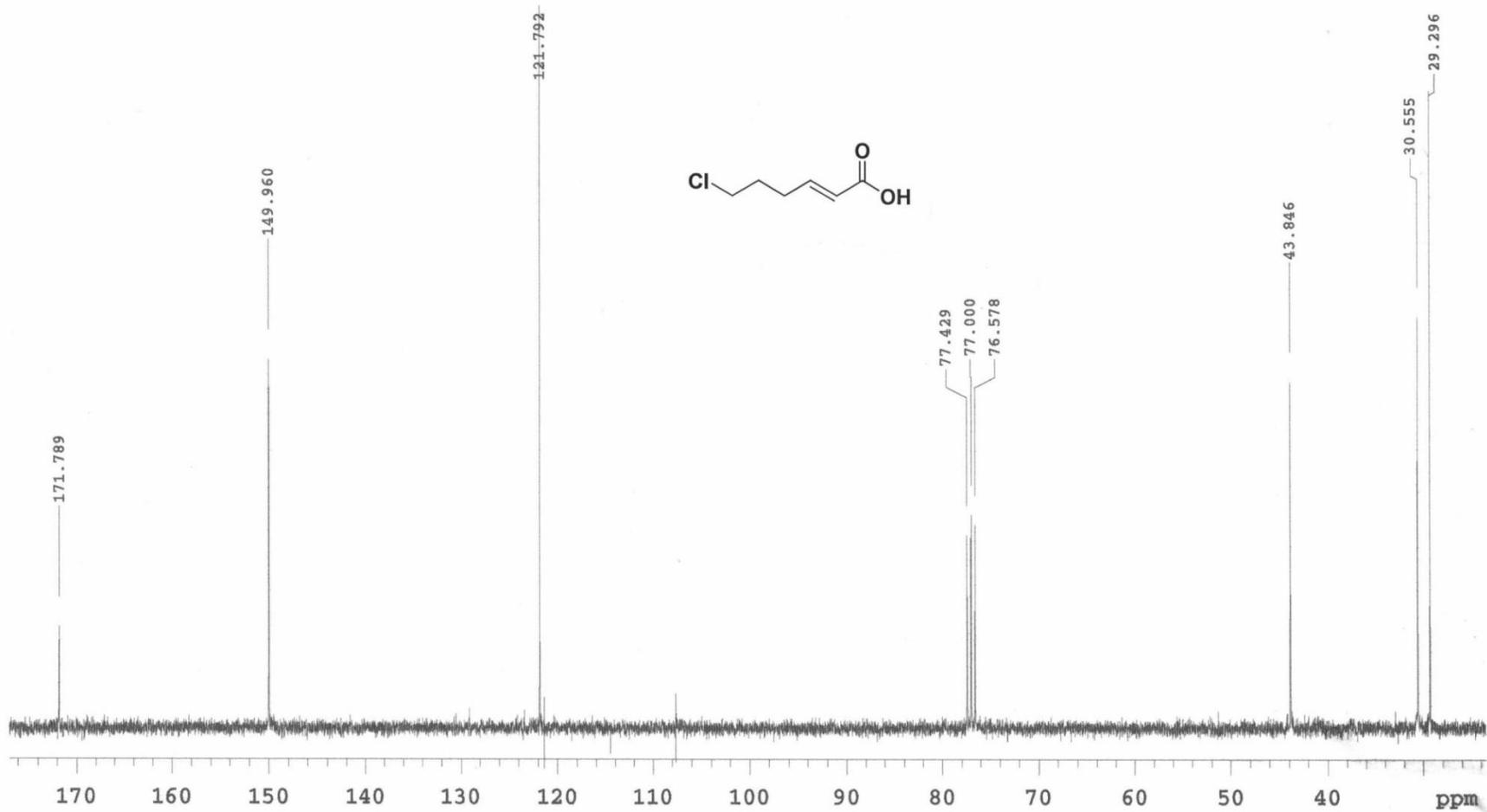


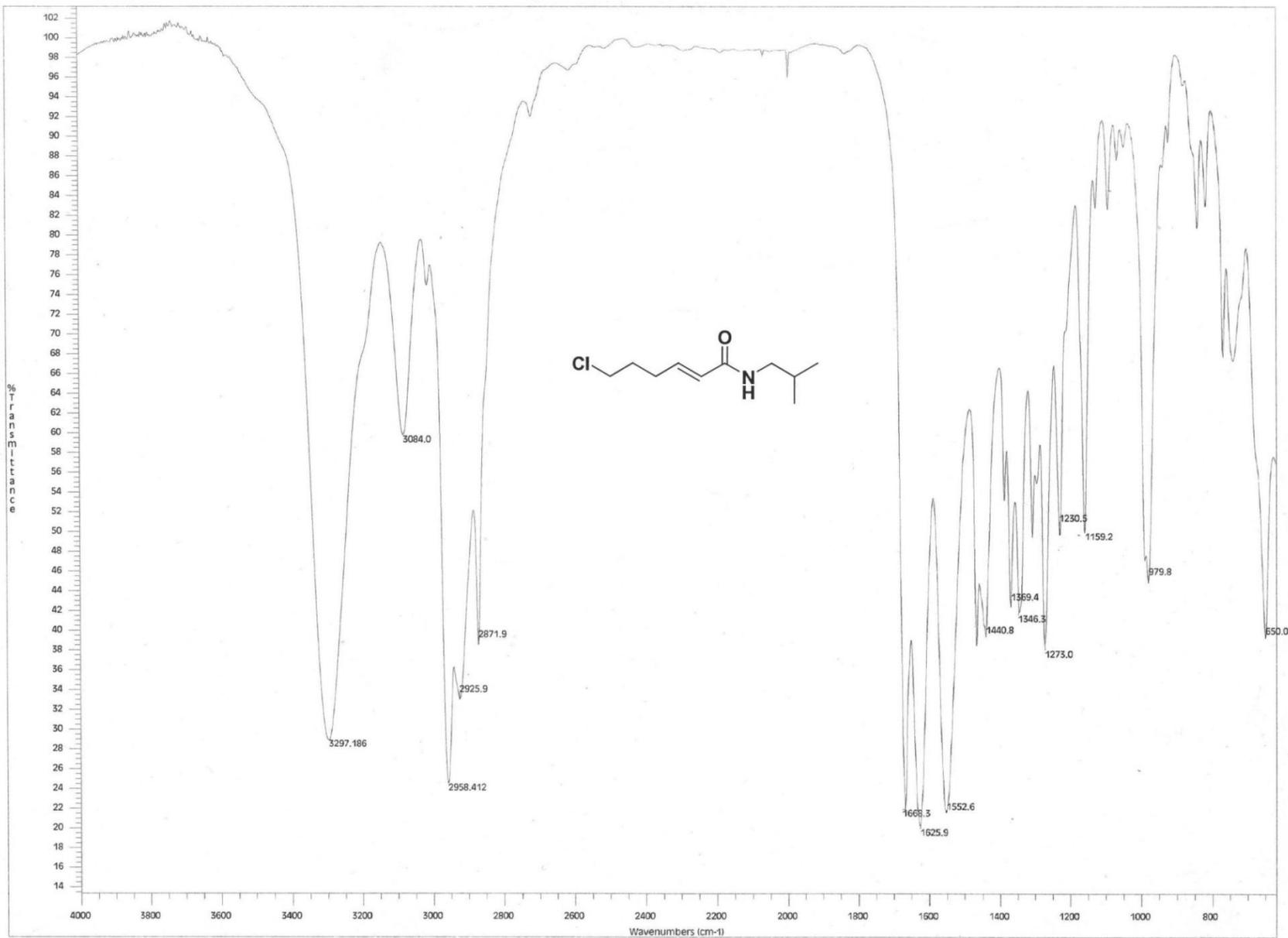


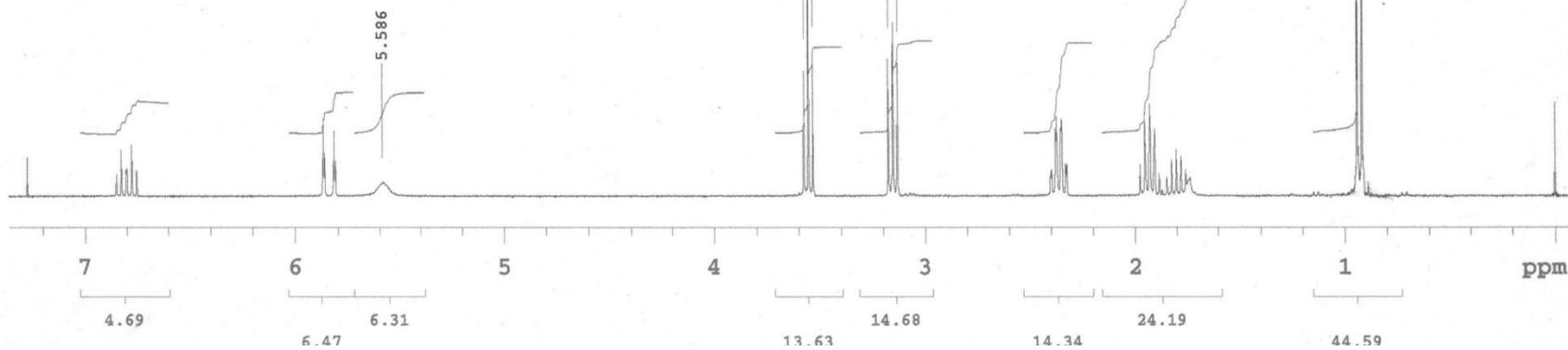
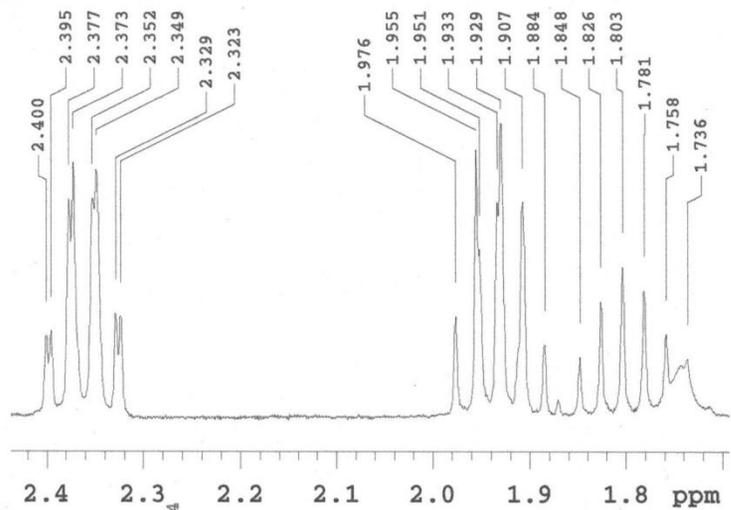
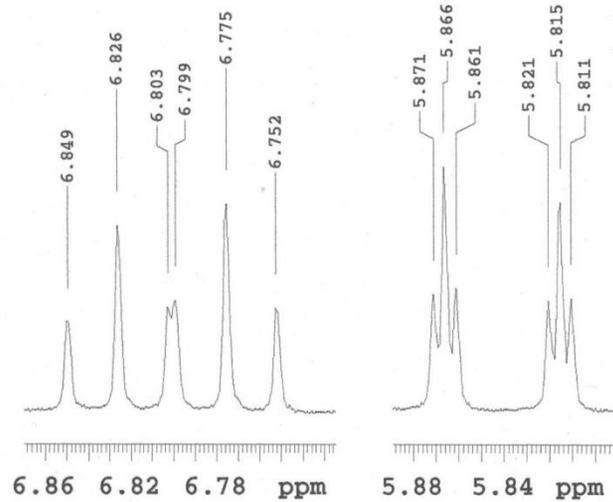
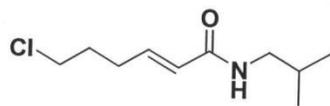


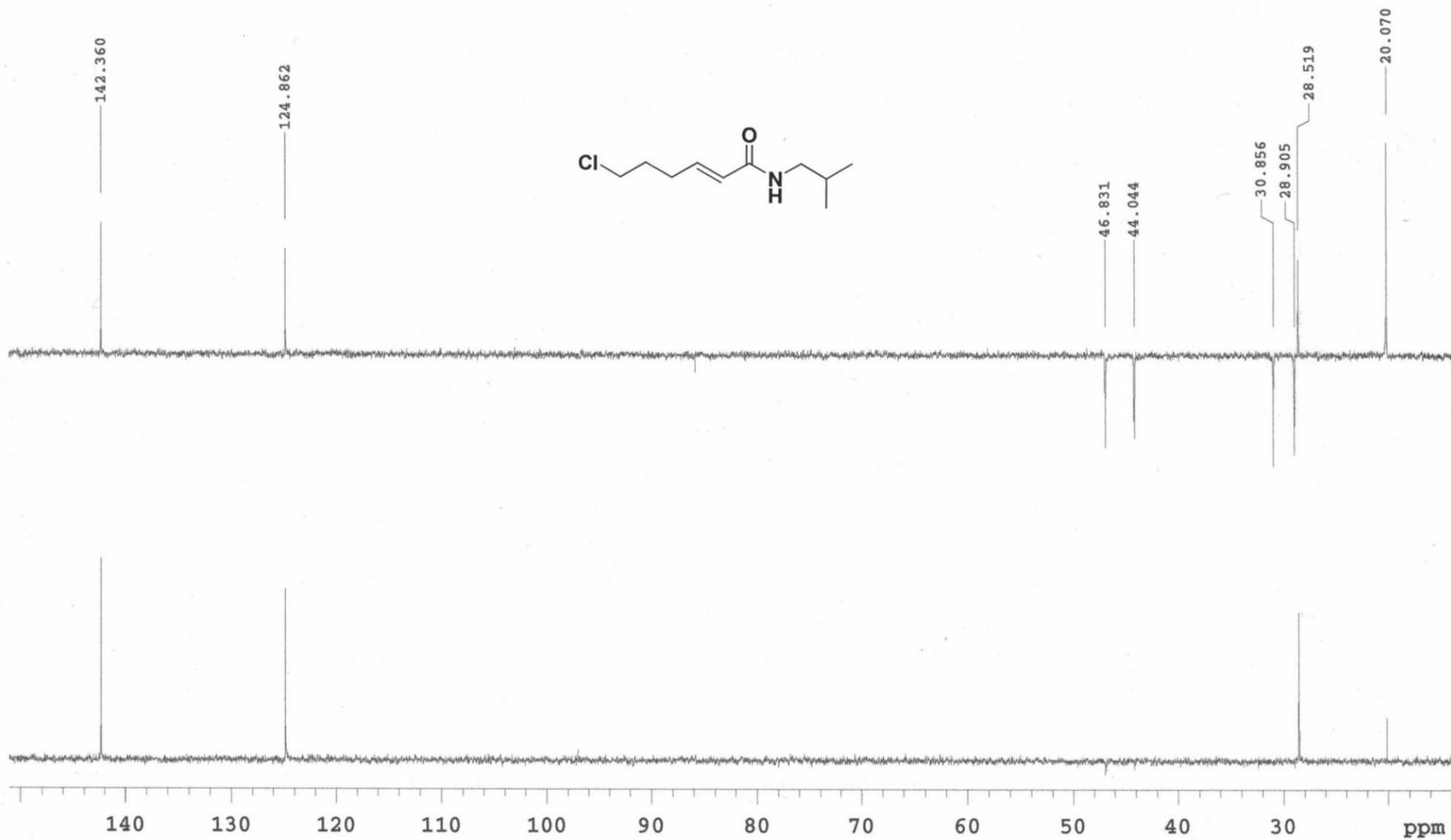


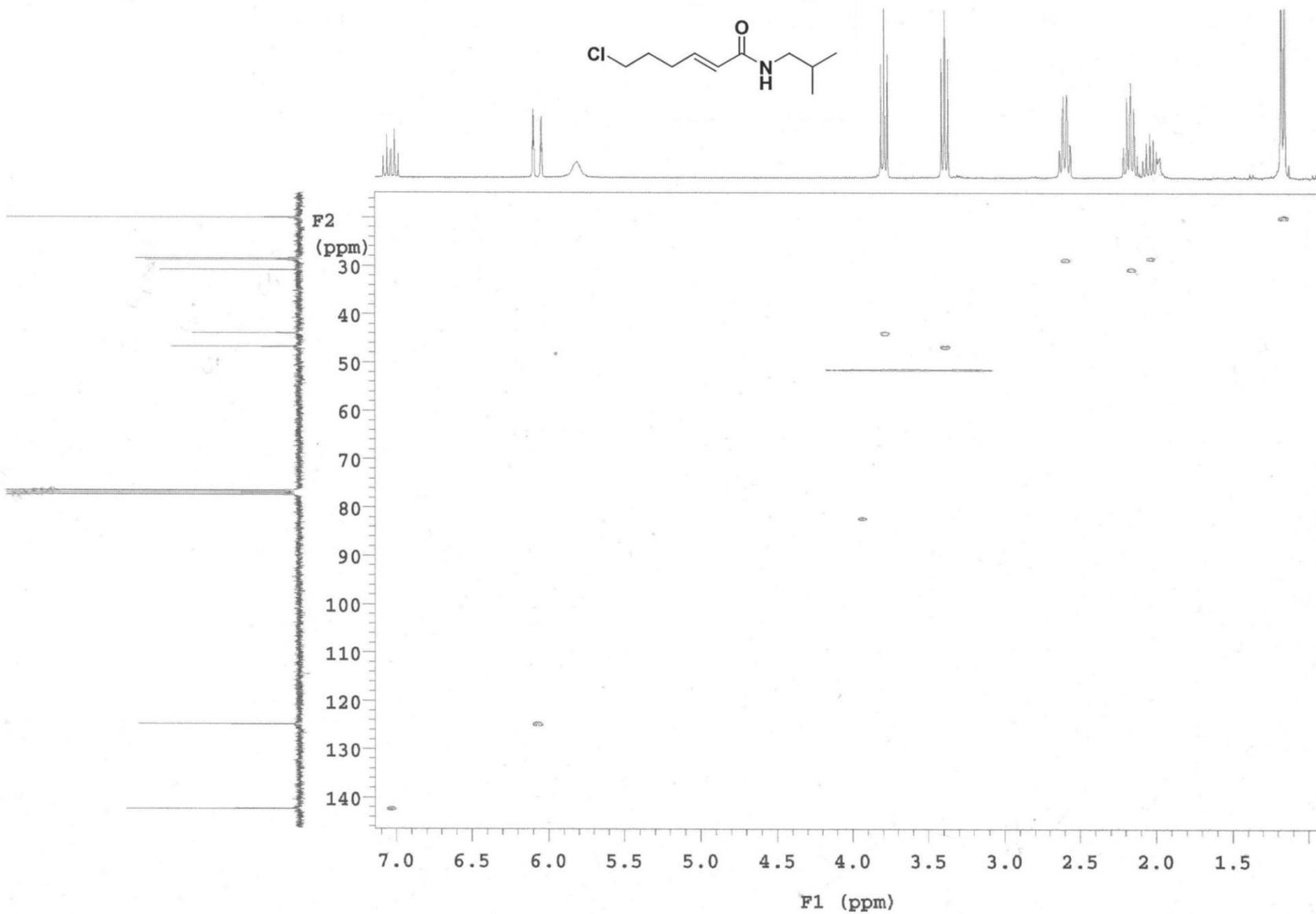
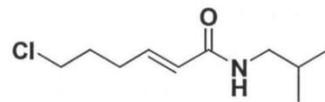


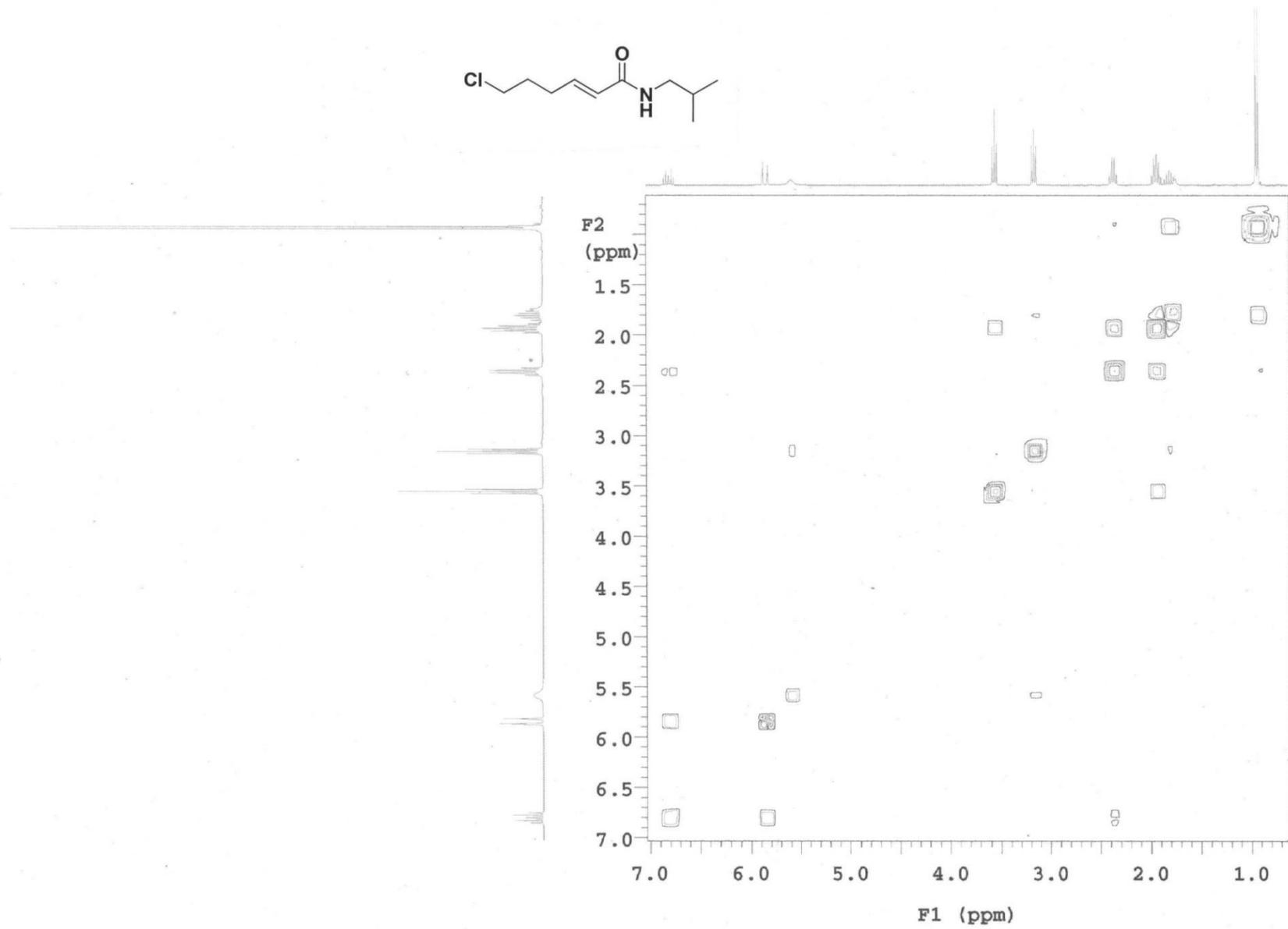
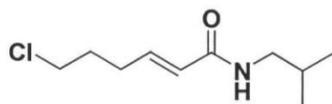


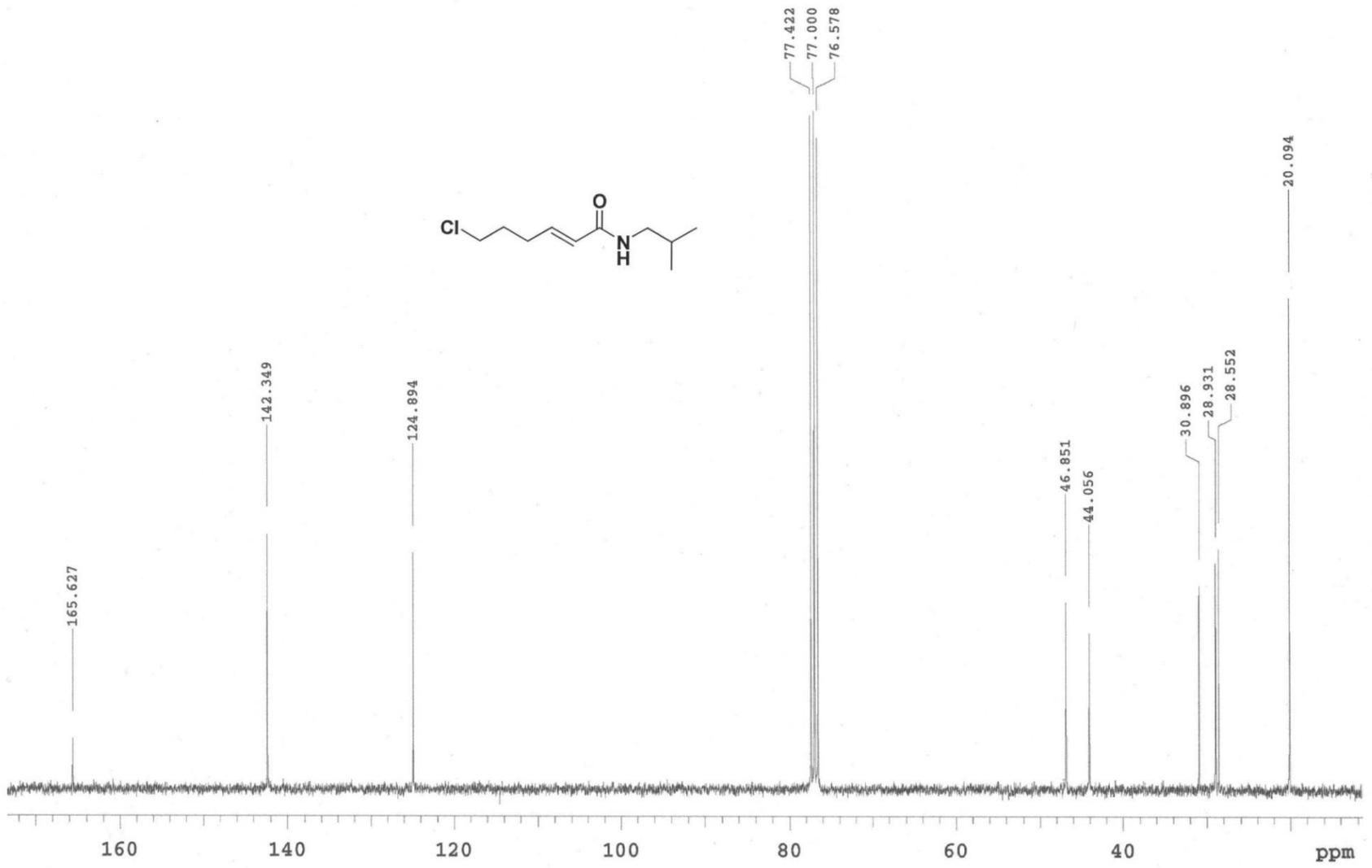


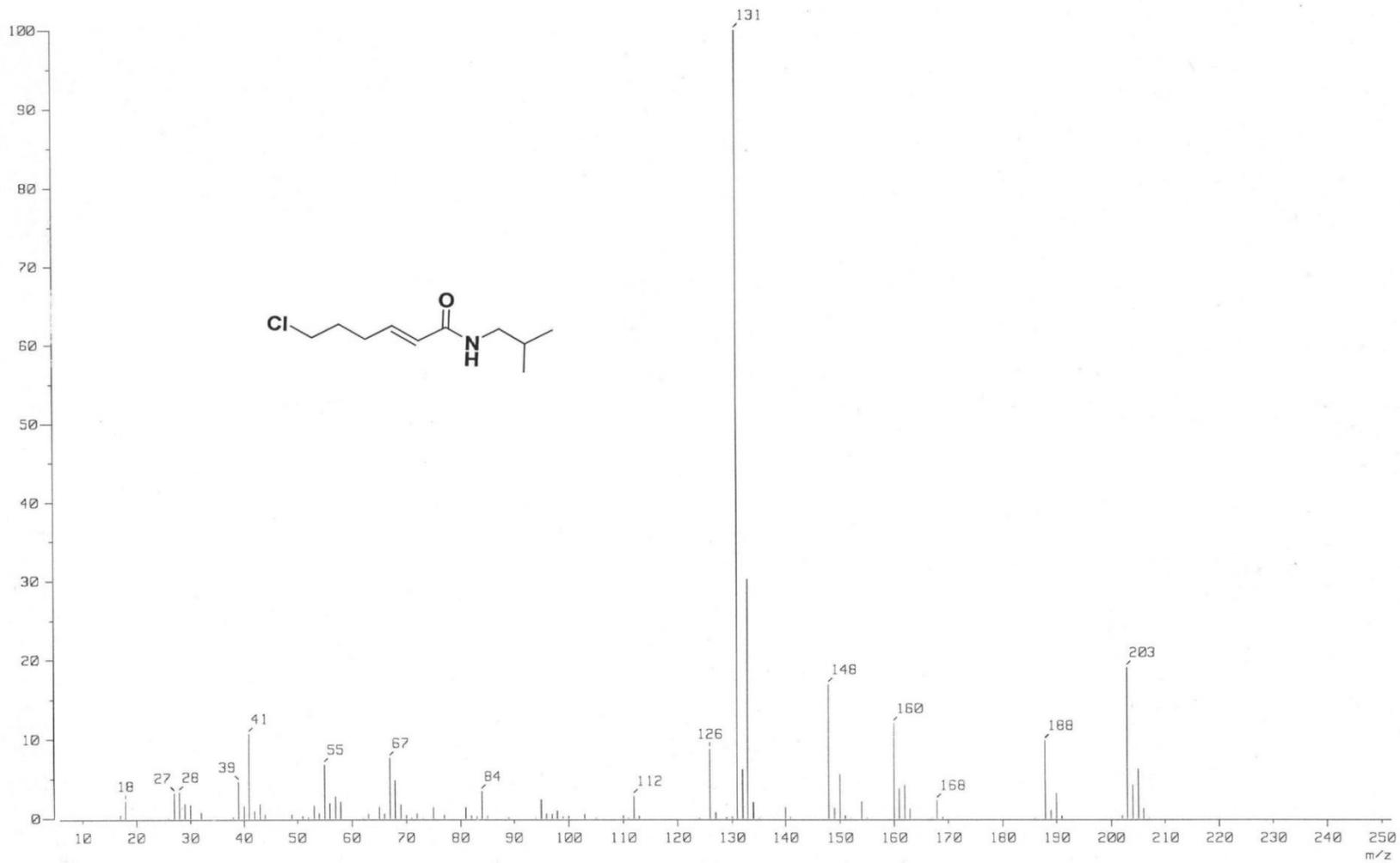


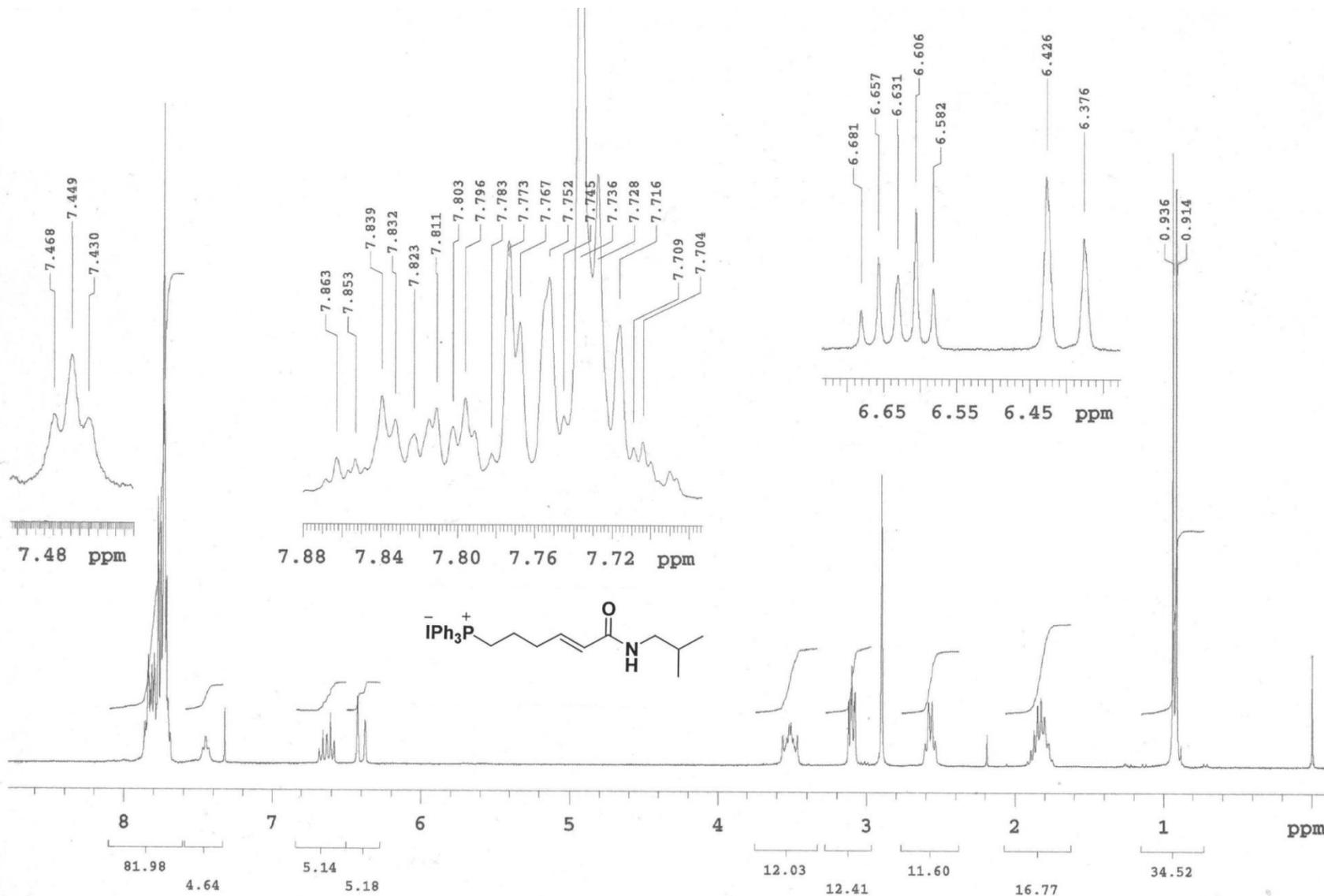


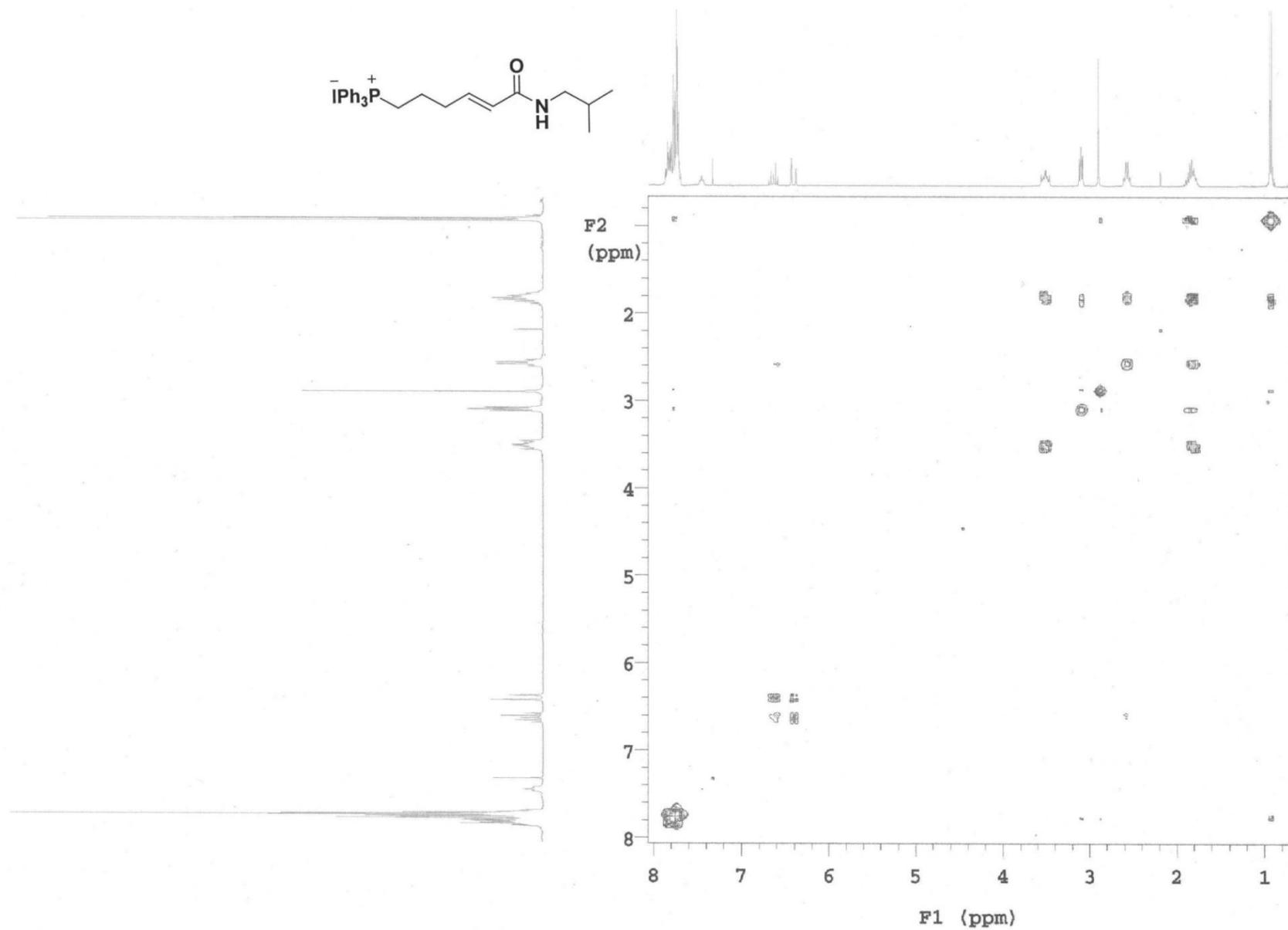
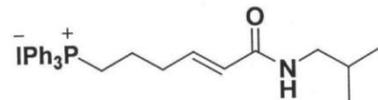


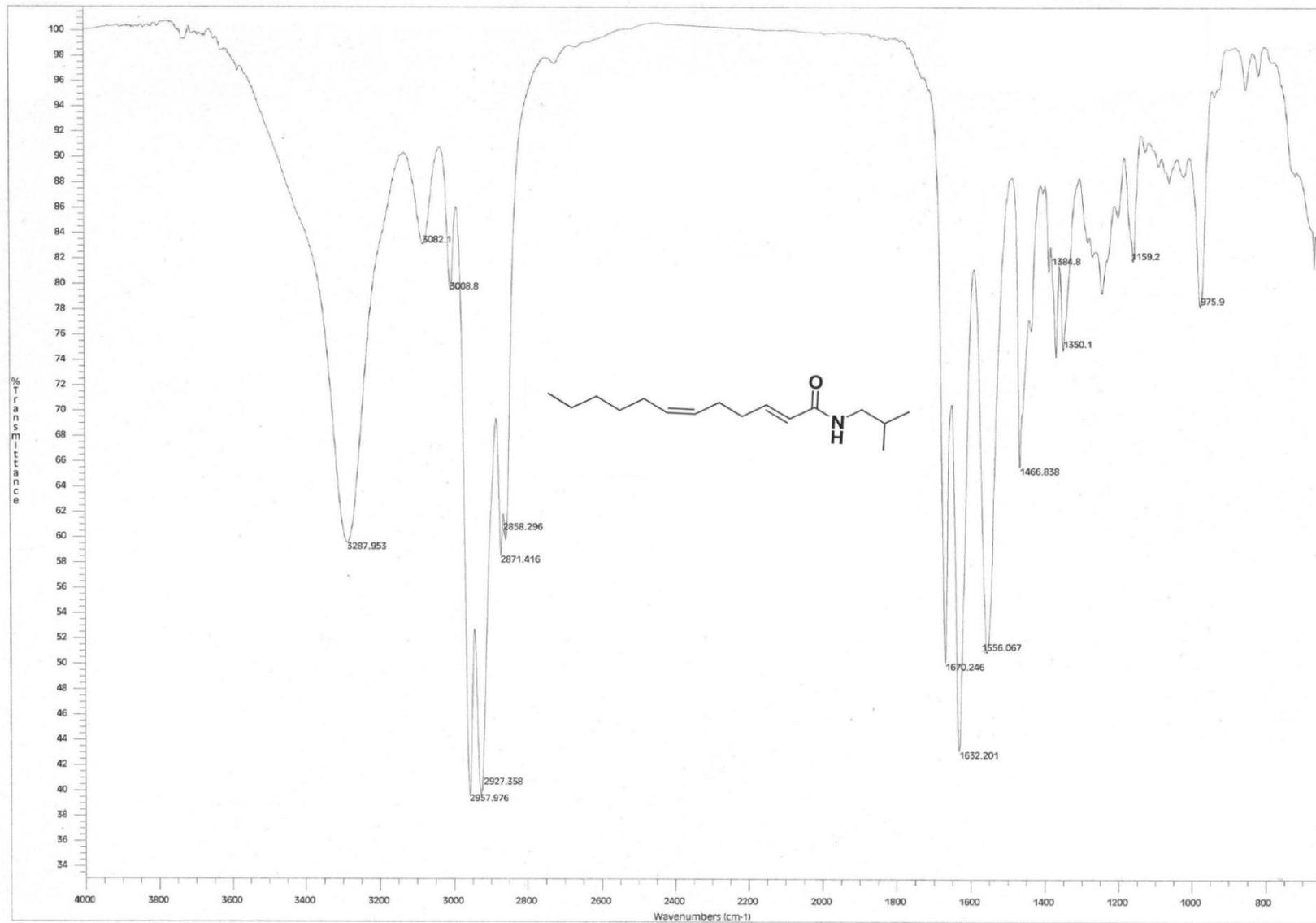


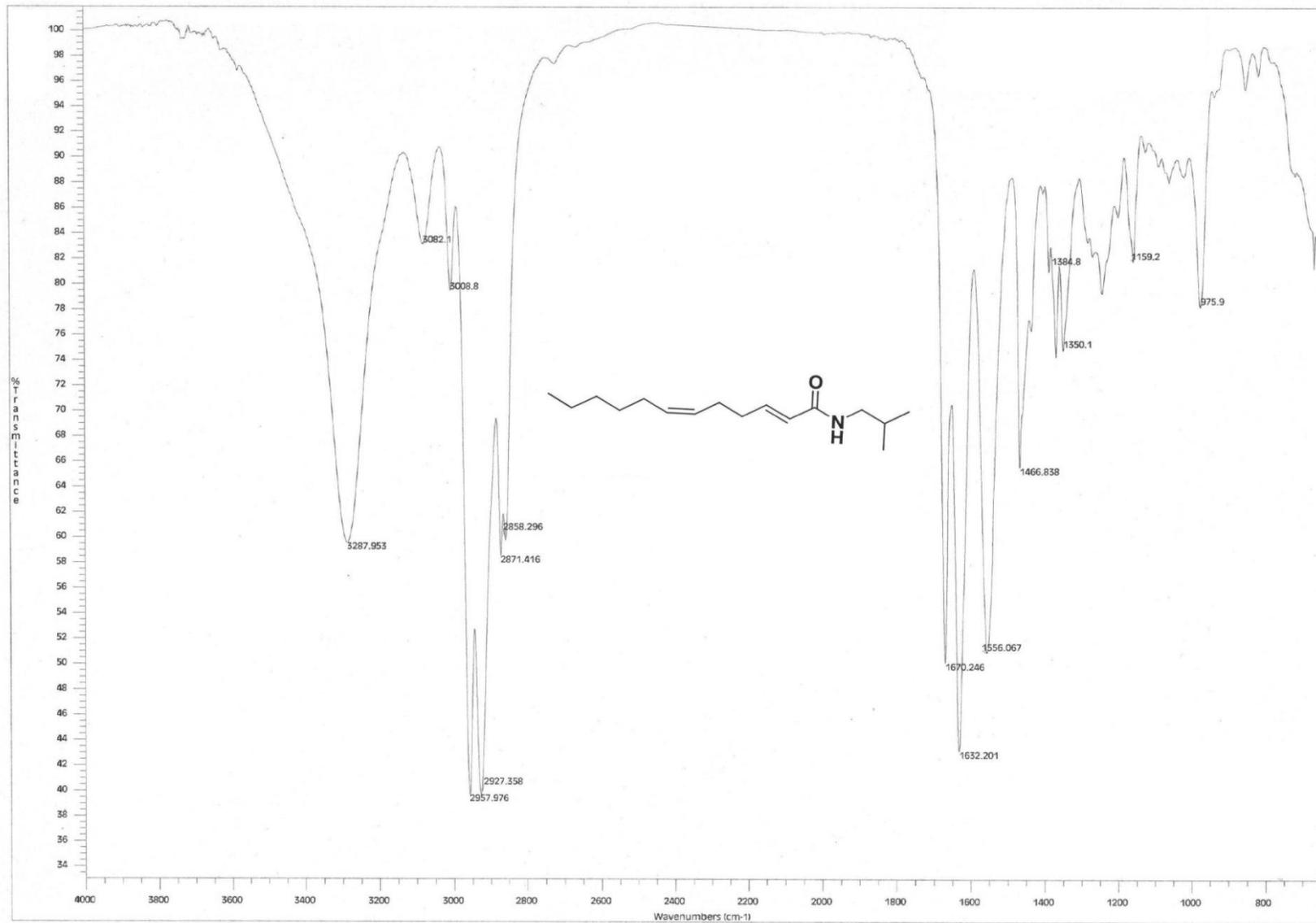


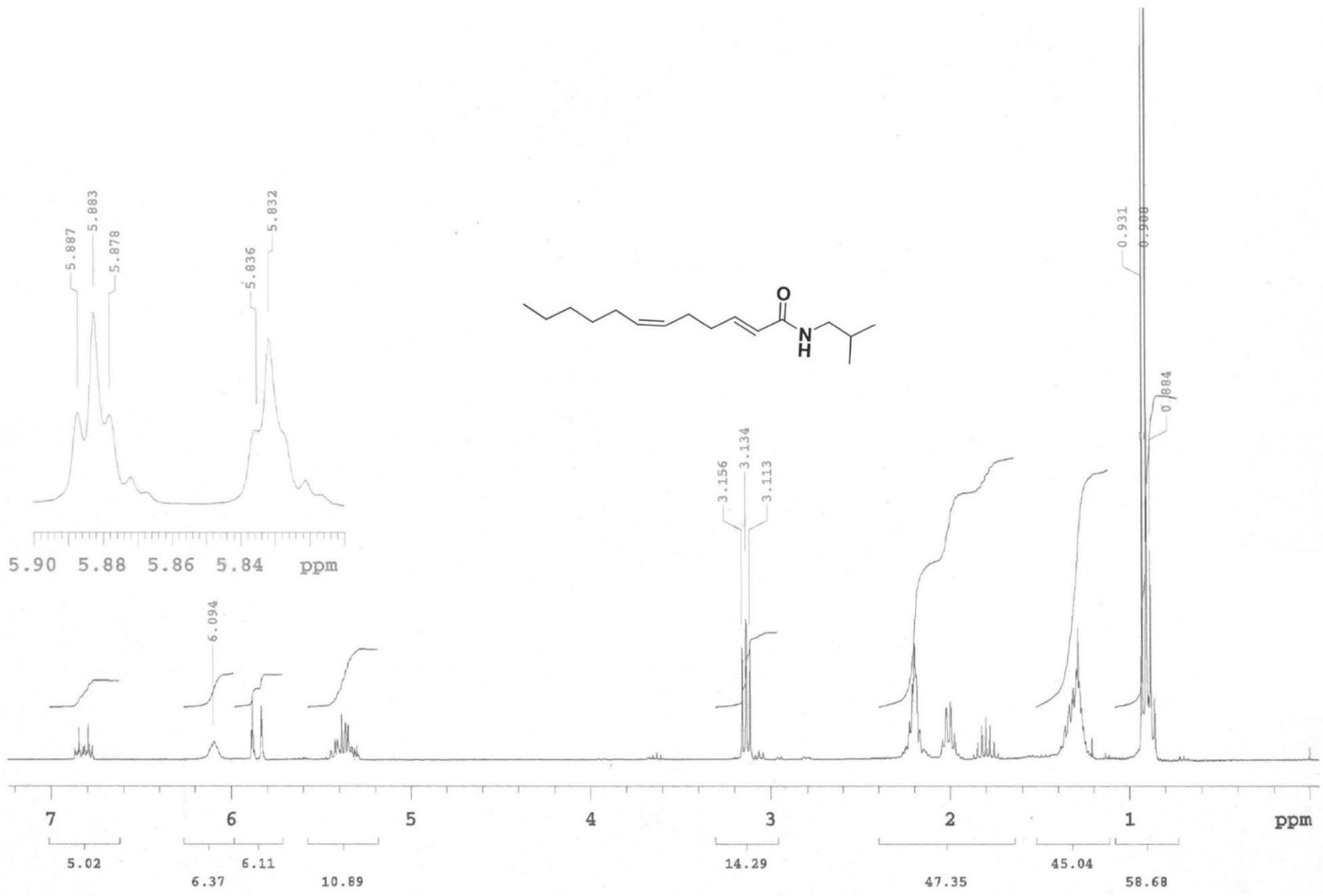


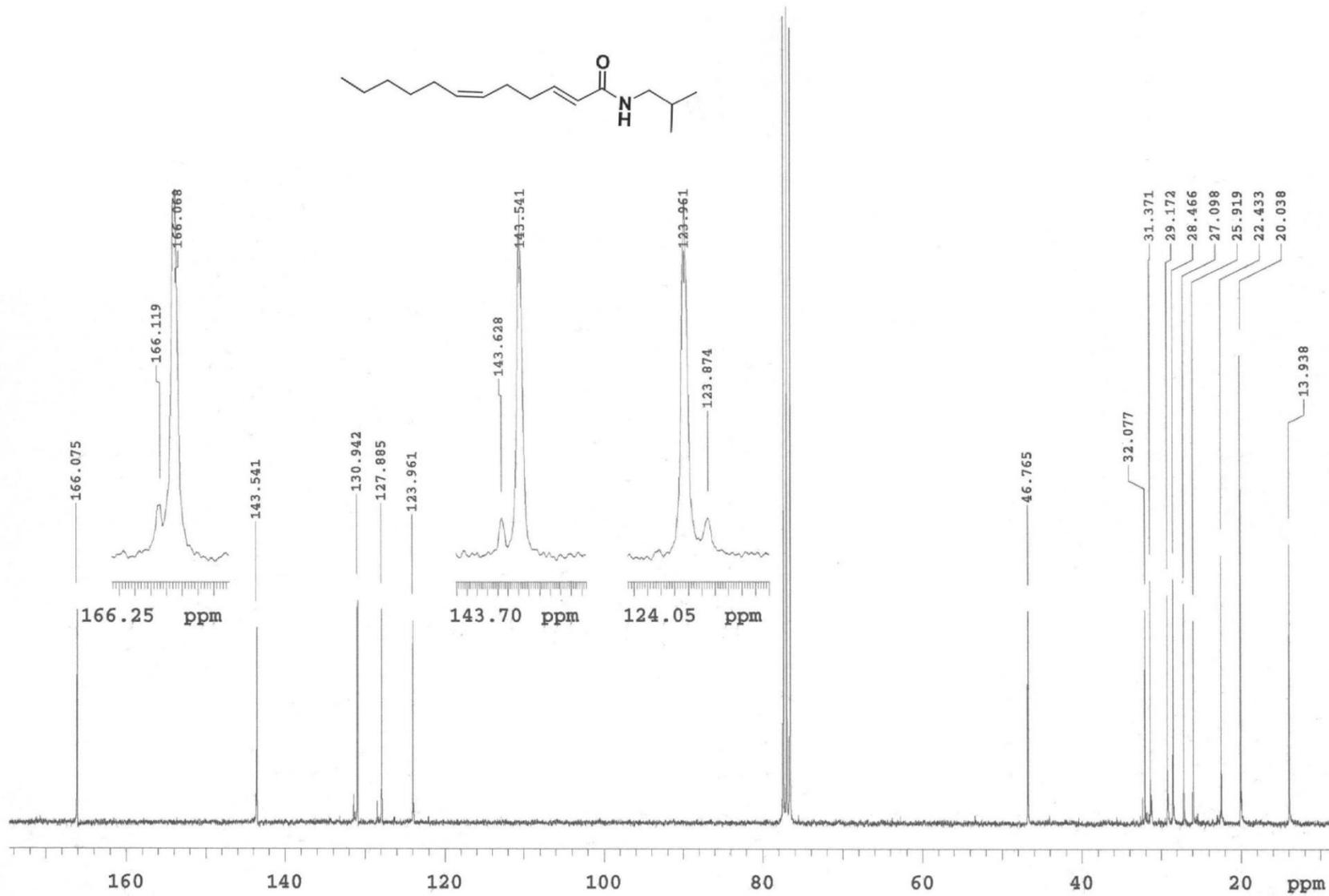
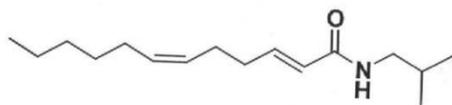


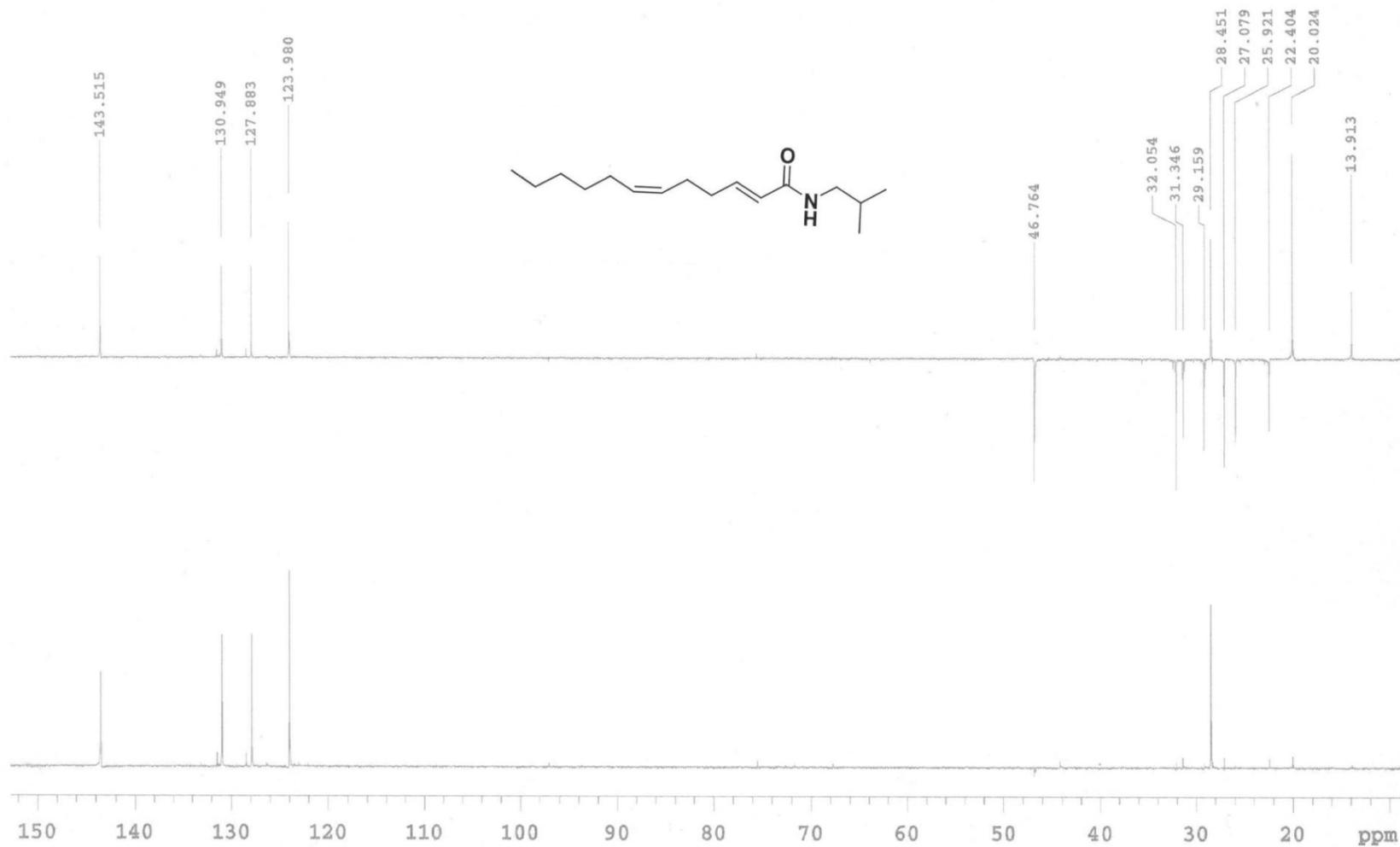


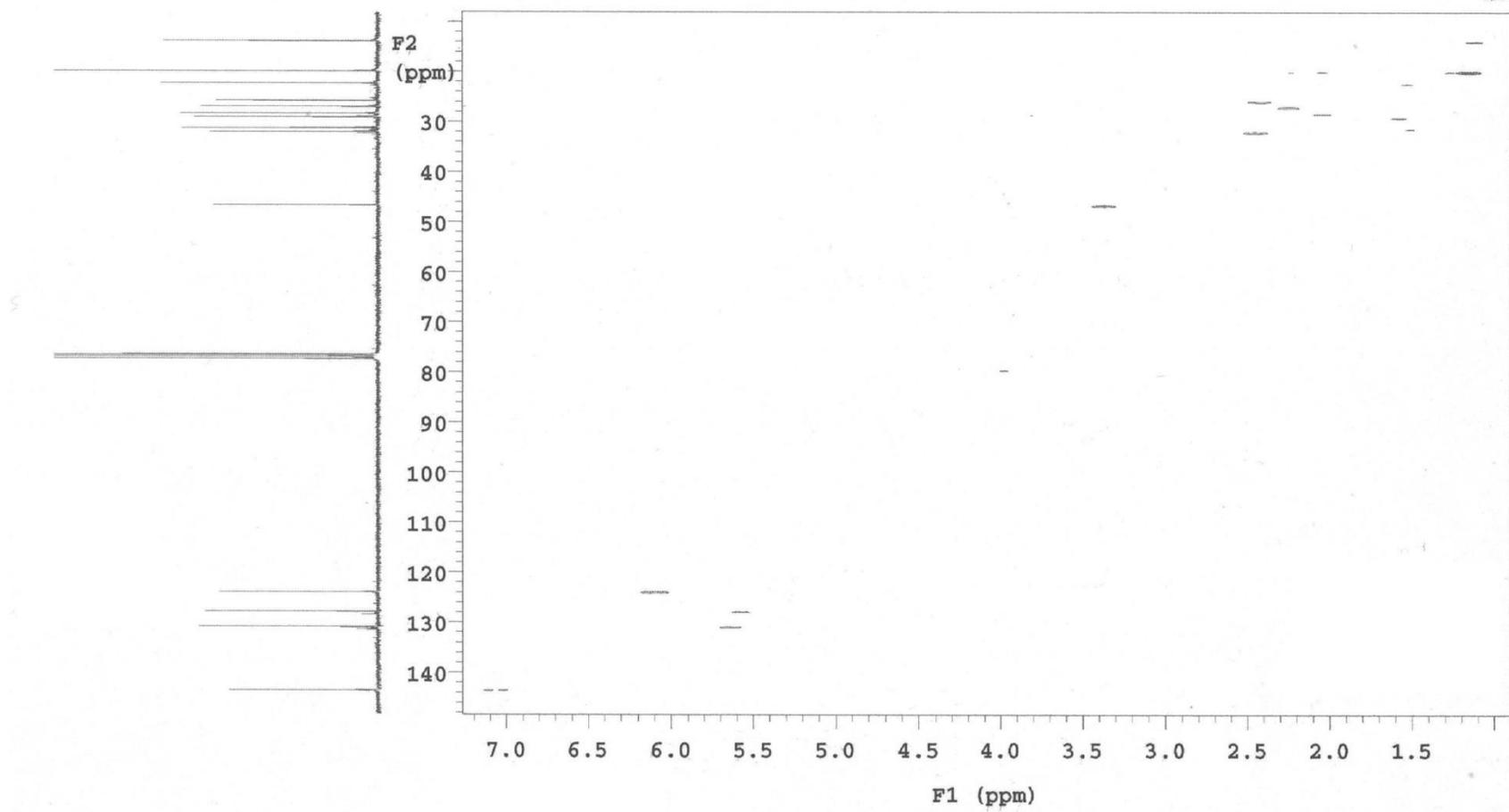
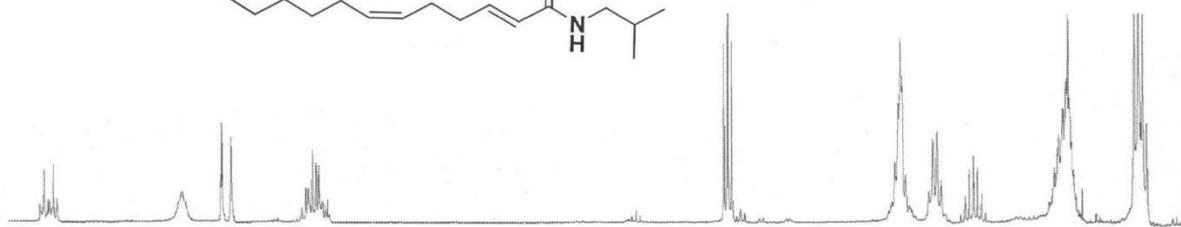
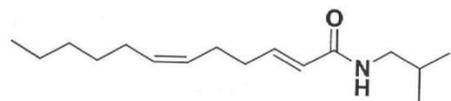


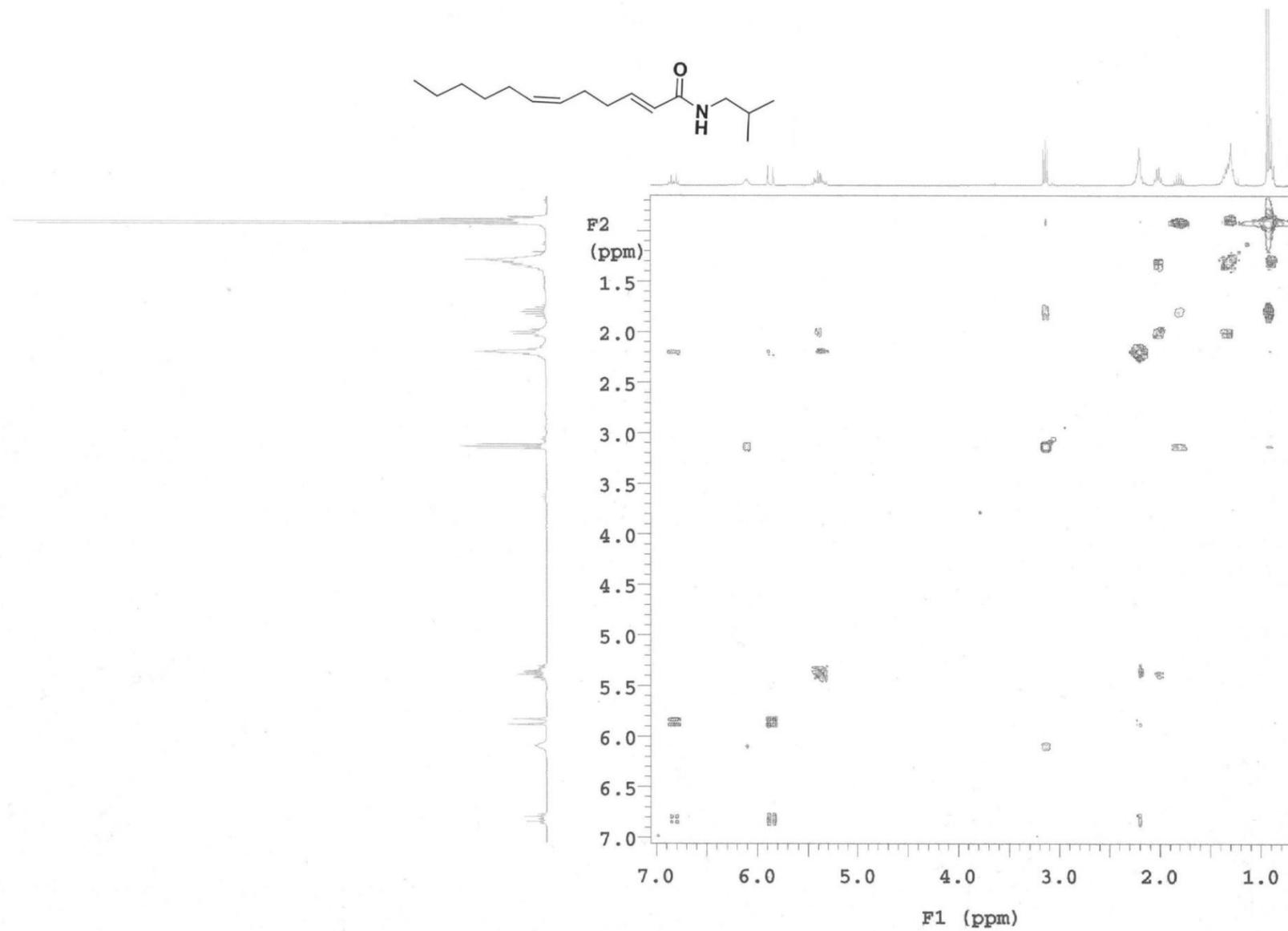
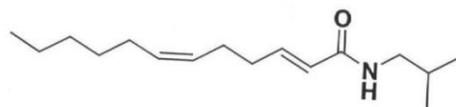


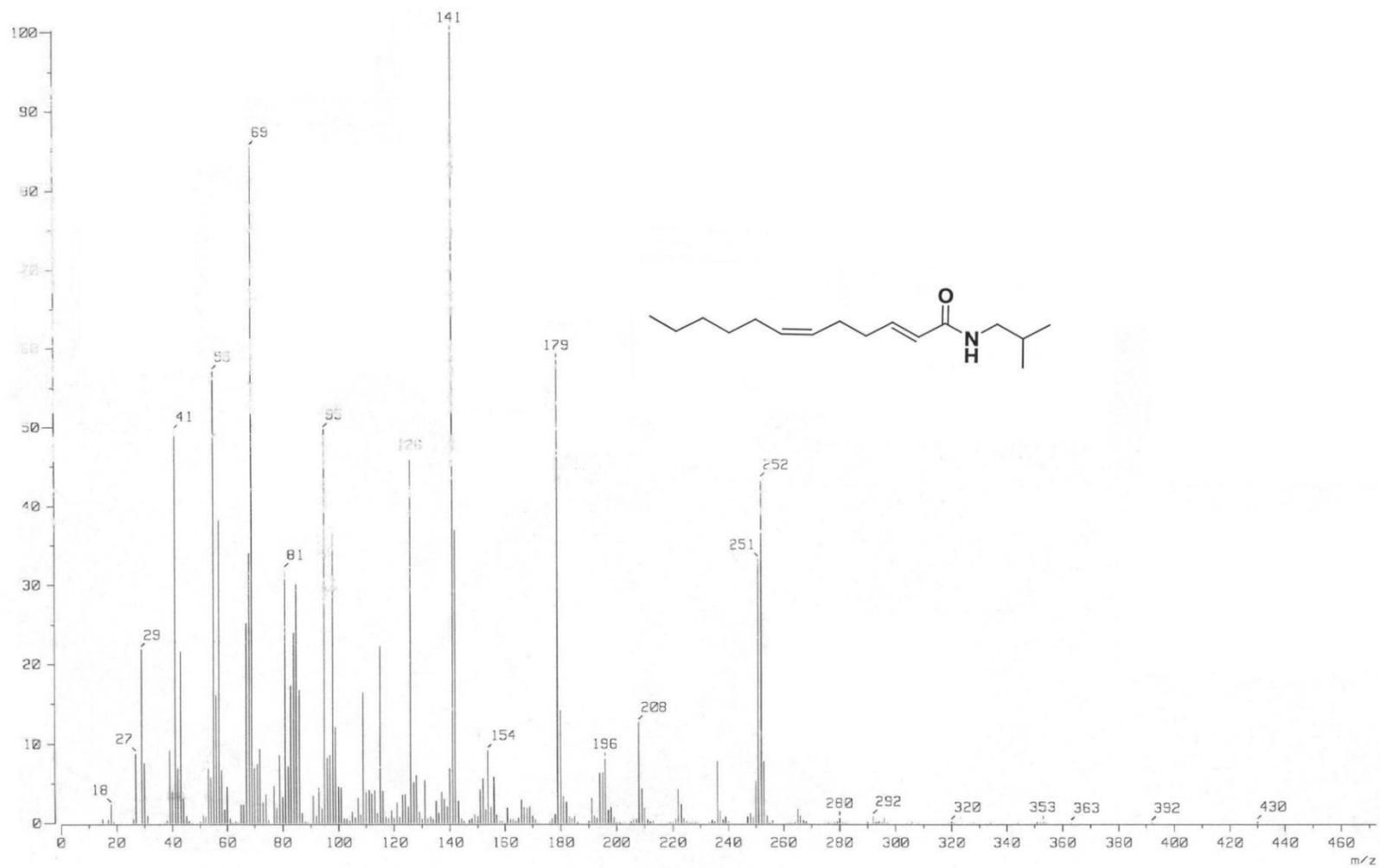












12.2 Artículos publicados

Electrochemical synthesis of α, β -(*E*)-unsaturated esters in undivided cell (Horner–Emmons reaction) [☆]

Agustín Palma ^a, Bernardo A. Frontana-Uribe ^{b,*}, Jorge Cárdenas ^b, Miguel Saloma ^a

^a *Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México*

^b *Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México*

Received 2 April 2003; received in revised form 22 April 2003; accepted 22 April 2003

Abstract

The known electrochemical synthesis of α, β -(*E*)-unsaturated esters (Horner–Emmons reaction) was modified in order to achieve the electrolysis in an undivided cell using magnesium as the sacrificial anode. The undivided cell procedure showed advantages over the traditional two-compartment cell methodology. The best yield using undivided cell methodology for the synthesis of aliphatic α, β -(*E*)-unsaturated esters was 85–86%, which is almost the yield obtained by means of the homogenous chemical reaction. This electrochemical methodology presented some limitations when aromatic aldehydes or base sensitive products were used.

© 2003 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: α, β -(*E*)-Unsaturated esters; Sacrificial anodes; Electrochemical reductions; Horner–Emmons reaction; Electrogenerated reagent

1. Introduction

α, β -(*E*)-Unsaturated esters are used in chemical syntheses to prepare more elaborated compounds [1–3]. The stereoselective synthesis of the *E* double bond is usually achieved by means of the Horner–Emmons reaction [4], a variant of the classical Wittig–Horner methodology [5], which uses an aldehyde and the triethyl phosphonoacetate carbanion, the latter generated with a strong base. The electrolysis of some organic molecules bearing acidic protons can be used to produce anions by means of the reduction of these protons into molecular hydrogen [6,7]. In this way, when triethyl phosphonoacetate (**1**) is electrochemically reduced, the useful carbanion in the Horner–Emmons reaction can be easily produced [8]. Until now, this electrochemical procedure has been performed in electrochemical cells fitted with a separator and the

use of an undivided electrochemical cell has not been reported.

A sacrificial electrode can be used in order to avoid the use of a separator in the electrochemical cell [9]. This technique has important advantages over the divided cell electrochemical procedures: first, less quantities of support electrolyte are needed since the metallic salt is produced in situ at the anode during the electrolysis; and second, without the separator the electrical resistance between the electrodes is minimized, which reduces the voltage values required. These advantages have been exploited successfully for the electrogeneration of useful bases in electroorganic syntheses [10–14]. These approaches use a Mg sacrificial anode in the electrochemical cell due to its capacity of stabilizing anionic intermediates by Mg^{2+} cation. Another advantage is that this metallic cation is very difficult to reduce (> -3 V vs ECS), avoiding interference with the cathodic reactions. These properties favor the reduction of compounds with very negative redox potentials without a physical separator between the anodic and cathodic compartments [15]. Our findings in the electrochemical synthesis of α, β -(*E*)-unsaturated esters using an undivided cell fitted with a magnesium sacrificial anode are reported in this paper.

[☆] Contribution No. 1761 from Instituto de Química, UNAM.

* Corresponding author. Tel.: +52-55-56224507; fax: +52-55-56162217/2203.

E-mail address: bafrontu@servidor.unam.mx (B.A. Frontana-Uribe).

2. Experimental

2.1. General

EI-MS were obtained at 70 eV by direct inlet with a Jeol JMS-AX505HA. ^1H NMR (300 MHz) and ^{13}C NMR (75 MHz) spectra were recorded with a Varian Unity 300 equipment using TMS as internal standard. Infrared spectra were recorded in film technique using a Nicolet Magna 750 spectrophotometer. UV spectra were recorded in a Shimadzu U-160 spectrophotometer. Thin layer chromatography (TLC) was performed on aluminum sheets precoated with silica gel (Merck Silica gel 60 F₂₅₄). Column chromatography was performed on silica gel (Macherey-Nagel 70–230 mesh). Reagents were purchased from Aldrich Chemical Co. or Fluka Co. They were used without previous purification. Et_4NBF_4 was dried overnight in an Abderhalden drying apparatus prior utilization.

2.2. Electrochemical instrumentation and procedures

The cyclic voltammetry and the preparative electrolyses were performed with a EG&G PAR potentiostat Model 273A. The cyclic voltammetry was performed on a vitreous carbon disk electrode (3 mm diameter) using a silver reference electrode (Ag/AgCl) and a platinum wire as counter-electrode. The preparative undivided electrochemical cell for the synthesis of α, β -(*E*)-unsaturated esters is composed of concentric electrodes: magnesium rod (as anode, surface = 12.5 cm²) centered into a platinum cylindrical gauze (as cathode, surface = 30 cm²) fitted with a nitrogen inlet and a gas outlet over the Teflon[®] cap.

2.3. General procedure for electrochemical synthesis of α, β -(*E*)-unsaturated esters

Into the previously nitrogen purged (5 min) one-compartment cell, equipped with the cylindrical Pt gauze as cathode and the magnesium rod as anode, an anhydrous DMF solution (30 ml) containing the aldehyde (0.12–0.2 mol l⁻¹), Et_4NBF_4 (0.03 mol l⁻¹) and triethyl phosphonoacetate (**1**) (0.1 mol l⁻¹) was poured. The mixture was magnetically stirred under nitrogen and treated with 1 F of electricity at constant current (2 mA cm⁻²), subsequently the solution was maintained in the electrolysis cell for 0.5 h at room temperature under inert atmosphere. Saturated NH_4Cl solution (50 ml) was added to the mixture reaction and extracted repeatedly with ether (3 × 25 ml). The organic fraction was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated by means of a rotatory evaporator. The mixture products were separated by column chromatography (hexane-EtOAc 95:5).

Ethyl-6-chloro-2-E-hexenoate (5a) [16]: Colorless oil. IR (film) ν (cm⁻¹): 1720, 1656 (C=O, C=C); ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm), J = Hz: 1.26 (t, 3H, CH_3 , J = 7.2), 1.80–1.96 (m, 2H, CH_2), 2.30–2.40 (m, 2H, allylic- CH_2), 3.52 (t, 2H, CH_2Cl , J = 6.4), 4.16 (q, 2H, OCH_2 , J = 7.2), 5.84 (d, 1H, CHCO , J = 15.6), 6.89 (dt, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, J = 15.6, 6.9); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 14.2, 29.1, 30.6, 43.9, 60.2, 122.4, 146.8, 166.0; UV (MeOH) λ_{max} nm (ϵ): 209 (246); MS (EI), m/z (rel. Int.): $[\text{M}+2]^+$ 178 (17), $[\text{M}]^+$ 176 (45), 150 (11), 148 (38), 131 (100), 99 (62), 67 (26), 55 (20), 41 (26), 33 (34), 29 (17).

Ethyl-2-E-octenoate (5b) [17]: Colorless oil. IR (film) ν (cm⁻¹): 1723, 1655 (C=O, C=C); ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm), J = Hz: 0.9–1.5 (m, 12H, CH_2 , CH_3), 2.2 (qd, 2H, J = 7.5, 1.8, allylic- CH_2), 4.18 (q, 2H, OCH_2 , J = 7.2), 5.81 (dt, 1H, CHCO , J = 15.6, 1.5), 6.96 (dt, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, J = 15.6, 6.9); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 13.8, 14.2, 22.4, 27.6, 31.2, 32.1, 60.0, 121.2; 149.3, 166.7; UV (MeOH) λ_{max} nm (ϵ): 212 (186); MS (EI), m/z (rel. Int.): $[\text{M}]^+$ 170 (14), 125 (86), 99 (60), 73 (53), 55 (100), 29 (48).

Ethyl cinnamate (5c) [18]: Oil. IR (film) ν (cm⁻¹): 1707 (C=O), 1638 (C=C). ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm); J = Hz: 7.2–7.6 (m, 5H, aromatics), 7.7 (d, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$, J = 15.9), 6.4 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$, J = 15.9), 4.2 (q, 2H, OCH_2 , J = 7.2), 1.3 (t, 3H, CH_3 , J = 7.2).

Ethyl-4-phenyl-2-E-butenoate (5d) [19]: Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm), J = Hz: 7.0–7.5 (m, 5H aromatics, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$), 5.81 (dt, $\text{CH}=\text{CHCO}$, J = 15.5, 1.8), 4.17 (q, 2H, CH_2 , J = 7.0), 2.72 (dd, 2H, $\text{PhCH}_2\text{C}=\text{CH}$, J = 5.8, 1.5), 1.26 (t, 3H, CH_3 , J = 7.0); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 14.2, 37.9, 60.2, 122.3, 125.6, 126.6, 128.4, 128.8, 136.8, 137.8, 166.0; MS (EI), m/z (rel. Int.): $[\text{M}]^+$ 190 (37), 117 (100), 115 (29), 91 (14), 29 (10).

Ethyl-4-phenyl-3-E-butenoate (5e) [20]: Colorless oil. IR (film) ν (cm⁻¹): 1734 (C=O), 1653 (C=C); ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm), J = Hz: 7.0–7.5 (m, 5H aromatics), 6.48 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$, J = 15.8), 6.30 (dt, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$, J = 15.8, 7.0), 4.17 (q, 2H, CH_2 , J = 7.0), 3.23 (dd, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CO}$, J = 7.0, 1.2), 1.28 (t, 3H, J = 7.3); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 14.2, 38.4, 60.7, 121.8, 126.2, 127.5, 128.5, 133.3, 136.8, 171.5; MS (EI), m/z (rel. Int.): $[\text{M}]^+$ 190 (37), 117 (100), 115 (29), 91 (14), 29 (10).

3. Results and discussion

The cyclic voltammetry studies of triethyl phosphonoacetate (**1**) in DMF 0.1 mol l⁻¹ Et_4NBF_4 (Fig. 1, entry b) showed that **1** can be reduced in an irreversible electron transfer at $E_{\text{pc}} = -2.5$ V vs Ag/AgCl. This cathodic signal was attributed to the reduction of the α -carbonyl methylene protons of **1** generating, as reported previously [8], the anionic intermediate of triethyl phosphonoacetate (**2**) (Scheme 1). The reverse scan showed a small anodic signal at $E_{\text{pa}} = -0.5$ V that was

Table 1
Electrosynthesis of α, β -(*E*)-unsaturated esters (**5**) in undivided cell^a

Entry	RCHO	T (°C)	Aldehyde (mol l ⁻¹)	Electricity (F)	Yield of 5 (%) ^b
1	Cl(CH ₂) ₃ CHO (4a)	10	0.12	1	5a (44)
2	4a	20	0.12	1	5a (40)
3	4a	35	0.12	1	5a (15)
4	4a	20	0.2	1	5a (84)
5	4a	20	0.2	1	5a (64) ^c
6	4a	20	0.2	1.5	5a (70)
7	4a	20	0.2	1	5a (21) ^d
8	CH ₃ (CH ₂) ₃ CHO (4b)	20	0.2	1	5b (86)
9	PhCHO (4c)	20	0.2	1	5c (9) ^d
10	PhCH ₂ CHO (4d)	20	0.2	1	5d+5h , 8:92 (25) ^e
11	4d	20	0.2	2	5d+5h , 8:92 (38) ^e

^a Carried out using triethyl phosphonoacetate (0.1 mol l⁻¹) in DMF at constant current density of 2 mA cm⁻² with a cylindrical Pt gauze as cathode and a Mg rod as anode.

^b Based on isolated products after column chromatography.

^c Current density of 1 mA cm⁻².

^d The aldehyde was added at the end of the electrolysis.

^e Due to the same polarity of the isomers they could not be separated by column chromatography and the ratio was estimated by ¹H NMR.

Due to their low reduction potential, aromatic aldehydes as benzaldehyde could not be present during the electrolysis of triethyl phosphonoacetate (**1**). This can be explained since these products reduce before **1** (Fig. 2, entry c) and possibly dimerize to afford the corresponding pinacol derivative [23]. For this reason, benzaldehyde was added at the end of the electrolysis of **1**; the result was a very low yield of the corresponding α, β -(*E*)-unsaturated ester **5c** (Table 1, entry 9) which is in accordance with the previous discussion on the low stability of the intermediate **3**.

The last two experiments, shown in Table 1, present the reactivity of a product bearing a base sensitive function. The test molecule was phenyl acetaldehyde (**4d**), whose methylene protons have an acidic character. When **4d** was electrolyzed in the conditions where the highest yield for the previous experiments were ob-

tained, the evolution of the molecular hydrogen was observed at the cathode, but an unusual red color was present. After the work up, and due to the similar polarity of the compounds, a mixture of isomers **5d** and **5h** was obtained in low yield (25%) and triethyl phosphonoacetate was detected (Table 1, entry 10). The relationship of the mixture of **5d** and **5h** determined by ¹H NMR was respectively of 8:92. The possible explanation to this behavior is depicted in Scheme 2 where two possible pathways are proposed to explain the results. The normal product of the reaction (**5d**) must be generated by the electrochemical reaction. In pathway A, the acidic protons of this compound, which can rearrange after deprotonation to isomer enolate **5f**, are involved. In this intermediate, the delocalization of the π electrons takes place in the complete molecule, and the resonant structures of **5f** can be the cause of the deep red color present in the solution during the electrolysis. This species can be stabilized by the electrogenerated mag-

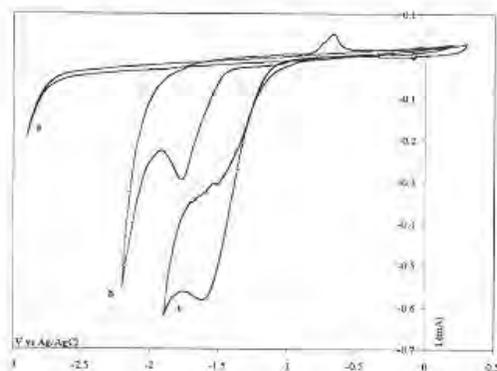
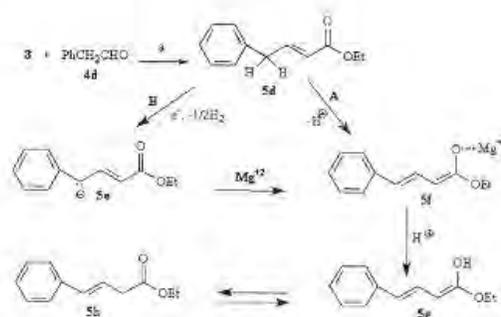


Fig. 2. Cyclic voltammetry in 0.1 mol l⁻¹ M Et₃NBF₄ DMF, WE: Vitreous Carbon (3 mm diameter), AE: Pt, RE: Ag/AgCl. Scan rate: 50 mV s⁻¹. (a) Medium, (b) with 1.0 mmol l⁻¹, MgSO₄ saturated and 4-chloro-butanal (12 mmol l⁻¹), (c) Benzaldehyde (12 mmol l⁻¹).



Scheme 2. Proposed mechanism for the formation of **5d** and **5h** when ethyl phosphonoacetate was electrolyzed in presence of phenyl acetaldehyde. (a) Cathode: Pt, +1e⁻, -1/2 H₂, 1 F, 2 mA cm⁻², Et₃NBF₄ 0.03 mol l⁻¹, DMF, Mg rod as sacrificial anode in undivided cell.

nesium salts at the anode in the same way described previously for intermediate **3**. This proposal is justified by the lose of the red color when saturated NH_4Cl aqueous solution was added at the end of the reaction; intermediate **5g** must be generated with an immediate rearrangement via the keto-enol equilibrium to product **5h**. Intermediates **5f** and **5g** are totally conjugated, this can favor their formation, which explains the observed ratio for isomers **5d** and **5h**.

Pathway B takes into account the possibility of reducing the acidic protons present in compound **5d**, generating the anion **5e** which isomerises to **5f**. This reaction compete with the electrochemical reduction of triethyl phosphonoacetate (**1**), which explains its detection at the end of the reaction; fact that was not observed in the previous electrolysis. In order to verify this proposal, the electrochemical reaction was carried out, adding the double of charge (2 F); the yield of product isolated increased to 38% (Table I, entry 11) and **1** was totally consumed. However, at this point, it is impossible to discard any of the proposed mechanisms (pathway A and B) since a simultaneous occurrence during the electrochemical reaction can take place. The first pathway can be initiated by the species generated during the experiment and the second one by the reduction of an acidic function under the conditions used.

4. Conclusion

In this work, the electrochemical synthesis of α, β -(*E*)-unsaturated esters (Horner–Emmons reaction) using undivided cell and a Mg rod as sacrificial anode is reported for the first time. The advantages of the technique, such as low quantity of electrolyte support and low resistance of the media, were observed. The yields of aliphatic α, β -(*E*)-unsaturated esters **5** using no base sensitive aldehydes with the electrochemical procedure at undivided cell are similar to those obtained with the two-compartment electrochemical cell and homogeneous chemical reactions. This electrochemical method avoids the use of a strong base in the reaction media and produces the stoichiometric quantity of triethyl phosphonoacetate anion needed by the reaction. The use of aromatic aldehydes that reduce before triethyl phosphonoacetate resulted in a troublesome reaction. Base sensitive compounds can be used, but some rearrangements can not be discarded since they are promoted by the electrolytic media or by electrolysis of the acidic protons.

Acknowledgements

The authors are indebted to Messrs. Alejandrina Acosta, Nieves Zavala, Hector Rios, Javier Pérez and Rocio Patiño for technical spectroscopic assistance; Gabriela Salcedo for language correction, and to Dr. M. Salmón for lending part of the electrochemical equipment. B.F. thanks CONACyT (project I-34873E) for the partial financial support. A.P. thanks the CONACyT Ph.D. grant.

References

- [1] L. Crombie, D. Fischer, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2477.
- [2] L. Crombie, D. Fischer, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2481.
- [3] T. Kametani, K. Higashiyama, H. Otomasa, T. Honda, *Heterocycles* 22 (1984) 729.
- [4] W.S. Wadsworth, *Organic Reactions*, vol. 25, John Wiley and Sons, New York, USA, 1977, Chap. 2, p. 73.
- [5] B.E. Maryanoff, A.G. Reitz, *Chem. Rev.* 89 (1989) 863.
- [6] T. Awata, M.M. Baizer, T. Nonaka, T. Fuchigami, *Chem. Lett.* (1985) 371.
- [7] C. Suba, M.E. Niyazymbetov, D.H. Evans, *Electrochim. Acta* 42 (1997) 2247.
- [8] M.E. Niyazymbetov, V.A. Petrosyan, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 3007.
- [9] D. Bouafoux, M. Bordeau, C. Biran, P. Cazeau, J. Dunogues, *J. Organometal. Chem.* 493 (1995) 27.
- [10] D. Bouafoux, M. Bordeau, C. Biran, P. Cazeau, J. Dunogues, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 5532.
- [11] G. Silvestre, S. Gambino, G. Filardo, *Acta Chem. Scand.* 45 (1991) 987.
- [12] H. Lund, Practical problems in electrolysis, in: H. Lund, O. Hammerich (Eds.), *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker, New York, USA, 2001, p. 245, Ch. 5^o.
- [13] J.H.P. Utley, M.F. Nielson, Electrogenerated bases, in: H. Lund, O. Hammerich (Eds.), *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker, New York, USA, 2001, p. 1227, Ch. 30.
- [14] J.H.P. Utley, Electrogenerated bases, in: E. Steckhan (Ed.), *Topics in Current Chemistry*, vol. 142, Springer, Berlin, Germany, 1987, p. 131.
- [15] J. Chaussard, M. Troupel, Y. Robin, G. Jacob, J. Jabasz, *J. Appl. Electrochem.* 19 (1989) 345.
- [16] M.P. Cooke Jr., R.K. Widener, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 1381.
- [17] S. Maruš, *Synthesis* (1983) 127.
- [18] C.J. Pouchert, *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra*, vol II, Edition 1, Aldrich Chemical Company, USA, 1993, p. 1232C.
- [19] F. Bennett, V.M. Grijavalabhan, N. Patel, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* (1993) 737.
- [20] L.M. Hardwood, J.L. Seenan, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 3526.
- [21] D. Fletcher, L. Slevin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1995) 2005.
- [22] J. Chaussard, J.C. Folest, Y. Nedelec, J. Perichon, M. Troupel, *Synthesis* (1990) 369.
- [23] N.R. Armstrong, N.E. Vandérhorgh, R.H. Quinn, *J. Electrochem. Soc.* 122 (1975) 615.

Comparative study of the *N*-isobutyl-(2*E*,6*Z*)-dodecadienamide chemical and electrochemical syntheses†

Agustín Palma, Jorge Cárdenas and Bernardo A. Frontana-Úrbe*

Received 9th September 2008, Accepted 19th November 2008

First published as an Advance Article on the web 11th December 2008

DOI: 10.1039/b815745f

In order to show the advantages and limitations of organic electrochemistry in the total synthesis of a natural product, one of the promising green chemistry techniques in organic chemistry, the synthesis of *N*-isobutyl-(2*E*,6*Z*)-dodecadienamide (**3**) was undertaken. Chemical and electrochemical routes that use the same intermediates were used to carry out the syntheses. Four reactions were compared from a green chemistry point of view in the synthesis of **3**: (a) alcohol to aldehyde oxidation, (b) the Horner–Emmons reaction, (c) carboxylic acid amidation with triphenylphosphonium ions and (d) the Wittig reaction. All the electrolyses were carried out in non-divided cells at a constant current. The electrochemical method in the oxidation reaction of alcohols and the carboxylic acid amidation gave better yields (95% and 67%, respectively) than the corresponding chemical reactions. The Horner–Emmons reaction gave the same yields in both techniques (80–85%); however, the electrochemical method was more environmentally friendly, due to the fact that the base used was electrogenerated, avoiding corrosive and sensitive base manipulation. Finally, the electrochemical Wittig reaction was unsuccessful in the different experimental conditions attempted, and only the chemical method produced the target product. This study demonstrated that organic electrochemistry can be a reliable method for the synthesis of important intermediates, but not all electrochemical reactions can compete with the already well-established methods of organic chemistry.

Introduction

Unsaturated *N*-isobutylamides such as spilanthol **1** and α -saushoöl **2** are natural products found in plants of *Echinacea*,¹ *Salmea*,² *Spilanthes*,³ and *Asarum* species⁴ from the *Compositae*, *Piperaceae*, and *Ranaceae* families.⁵ These compounds have anaesthetic,^{6,7} anti-inflammatory,⁸ potent mosquito larvicidal,⁹ cannabinoid type-2 (CB2) receptor antagonistic,¹⁰ insecticidal,¹¹ and antihelminthic¹² properties. Low stability of the natural unsaturated *N*-isobutyl-amides has been reported;¹³ therefore, derivatives were required that are better suited to the environmental conditions. In addition, in order to carry out further studies of the biological activity, it is necessary to obtain these products in larger quantities than those isolated from natural sources. *N*-isobutyl-(2*E*,6*Z*)-dodecadienamide **3** was chemically prepared in our laboratories several years ago.¹⁴ Our preliminary studies using the *Artemia salina* biological test¹⁵ showed that this compound was more stable than natural products **1** and **2**, and 74 times more active. Compound **3** has also been prepared by hydrogenation of natural unsaturated *N*-isobutylamides and it has been applied to flavor mixtures due to its organoleptic properties.¹⁶

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, DF, Mexico City, México. E-mail: bafontana@servidor.unam.mx; Fax: +52 55 56162913; Tel: +52 55 56224507

† Electronic supplementary information (ESI) available: ¹H, ¹³C spectra of the prepared compounds. See DOI: 10.1039/b815745f

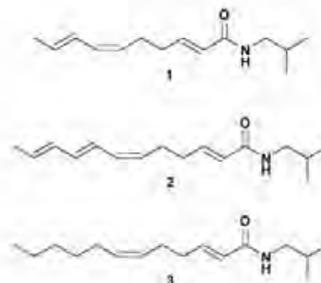
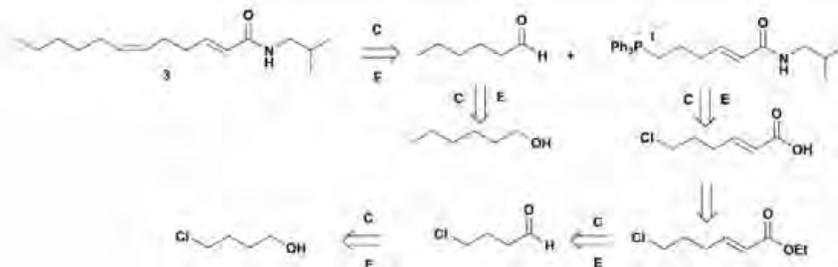


Fig. 1 *N*-isobutyl-amides with biological activity

Organic chemistry generally uses specific methods for the synthesis of natural products such as enzymatic, photochemical and organometallic catalytic processes.¹⁷ One of the methods that has not been widely used in organic chemistry is organic electrochemistry, and it is rare to find a report that describes electrochemical steps in a total synthesis.¹⁸ Synthetic organic electrochemistry nowadays offers many electrochemical versions for almost all types of classical chemical reactions.¹⁹ The use of organic electrochemistry opens a non-traditional way of synthesizing molecules^{19a,19b,20} and has important characteristics that make it attractive for synthetic green chemistry applications.²¹ In organic electrochemistry the electron becomes a reactant, thus, its use opens the possibility of replacing toxic



Scheme 1 Retrosynthetic analysis of compound **3**. C: chemical reaction, E: electrochemical reaction.

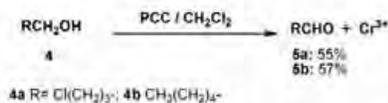
redox reagents, using catalytic quantities of expensive redox mediators *via* electrogenerating reactions, electrogenerating *in situ* stoichiometric amounts of dangerous reagents in electrochemistry, and opens the possibility of following the reactions by electroanalytical techniques. These features are in agreement with some of the basic principles of green chemistry.

Therefore, in this contribution the synthetic route previously used¹¹ for the synthesis of compound **3** was optimized and compared from the green chemistry point of view, using both electrochemical (E) and chemical (C) synthetic routes. The retrosynthetic pathway depicted in Scheme 1 was followed for the synthesis of this compound. In this strategy, the most important intermediates can be obtained by organic electrochemistry and by classical organic chemistry reactions, a fact that allowed us to compare both methodologies. Four reactions were evaluated during the synthesis of **3**: (a) alcohol to aldehyde oxidation, (b) the Horner–Emmons reaction, (c) carboxylic acid amidation with triphenylphosphonium ions and (d) the Wittig reaction.

Results and discussion

Oxidation of alcohols (**4**) to aldehydes (**5**)

The first intermediate required in the synthesis of compound **3** is the 4-chlorobutanaldehyde (**5a**); hexanal (**5b**) was used later in the synthesis route. Both aldehydes were obtained from the oxidation of their corresponding alcohols (**4a** and **4b**). Among the classical methodologies for this oxidation (PCC,²² DMSO/(COCl)₂,²³ Dess–Martin,²⁴ TPAP²⁵), the reaction with PCC²⁶ was chosen for the chemical comparison because nowadays it is frequently used.²⁷ The reaction of PCC with alcohols **4a** and **4b** gave the corresponding aldehydes in 55% and 57% yields, respectively (Scheme 2). The work-up of this reaction requires a high quantity of anhydrous ether and the final mixture is a very viscous brown tar, which made isolation of the aldehydes



Scheme 2 Chemical oxidation of alcohols **4a** and **4b** using PCC reagent.

difficult. In addition, the use of chromium salt requires a special treatment for the residual wastewaters due to its toxicity.

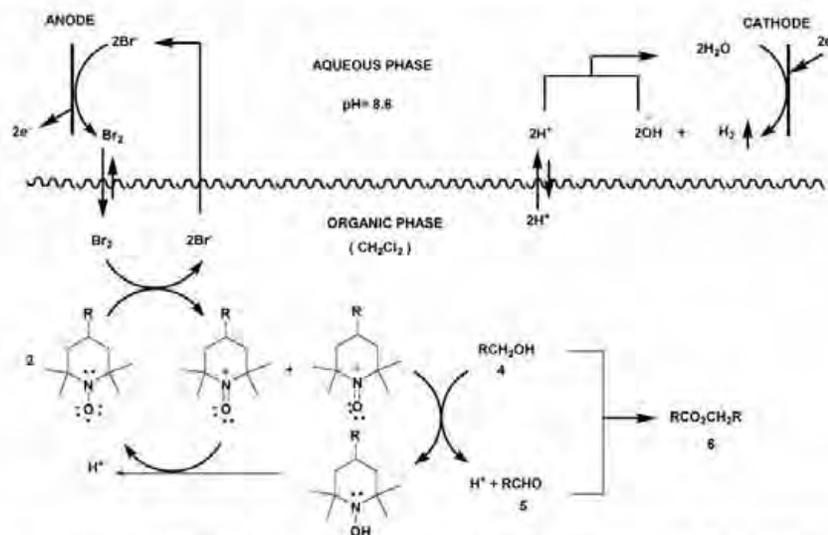
Direct electrochemical oxidation of alcohols requires a very high positive potential and the reaction is not selective.²⁸ Therefore, an indirect electrochemical reaction allowed us to carry out the oxidation at lower potential values, with a higher rate of reaction and higher selectivity.²⁹ This methodology requires a regenerable redox catalyst (mediator) that is used to transport electrons between the electrode and the compound to be oxidized. The selective electrochemical oxidation of alcohols to aldehydes was carried out by means of the electrocatalytic reaction with radical 2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-oxyl (TEMPO) as a redox catalyst (1% mol) by a double mediator electrochemical reaction (Scheme 3).^{16,31}

In this reaction the primary oxidant, a halogen, was obtained by electrochemically oxidizing chloride or bromide ions, which are regenerated during the reaction. When chlorine was used (Table 1, entries 1–3), aldehyde production was very low and, even in the presence of a mixture of bromide and chloride ions or at higher temperatures, the yield did not substantially increase.³² Better results were obtained when bromine was used as the primary oxidant (Table 1, entries 4–9). At 25 °C, the yield of the isolated aldehyde was lower; thus, all the other reactions were carried out at 0 °C. Three TEMPO derivatives were studied demonstrating that TEMPO and TEMPO-4-OBz were the better mediators for the reaction. Due to the higher cost of TEMPO-4-OBz, TEMPO was selected as the mediator in the macroelectrolysis. When the alcohol was added to the electrolysis cell at the beginning of the reaction, aldehyde **5a** was produced in high yields (94%). The ester (**6**) was observed as a secondary product, and its quantity depended on the alcohol used. Thus, when **4a** was electrolyzed only traces of **6a** were observed, when **4b** was used, 28% of ester was produced. Consequently, it was decided to add the alcohol in three portions during the electrolysis of **4b**, observing an improvement in the production of aldehyde **5b** reaching a 95% yield (Table 1, entry 9). An additional advantage of the electrochemical method is its self-indicator end of reaction property; the reaction became orange due to the presence of bromine when the alcohol was almost totally consumed. The fact that the reaction was carried out in a biphasic system led to easier isolation of the final products, since they accumulated in the organic layer. Nevertheless, it is not possible to use electron-rich aromatic rings or unsaturated alcohols since they suffer halogenation during the oxidation.³³

Table 1 Indirect electrooxidation of alcohols **4a** and **4b** using the TEMPO double mediator system^a

Exp.	Alcohol	X-TEMPO	Temperature/°C	Primary oxidant		Products (%) ^b		
				NaCl/M	KBr/M	4	5	6
1	4-Chlorobutanol (4a)	X = H	0	0.85	0.0	87	13	T ^c
2	4a	X = H	0	0.85	0.01	80	20	T ^c
3	4a	X = H	25	0.85	0.01	94	0	T ^d
4	4a	X = H	0	0	1.46	6	94	T ^d
5	4a	X = H	25	0	1.46	75	10	15
6	4a	X = 4-Oxo	0	0	1.46	100	—	—
7	4a	X = 4-OBz	0	0	1.46	7	93	0
8	1-Hexanol (4b)	X = H	0	0	1.46	5	67	28
9	4b	X = H	0	0	1.46	T ^e	95	5

^a Carried out using 10 mmol of alcohols **4**, 0.1 mmol of TEMPO (1% mol) derivatives in CH₂Cl₂ (50 mL) and aqueous solution (100 mL) of the halogen salt. The pH was adjusted to 8.6 by saturation with NaHCO₃. The reaction was stopped after the passage of 2.3 F mol⁻¹ at a current density of 70 mA cm⁻² using a carbon anode (12 cm²) and a Ti cathode (12 cm²). ^b Determined from the reaction mixture by ¹H NMR. ^c The alcohol was added in three parts during the reaction. ^d Traces.



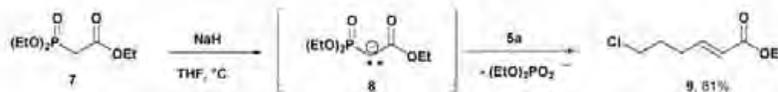
Scheme 3 General mechanism of the indirect electrooxidation of alcohols using the TEMPO(•)/TEMPO(OH) and Br₂/Br• double mediator biphasic system.

When the yields obtained for the selective oxidation of alcohols to aldehydes are compared using the chemical (55–57%) and the electrochemical (94–95%) methods, the latter one is more advantageous. From an environmental and safety point of view, the electrochemical method is superior, because the use of toxic metals (Cr^{VI}) is avoided, catalytic quantities of mediator are used, the bromine used in the reaction is stoichiometrically electrogenerated and is never manipulated and, finally, hydrogen is generated as the final product together with the aldehyde. Practical advantages such as selective oxidation to aldehydes, the use of distilled solvents in biphasic aqueous-organic media instead of pure dry solvents, the easiness of separation of the products of reaction (concentrated in the organic layer), self-

monitoring of the end of reaction and shorter reaction times make the electrocatalytic method a truly attractive alternative.

Synthesis of the ethyl-6-chloro-2(E)-hexenoate (**9**) via a Horner-Emmons reaction

The second reaction to be compared was the production of the α,β -(E)-unsaturated ester (**9**) using the Horner-Emmons reaction,⁴⁴ a variant of the classical Wittig methodology,⁴⁵ which uses an aldehyde and the triethyl phosphonoacetate carbanion (**8**). The chemical version was attempted with NaH, which is a base typically used in this reaction, and the previously obtained 4-chlorobutanol (**5a**) (Scheme 4).⁴⁶



Scheme 4 Chemical synthesis of compound **9** using a Horner-Emmons reaction.

The chemical reaction produced a yield (81%), which is in agreement with the data reported in literature.³⁶ As a limitation, during the course of the reaction the mineral oil used for the stabilization and conservation of NaH turned very viscous, impeding the magnetic stirring of the reaction. Because NaH is very sensitive fresh base is always required. The corrosive properties of this compound also impose special manipulation precautions such as an inert atmosphere and dry solvents.

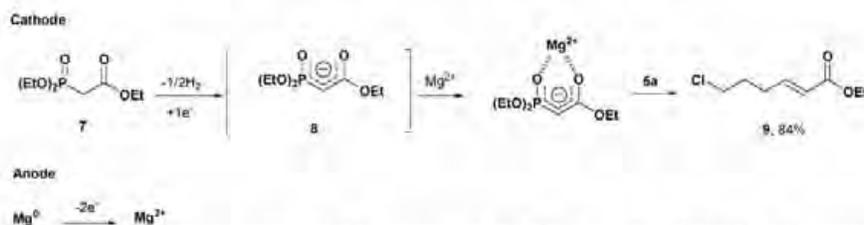
The electrochemical Horner-Emmons reaction was carried out using the galvanostatic non-divided cell with a sacrificial anode methodology for the electrogeneration of triethyl phosphonoacetate carbanion (**8**).³⁷ This method does not use a strong base, since the cathode plays the role of base when it reduces to hydrogen the acidic protons of triethyl phosphonoacetate (Scheme 5). The electrochemical cell filled with the electrolytic solution (Et₃NBF₄, 0.03 M dissolved in DMF) was fitted with concentric electrodes using a Pt electrode as the cathode and an Mg rod as the anode. Aldehyde and triethyl phosphonoacetate were added at the beginning of the electrolysis. The Mg²⁺ ions produced at the anode stabilized the carbanion, a fact that permits the reaction to be carried out at lower reduction potentials decreasing the energy required for the transformation.³⁷ Moreover, by using a non-divided cell and a sacrificial electrode, we were able to use a lower quantity of the supporting electrolyte; the ionic species electrogenerated during the reaction favors the conductivity of the medium.

Aldehyde **5a** was added at the beginning of the electrolysis in order to favor its reaction with the triethyl phosphonoacetate carbanion as soon as the latter is formed. During electrolysis, small bubbles could be observed on the cathode surface. After reaction work-up and column separation ethyl-6-chloro-2(*E*)-

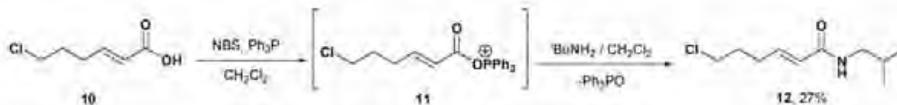
hexenoate **9** was obtained in 84% yield. The reaction was stereospecific because the *Z* isomer was never detected by ¹H NMR in the reaction mixture. The chemical and electrochemical yields were practically the same but the electrochemical methodology is safer since it eliminates the use and manipulation of a strong, corrosive, and sensitive base. The use of a galvanostatic non-divided cell assures simplicity, a fact that is appreciated by the organic chemist. Reports in the literature mention that the Horner-Emmons reaction carried out in a divided cell³⁸ typically has a 60% yield; therefore, the reaction in a non-separated cell fitted with a sacrificial anode, as used in this study, is more efficient. When acetonitrile was used as solvent or aluminium as the sacrificial anode, the reaction did not work efficiently.

Synthesis of the *N*-isobutyl-6-chloro-2(*E*)-hexenamido (**12**)

Saponification of ester **9** with LiOH/THF³⁹ and further acidification yielded 88% of carboxylic acid **10**. The amidation of carboxylic acid **10** requires its activation, which was carried out using the acyloxytriphenylphosphonium ion **11** (P⁺), generated chemically and electrochemically by oxidizing triphenylphosphine (P^{III}). In the chemical version Frøyen's methodology was used.⁴⁰ The reaction consisted of oxidizing Ph₃P with *N*-bromo- or *N*-chlorosuccinimide (NBS or NCS) in the presence of the carboxylic acid producing **11 in situ**.⁴¹ Later on, the amine was gradually added until two equivalents were reached. This chemical synthesis of **12** gave us, after several attempts, an optimized yield of 27% (Scheme 6). Other final products of the reaction were: oxidant (NBS) and the corresponding reduced product, triphenylphosphine, its oxide, and the remaining starting material. This mixture is complicated to purify and requires



Scheme 5 Proposed mechanism for the electro-synthesis of α,β (*E*)-unsaturated ester **9**. Pt cathode, $+1\text{e}^-$, charge $\approx 1\text{ F mol}^{-1}$, current density $\approx 2\text{ mA cm}^{-2}$, 0.03 M Et₃NBF₄ in DMF; Mg rod as sacrificial anode in undivided cell.



Scheme 6 Chemical amidation of **10** using Frøyen's methodology.

large quantities of solvent for the column chromatography separation.

The electrochemical process takes advantage of the redox properties of the organophosphorus compounds which can be exploited in electrosynthesis.⁹² Thus, phosphonium ions can be electrogenerated directly at the anode and activate carboxylic acids generating their derivatives in a redox-substitution reaction. In this reaction, the typical behavior of triphenylphosphine as a nucleophile is changed to an electrophile by an electrochemical unipolung process, which is very useful in electrochemical procedures.⁹³ Triphenylphosphine showed an anodic peak at 1.3 V vs. Ag/AgCl⁹⁴ that increased its current value with the addition of aliquots of carboxylic acid **10** (Fig. 2). This increment in current is provoked by the fast consumption of the cation-radical of the triphenylphosphine by the nucleophilic attack of the carboxylic acid generating **11**, a reaction that favors the electrochemical step.⁹⁵ In this way, the possibility of producing the acyloxytriphenylphosphonium ion **11** by oxidation of triphenylphosphine in the presence of **10** was demonstrated. Isobutylamine and carboxylic acid **10** were electrochemically inactive in the experimental conditions used.

The macroelectrolysis was carried out in a galvanostatic non-divided cell using platinum electrodes in CH₂Cl₂ using 2,6-lutidinium perchlorate (LuTClO₄) as a supporting electrolyte. At the anode the triphenylphosphine is oxidized, whereas at the cathode, the supporting electrolyte is reduced to hydrogen and the corresponding base (Scheme 7). This base traps the protons

liberated during the amidation process, maintaining a neutral media during the process.⁹⁵

After several electrolyses (Table 2), the best conditions were 32 °C (CH₂Cl₂ boils at 34 °C in Mexico City), low current density values (1.31 mA cm⁻²), and the addition of the amine in three portions during the electrolysis (Table 2, entry 5). In this way, the electrochemical reaction yield (67%) was 2.5 times the yield obtained by means of a chemical reaction. Since the anode replaces the oxidizing agent, the separation of the reaction mixture is easier to carry out. A minor inconvenience of the electrochemical reaction is the use of LuTClO₄, which is not commercial but can be very easily prepared and purified (see the Experimental).

Table 2 Electrochemical amidation of 6-chloro-2(*E*)-hexenoic acid (**10**) using as electrogenerated acyloxytriphenylphosphonium ion^a

Exp.	Temperature/°C	Current density/ mA cm ⁻²	Amine added	Yield (%) ^b
1	20	1.31	At the beginning	5
2	32	1.31	At the beginning	24
3	32	1.31	At the end	32
4	32	2.28	At the end	37
5	32	1.31	In three parts	67

^a Platinum anode (13.7 cm²), platinum cathode (24.4 cm²), charge consumed: 2.4 F mol⁻¹ of acid (**7**) 1 mM, Ph₃P 2 mM, ^tBuNH₂ 4 mM, supporting electrolyte: LuTClO₄ (2 mM) in CH₂Cl₂ (35 mL). ^b Yield corresponding to isolated product.

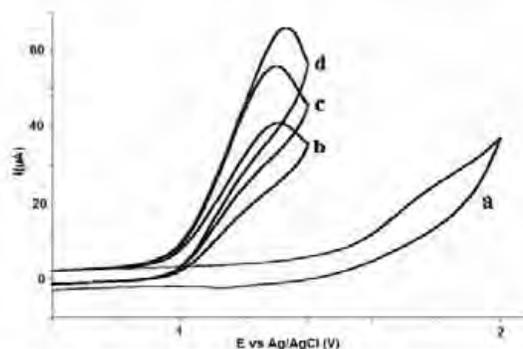
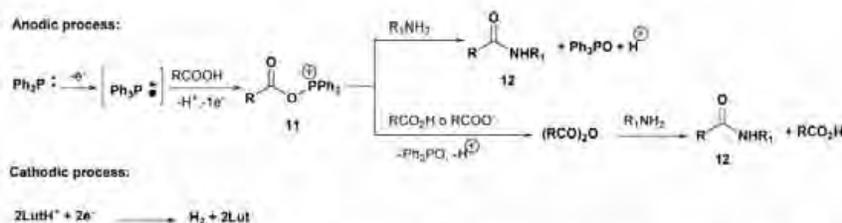
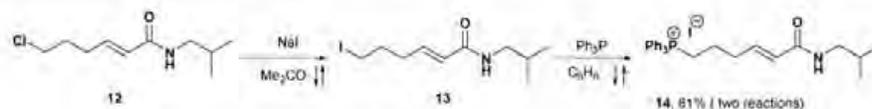


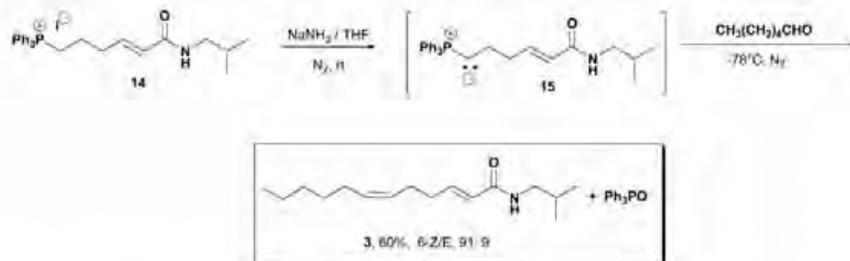
Fig. 2 Cyclic voltammery using a Pt disk (1 mm diam.) as a working electrode, a Pt wire as an auxiliary electrode and Ag/AgCl as a reference electrode at 50 mV s⁻¹. (a) Supporting electrolyte, LuTClO₄ 0.1M in CH₂Cl₂; (b) triphenylphosphine, 5 mM; (c) as (b) plus 6-chloro-2(*E*)-hexenoic acid (**10**) 5 mM; (d) as (b) plus 6-chloro-2(*E*)-hexenoic acid (**10**) 10 mM.



Scheme 7 Proposed mechanism for amide electrosynthesis via an electrogenerated acyloxytriphenylphosphonium ion.



Scheme 8 Preparation of the Wittig salt 14.



Scheme 9 Synthesis of compound 3 using a Wittig reaction.

Preparation of *N*-isobutyl-(2*E*, 6*Z*)-dodecadienamide (3) *via* a Wittig reaction

With compound **12** in hand a Wittig reaction was attempted to generate target compound **3**. In order to perform the reaction, the corresponding Wittig salt of compound **12** was produced substituting the chlorine atom with an iodine atom using the Finkelstein method.⁴⁶ This generated compound **13** quantitatively (Scheme 8), and it was used without purification. Later on, the reaction of **13** with Ph_3P in benzene produced 81% of the Wittig salt **14**.

The stereoselective Wittig reaction⁴⁷ of **14** with hexanal (**5b**), obtained in a previous step, was the fourth reaction compared during the synthetic route of the target compound **3**. The *Z* alkene is required in the final product because the biological activity depends on the stereochemistry of this double bond.⁵⁴ This stereochemistry is favored when the reaction mixture is free of the salts generated during the ylide production.⁴⁸ The chemical reaction was performed using sodium amide as the strong base in THF, generating the phosphorous ylide (**15**) (Scheme 9). Efficient mixing of the reaction was needed to generate the ylide, therefore the reaction was carried out inside an assay tube closed with a septum and was ultrasonically stirred. Once ylide was formed and the salts were separated, it was reacted at -78°C with the hexanal diluted in THF. After work-up, compound **3** was obtained in a 60% yield and ^{13}C NMR showed a ratio *Z/E* 91:9 for the C-6 double bond.

The electrochemical Wittig reaction requires electrogeneration of the corresponding ylide **15**. Two different approaches were attempted: (a) a direct electroreduction of the protons next to the phosphonium group and (b) the use of an electrogenerated base (EGB). The cyclic voltammetry of salt **14** demonstrated the possibility of using the first approach (Fig. 3). Salt **14** showed a reduction peak on Pt electrode at $-1.95\text{ V vs. Ag/AgCl}$ in a system containing $\text{ACN}/\text{Bu}_4\text{NBr}$ 0.1 M. This peak could be attributed to the reduction of the protons next to the phosphonium group. Hexanal in the same analysis media did

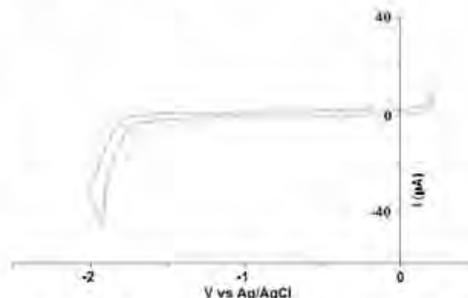
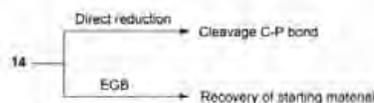


Fig. 3 Cyclic voltammetry of the Wittig salt **14** (6 mM) in Bu_4NBr 0.1 M/ACN, WE: Pt, AE: Pt, RE: Ag/AgCl, $\nu = 100\text{ mV s}^{-1}$.

not show any cathodic signal. When hexanal was added to the solution containing salt **14**, a slight increment in the current of **14** was observed. With this analytical background the preparative direct reduction of **14** was carried out using the same electrolyte in the presence of hexanal with a divided cell and a platinum cathode. The electrochemical reaction produced a mixture of compounds and the NMR analysis of the major components showed products corresponding to the cleavage of the P-C bond and Ph_3P (Scheme 10).⁴⁹ After the negative results of the direct reduction, we decided to use the second approach, which involved the electrogeneration of a base at the cathode.



Scheme 10 Cathodic behavior of salt **14** using direct electroreduction and electrogenerated base.

The use of electrogenerated bases has been widely discussed in the electrochemical literature¹⁰ and the most common pro-bases used in Wittig reactions were essayed in our experiments. Azobenzene,³¹ trityl,³² and hexamethyldisilazane³³ were used as pro-bases using the described experimental procedures in an electrolysis divided cell. Using one equivalent or an excess of pro-base and one equivalent of salt **14**, in all our attempts we never observed the typical intense red color of the ylide **15** and the starting material was recovered without change. Stronger bases such as acetonitrilate (ACN⁻) can be electrogenerated,³⁴ but they require higher reduction potential values that provoke the direct reduction of **14** promoting the C-P bond cleavage.

In this synthetic step, only the chemical Wittig reaction was able to produce the final compound **3** in a 60% yield. Despite the fact that cyclic voltammetry showed that salt **14** was electroreducible, the induced reaction was not useful for the ylide synthesis and the same result was obtained when an EGB was used.

Conclusions

In this work the synthesis of *N*-isobutyl-(2*E*,6*Z*)-dodecadienamamide **3** was carried out both by a chemical and an electrochemical methodology, comparing the different green chemistry aspects of four reactions: (a) alcohol oxidation to aldehydes (PCC vs TEMPO), (b) the Horner–Emmons reaction, (c) carboxylic acid amidation with triphenylphosphonium ions and (d) the Wittig reaction (Scheme 11). The electrochemical route did not work for the Wittig reaction. The overall yield of amide **12** (the first three steps of the synthesis) is 10% by the chemical route and 46% by the electrochemical pathway. Until here, the electrochemical pathway is clearly superior to the chemical one not only in terms of performance (yield) but also in being more environmentally friendly. It is also important to remark that in a total synthesis scheme, electrochemical methods are complementary to currently used chemical methods since not all the electrochemical reactions are efficient. Thus, combining the best electrochemical/chemical reactions a global yield of 22% can be reached, instead of a very low 5% by the chemical route. A synthetic organic chemist can easily carry out the electrochemical reactions used in the synthetic route, due to the fact that they are carried out at a constant current and in a non-divided cell. Thus, no sophisticated equipment was required, the major obstacle perceived by chemists when the methodology is selected. A convenient choice of the synthetic methodology using the best chemical or electrochemical methodologies, can improve substantially the total synthesis yield of organic compounds, keeping a green chemistry philosophy along the synthetic route.

Experimental

General

Unless otherwise noted, all starting materials were obtained from commercial suppliers and used without purification. THF was stirred in sodium for 2 h in an ultrasonic bath and distilled. DMF was dried over phosphorus pentoxide and distilled at

reduced pressure. CH₂Cl₂ was dried with CaH₂ at reflux for 3 h and distilled. Et₃NBF₄ was dried at night in an Alberhaldren apparatus before use. LutClO₄ was prepared by adding 70% HClO₄ (164 g) dropwise to 2,6-lutidine (110 g) at 0 °C. The crystals were filtered, recrystallized from AcOEt–EtOH, dried under reduced pressure at room temperature, and stored in a desiccator. Prior to its use LutClO₄ was dried in an Alberhaldren apparatus. Other supporting electrolytes were obtained from commercial sources and were dried under reduced pressure at 100 °C in the same apparatus.

Melting points were determined on a Fisher-Johns apparatus. ¹H NMR (300 MHz) and ¹³C NMR (75 MHz) spectra were measured with a Varian Unity (300 MHz) spectrometer. Chemical shifts (δ) are given in ppm relative to tetramethylsilane in CDCl₃; *J* values are given in Hz. The following abbreviations are used: s, singlet; d, doublet; q, quartet; dd, doublet of doublets; t, triplet; m, multiplet; bs, broad signal. MS were recorded on a JEOL JMS-AX 505HA spectrometer by electron impact (EI). UV spectra were recorded in a Shimadzu U-160 spectrophotometer. Infrared spectra were recorded in film technique using a Nicolet Magna 750 spectrophotometer. The cyclic voltammetry and the preparative electrolysis were performed with EG & G PAR potentiostat Model 273A. The cyclic voltammetry was performed on a vitreous carbon disk electrode (3 mm diameter) using an Ag/AgCl reference electrode and a platinum wire as a counter-electrode. Platinum cylindrical gauze and titanium plate were used as cathodes in the preparative electrolysis, while magnesium rod, platinum cylindrical gauze and carbon plate were used as anodes. Thin layer chromatography (TLC) was performed on aluminium sheets precoated with silica gel (Merck Silica gel 60 F₂₅₄). Column chromatography was performed on silica gel (Macherey-Nagel 230–400 mesh).

Chemical oxidation of alcohols **4a** and **b** to aldehydes

In a round bottom-flask fitted with a reflux condenser PCC (89.6 g, 0.415 mol) and anhydrous CH₂Cl₂ (450 mL) were added. The alcohol **4** (0.277 mol) dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ was slowly added. The mixture was magnetically stirred during 2.5 h at room temperature. Later, anhydrous diethylether (500 mL) was added to the reaction mixture. Black insoluble residue was washed with more anhydrous diethylether. The organic solution was passed through a short florisil® column followed by removal of solvent at reduced pressure. The aldehyde was purified by distillation at reduced pressure.

4-Chlorobutyraldehyde (5a). Colorless oil, bp. 77 °C (38 mm Hg) 16 g, 55%. IR (film, ν/cm⁻¹): 2710, CHO; 1715, CO. ¹H NMR: 2.10 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂, *J* = 6.9), 2.67 (td, 2H, CH₂CHO, *J* = 6.9, 0.9), 3.6 (t, 2H, CH₂Cl, *J* = 6.3), 9.8 (t, 1H, CHO, *J* = 0.9). EI-MS *m/z* (rel. int. %): [M + 2]⁺ 92(4), [M]⁺ 90(12), 55(53), 42(81), 31(100).

Hexanal (5b). colorless oil, bp. 63–65 °C (60 mm Hg) 15.2 g, 57%. IR (film, ν/cm⁻¹): 2700, CHO; 1736, CO. ¹H NMR: 0.9 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.9), 1.66–1.31 (m, 6H, 3CH₂), 2.42 (td, 2H, CH₂CHO, *J* = 7.5, 2.0), 9.77 (t, 1H, CHO, *J* = 2.0). EI-MS *m/z* (rel. int. %): [M]⁺ 100(1), 77(20), 56(83), 44(100), 41(72).

Electrooxidation of alcohols **4a** and **b** to aldehydes

Alcohol (**10** mmol) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (15.6 mg, 0.1 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL) in an electrolysis vessel. To this solution was added aqueous NaCl or NaBr (100 mL) saturated with NaHCO_3 . Into the upper layer (aqueous) of the resulting biphasic mixture the electrodes were immersed in a parallel disposition; a centered carbon electrode (6 cm^2) was used as anode and two titanium electrodes (6 cm^2) behaved as the cathodes. The mixture was electrolyzed under a constant current of 70 mA cm^{-2} with a moderate stirring. The electrolysis was stopped when 2.3 F mol^{-1} of electricity were passed and organic phase was separated from aqueous phase using a separation funnel. The organic layer was purified with successive washes with 10% HCl (20 mL) containing NaI (0.25 g), 10% sodium thiosulfate (20 mL) and brine (20 mL). After that, the CH_2Cl_2 layer was dried with Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was analyzed by ^1H NMR in order to quantify the aldehyde. The product was purified by distillation at reduced pressure in a Kugelrohr: 4-Chlorobutaldehyde (**5a**) 0.96 g, 94%; hexanal (**5b**) 0.91 g, 95%.

Chemical synthesis of ethyl-6-chloro-2-E-hexenoate (**9**)

In a dry N_2 purged round flask, NaH was added (60% dispersion in mineral oil, 0.483 g, 11.96 mmol) in dry THF (15 mL). Triethylphosphonoacetate **7** (2.7 g, 11.96 mmol) dissolved in dry THF (5 mL) was added dropwise at 0°C . This addition was carried out over 30 min and later the mixture was stirred for 1.5 h at the same temperature. After this time, a solution of **5a** (1.27 g, 11.96 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise at 0°C . The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature and was stirred for 2 h at this temperature. The solvent was evaporated and the resulting residue was diluted with water (20 mL) and extracted with diethyl ether (3×20 mL). The combined organic extracts were dried, evaporated and resulting oil was purified by column chromatography (hexane-EtOAc 95 : 5) to give **9** as oil (2.11 g, 81%). IR (film, ν/cm^{-1}): 1720, C=O; 1656, C=C. UV $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (1/L, $\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$) (MeOH): 209 (246). ^1H NMR: 1.26 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$), 1.80–1.96 (m, 2H, CH_2), 2.30–2.40 (m, 2H, allylic- CH_2), 3.52 (t, 2H, CH_2Cl , $J = 6.4$), 4.16 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7.2$), 5.84 (d, 1H, CHCO , $J = 15.6$), 6.89 (dt, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, $J = 15.6, 6.9$). ^{13}C NMR: 14.2, 29.1, 30.6, 43.9, 60.2, 122.4, 146.8, 166.0. EI-MS, m/z (rel. int. %): $[\text{M} + 2]^+$ 178 (17), $[\text{M}]^+$ 176 (45), 150 (11), 148 (38), 131 (100), 99 (62), 67 (26), 55 (20), 41 (26), 33 (34), 29 (17).

Electrochemical synthesis of ethyl-6-chloro-2-E-hexenoate (**9**)

Into a previously N_2 purged (5 min) one-compartment cell, equipped with a concentric cylindrical Pt gauze as cathode (15 cm^2) and the magnesium rod as anode (12 cm^2), a solution containing anhydrous DMF (30 mL), the aldehyde **5a** (0.2 mol L^{-1}), Et₃NBF₄ (0.03 mol L^{-1}) and triethylphosphonoacetate **7** (0.1 mol L^{-1}) were added. The mixture was magnetically stirred under nitrogen and electrolyzed with 1 F mol^{-1} of electricity at constant current (2 mA cm^{-2}), the solution was maintained in the electrolysis cell for 0.5 h at room temperature under inert atmosphere. Later, saturated NH_4Cl solution (50 mL) was added to the mixture reaction and extracted repeatedly with

diethylether (3×25 mL). The organic fraction was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated by means of a rotatory evaporator. The product was purified by column chromatography (hexane-EtOAc, 95 : 5). The product was obtained as colorless oil (0.45 g, 84%).

Preparation of 6-chloro-(2E)-hexenoic acid (**10**)

To a solution of ester **9** (2.72 g, 15.45 mmol) dissolved in THF (20 mL) was added a solution of LiOH·H₂O in water (10 mL, 0.71 g, 17 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 22 h. THF was evaporated, and then to the residue was added 10% NaHCO_3 solution (3 mL). The aqueous phase was washed with CH_2Cl_2 (2×15 mL), acidulated with 10% HCl until pH 4 and extracted with CH_2Cl_2 (2×15 mL). The organic extracts were put together, washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated by means of a vacuum rotatory evaporator. The residue was purified by crystallization from hexane to give **10** (2.02 g, 88%) as white crystals (mp 36–37 $^\circ\text{C}$). IR (KBr, ν/cm^{-1}): 2966 broad, O-H; 1697, C=O; 1655, C=C. UV $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (EtOH): 207.2. ^1H NMR: 1.96 (q, 2H, H-5, $J = 6.9$), 2.42 (e, 2H, H-4, $J = 6.9$), 3.56 (t, 2H, H-6, $J = 6.3$), 5.9 (dt, 1H, H-2, $J = 15.6, 1.5$), 7.06 (dt, 1H, H-3, $J = 15.6, 6.9$). ^{13}C NMR: 29.3, 30.5, 43.8, 121.8, 149.9, 171.8. EI-MS, m/z (rel. int. %): $[\text{M} + 2]^+$ 150 (4.5) $[\text{M}]^+$ 148, 99 (100).

Chemical synthesis of N-isobutyl-6-chloro-(2E)-hexenamide (**12**)

To a stirred solution of triphenylphosphine (0.67 g, 2.55 mmol) and acid **10** (0.37 g, 2.5 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (4 mL) at 0°C , was added N-bromosuccinimide (NBS, 0.5 g, 2.8 mmol) in one portion. The mixture was stirred for 20 min letting it slowly reach room temperature. Isobutylamine (0.52 mL, 5.25 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (4 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature in inert atmosphere (N_2). Next, to the mixture was added CH_2Cl_2 (20 mL) and it was washed in an extraction funnel with water (15 mL), 10% HCl (15 mL), saturated NaHCO_3 (15 mL), and finally with brine (15 mL). The organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 and evaporated at reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (hexane-AcOEt, 4 : 2) and crystallized from diethylether-hexane to give **12** (0.137 g, 27%) as white solid (mp 56–57 $^\circ\text{C}$). IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3297, NH; 3084, H-C=C; 2800–2990 C-H; 1668, CH=CH; 1625, CO. UV $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (EtOH): 210.4. ^1H NMR: 0.93 (d, 6H, CH_3 , $J = 6.6$ Hz), 1.88–1.74 (m, 1H, CH), 1.93 (q, 2H, CH_2 , CH_2CH_3 , $J = 7.8$ Hz), 2.35 (c, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, $J = 7.2$ Hz), 3.15 (t, 2H, CH_2N , $J = 6.9$), 3.55 (t, 2H, CH_2Cl , $J = 6.6$ Hz), 5.58 (s, broad, 1H, NH), 5.84 (dt, 1H, $\text{CH}=\text{CHCO}$, $J = 15.3, 1.5$ Hz), 6.80 (dt, 1H, $\text{CH}=\text{CH}=\text{C}$, $J = 15.3, 6.9$ Hz). ^{13}C NMR: 20.07, 28.5, 28.9, 30.85, 44.0, 46.8, 124.8, 142.3, 165.6. EI-MS, m/z (rel. int. %): $[\text{M} + 2]^+$ 205 (6.5), $[\text{M}]^+$ 203 (19.3), 190 (3.3), 188 (10), 162 (4), 150 (5.6), 148 (17.1), 133 (33), 131 (100), 60 (12.1).

Electrochemical synthesis of N-isobutyl-6-chloro-(2E)-hexenamide (**12**)

A solution of triphenylphosphine (0.524 g, 2 mmol), acid **10** (0.15 g, 1 mmol), $^i\text{BuNH}_2$ (0.15 mL, 1.5 mmol, added in three parts during the electrolysis) and LiAlCl_4 (0.41 g, 2 mmol)

in dry deoxygenated (N_2) CH_2Cl_2 (35 mL) was placed in the electrolysis cell equipped with a two concentric cylindrical Pt gauze electrodes (15 cm^2 and 10 cm^2). The mixture was electrolyzed at 32 °C under N_2 atmosphere and at 1.31 mA cm^{-2} until 2.4 F mol^{-1} with respect to the acid **10** had passed. The solution was washed with 10% HCl (15 mL), brine (15 mL), 10% $NaHCO_3$ (15 mL) and finally with brine (15 mL). The organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 and evaporated at reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (hexane–EtOAc, 4 : 2) and crystallized from diethylether–hexane to give **12** as a white solid (0.136 g, 67%).

Synthesis of Wittig salt (**14**)

A mixture of anhydrous NaI (previously dried in the rotary evaporator under house vacuum for 2 h at 80 °C, 32 g, 213 μmol), anhydrous acetone (250 mL) and chloro compound **12** was heated to reflux for 18 h. The reaction mixture was cooled and the precipitate was filtered out. The solid residue was washed with acetone and the acetone washes were put together with the filtrate. This solution was evaporated in the rotary evaporator under reduced pressure. The organic mixture was dissolved in ethyl acetate and was washed with brine and sodium thiosulfate solution (5%) to decolorize. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated by means of a vacuum rotatory evaporator. This crude product **13** was used without purification in the next step.

In a 250 mL round-bottom flask equipped with reflux condenser was dissolved triphenylphosphine (25.7 g, 98.2 μmol) in benzene (75 mL). Compound **13** was added to the solution and was heated to reflux for 24 h. After this time, the reaction was cooled down at 10 °C and the Wittig salt was separated by filtration. The solid was washed with hexane and then recrystallized from ethanol–EtOAc producing **14** (43.6 g, 81% yield) as white crystals (mp 187–188 °C). IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1706, C=O; 1655, C=C. 1H NMR: 0.92 (d, 6H, 3 CH_3 , $J = 6.6$), 1.7–2.0 (m, 3H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 2.5–2.7 (m, 2H, $CCH_2CH=C$), 3.1 (t, 2H, $NHCH_2$, $J = 6.6$), 3.4–3.6 (m, 2H, CH_2P), 6.4 (d, 1H, $CH_2CH=CHCO$, $J = 15$), 6.6 (dt, 1H, $CH_2CH=CH$), 7.5 (s, 1H, NH), 7.6–8.0 (m, 5H, H aromatics). ^{13}C NMR: 19.9, 28.1, 31.3, 31.6, 46.5, 46.7, 118.2, 127.3, 130.2, 133.7, 134.9, 139.2, 166.4.

Preparation of *N*-isobutyl-(2*E*,6*Z*)-dodecadienamide (**3**)

The dry Wittig salt **14** (1.2 g, 2.14 μmol) and an excess of commercial $NaNH_2$ powder (0.34 g, 8.6 μmol) were transferred to a dry test tube. The tube was previously closed with a septum and parafilm® and was N_2 purged. THF was added *via* syringe to prepare 0.2 mol L^{-1} solution of **14**. This reaction mixture was ultrasonically stirred in N_2 atmosphere for 20 min. During this time the ylide was formed and the solution took a brick red color. The N_2 line was removed and the tube was centrifuged to sediment the salts. The supernatant solution containing the salt-free ylide was transferred *via* a cannula to a dry round-bottom flask at –78 °C. To this solution was slowly added hexanal (0.204 g, 2.02 μmol) dissolved in dry THF (11 mL). The reaction mixture was stirred for 15 min at –78 °C and then the mixture was allowed to reach room temperature. After an hour at this temperature, water was added and three extractions with

diethylether were carried out. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated by means of a vacuum rotatory evaporator. The residue was purified by column chromatography (hexane–AcOEt, 4 : 1) to give **3** as yellow oil (307 mg, 60%). IR (film, ν/cm^{-1}): 3288, NH; 3082, 309, H–C=C; 2850–2960, CH_2 , CH_3 , CHO; 1670, C=C; 1632, CO, UV λ_{max}/nm : 212.5. 1H NMR: 0.88–0.93 (m, 9H, 3 CH_3), 1.4–1.6 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 1.8 (m, 1H, CH_2 , $J = 6.9$ Hz), 2.0 (s, 2H, $CH_2CH_2CH=CH$, $J = 6.6$ Hz), 2.1–2.3 (m, 4H, $CH=CHCH_2CH_2CH=CH$), 3.1 (t, 2H, $NHCH_2CH_2$, $J = 6.6$ Hz), 5.3–5.5 (m, 2H, $CH=CH$, *Z* isomer), 5.85 (dt, 1H, $CH=CHCO$, $J = 15.3$, 1.2 Hz), 6.09 (s, NH), 6.81 (dt, 1H, $CH_2CH=CHCO$, $J = 15.3$, 6.3 Hz). ^{13}C NMR: 13.9, 20.0, 22.4, 25.9, 27.1, 28.4, 29.1, 31.3, 32.1, 46.8, 123.9, 127.9, 131.0, 143.5, 166.1. EI-MS, m/z (rel. int. %): 251 (32)[M^+], 179 (59), 141 (100), 69 (85), 55 (57), 41 (44). HRMS FAB+ m/z requires $C_{18}H_{30}NO$ [$M - H$] $^+$ 252.2327, found 252.2324.

Acknowledgements

The authors acknowledge Messrs. Rocio Patiño, Héctor Ríos, Isabel Chávez, Javier Pérez, Luis Velasco, Elizabeth Huerta and María de los Angeles Peña for the analytical technical assistance. We thank Dr Manuel Salmon for lending part of the electrochemical equipment. Miss Gabriela Salcedo carried out the English style correction. This investigation was partially supported by a CONACYT–México research project No 57856. A. P. thanks CONACYT for his PhD scholarship.

References

- (a) R. Bauer, P. Remiger and H. Wagner, *Phytochemistry*, 1988, **7**, 2339–2342. (b) R. Bauer, P. Remiger and H. Wagner, *Phytochemistry*, 1989, **28**, 505–508.
- W. Herz and P. Kulanthaivel, *Phytochemistry*, 1985, **24**, 173–174.
- H. A. Kadir, M. B. Zakaria, A. A. Kechil and M. S. Azrum, *Pestic. Sci.*, 1989, **25**, 329–335.
- F. Zhang, C.-H. Chu, Q. Xu, S.-P. Fu, J.-H. Hu, H.-B. Xiao and X.-M. Liang, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2005, **7**, 1–5.
- L. Crombie and R. Denman, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 4267–4270.
- H. Wagner, W. Bredt, F. Willer, M. Wierer, P. Remiger and G. Schwenker, *Planta Med.*, 1989, **55**, 566–567.
- K. Mizutani, Y. Fukunaga, O. Tamaka, N. Takamugi, Y. Sawatari, T. Fuwa, T. Yamachi, J. Wang, M.-R. Jia, E.-Y. Li and Y.-K. Ling, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, **36**, 2362–2365.
- (a) S. Merelli, S. E. Binns, P. Levasseur, C. Ficker, M. L. Smith, B. R. Baum, E. Brovelli and J. T. Arnason, *Pharm. Biol.*, 2003, **41**, 412–420. (b) L. J. Clifford, M. G. Nair, J. Rana and D. L. Dewitt, *Phytomed.*, 2002, **9**, 249–253.
- J. O. Jondiko, *Phytochemistry*, 1986, **25**, 2289–2290.
- (a) S. Radtner, A. Majewska, J.-Z. Chen, X.-Q. Xie, J. Hamon, B. Fuller, K.-H. Altmann and J. Gertsch, *J. Biol. Chem.*, 2006, **281**, 14192–14206. (b) N. Matovic, A. Matthias, J. Gertsch, S. Radtner, K. M. Bone, R. P. Lehmann and J. DeVoss, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 169–174.
- L. Crombie, *J. Chem. Soc.*, 1955, 995–998.
- A. Nivarro and E. Hong, *Planta Med.*, 1996, **62**, 250–251.
- (a) P. E. Sonnet, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 1147–1149. (b) L. Crombie and D. Fischer, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 2477–2480.
- A. Palma, MSc thesis, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 1994.
- B. N. Meyer, N. R. Ferrigni, J. E. Putnam, L. B. Jacobsen, D. E. Nichols and J. L. McLaughlin, *Planta Med.*, 1982, **45**, 31–34.
- M. L. Dewis, M. E. Huber, M. V. Cossette and D. O. Agyemang, *US Pat.*, 20 042 020 760, 2004.
- K. C. Nicolaou and S. A. Snyder, *Classics in total synthesis II*, Wiley-VCH, Germany, 2003.

- 18 (a) E. J. Corey and R. R. Sauers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 1739–1743; (b) N. Girard, J.-P. Hurvois, C. Momet and L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 2269–2280; (c) B. Jeffrey, L. S. Wright and L. D. Wright, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 6551–6557; (d) J. Miheleic and K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9106–9111; (e) C. G. Sowell, R. L. Wolin and R. D. Little, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 485–488.
- 19 (a) H. Schäfer, in *Encyclopedia of Electrochemistry*, ed. A. J. Bard and M. Stratmann, Wiley-VCH, Germany, 2004, vol. 8; (b) H. Lund and O. Hammerich, *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker Inc., New York, 2001; (c) E. Duñach, M. J. Medeiros and S. Olivero, *New J. Chem.*, 2006, **30**, 1534–1548; (d) K. D. Moeller, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 9527–9554.
- 20 (a) R. D. Little and K. D. Moeller, *Interface*, 2002, Winter, 36–42; (b) B. Jeffrey, L. S. Wright and L. D. Wright, *Chem. Soc. Rev.*, 2006, **35**, 605–621.
- 21 (a) E. Steckhan, T. Arns, W. R. Heineman, G. Hilt, D. Hoormann, J. Jörissen, L. Kröner, B. Lewall and H. Pütter, *Chemosphere*, 2001, **43**, 63–73; (b) M. A. Matthews, *Pure Appl. Chem.*, 2001, **73**, 1305–1308; (c) K. Scott, in *Handbook of Green Chemistry and Technology*, ed. J. Clark and D. Macquarrie, Blackwell Science Ltd, London, 2002, ch. 19, pp. 433–465.
- 22 E. J. Corey and W. J. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 1975, **16**, 2647–2650.
- 23 A. J. Mancuso and D. Swern, *Synthesis*, 1981, 165–185.
- 24 D. B. Dess and J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 4156–4158.
- 25 S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith and S. P. Marsden, *Synthesis*, 1994, 639–666.
- 26 G. Pinacetti, A. Scettri and M. D'Auria, *Synthesis*, 1982, 245–258.
- 27 (a) S. Hanessian, E. Mainetti and F. Lecomte, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4047–4049; (b) D. S. Martinez and M. P. Jenning, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 6621–6623.
- 28 J. Volke and F. Liška, *Electrochemistry in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Heidelberg, 1994, ch. 3, pp. 55–57.
- 29 (a) E. Steckhan, in *Topics in Current Chemistry*, ed. E. Steckhan, Springer, Berlin, 1987, vol. 142, pp. 4–8; (b) S. Torii, in *Encyclopedia of Electrochemistry*, ed. A. J. Bard, M. Stratmann and H. J. S. Schäfer, Wiley-VCH, Germany, 2004, vol. 8, pp. 489–603.
- 30 (a) S. Torii, T. Inokuchi and T. Sugimura, *J. Org. Chem.*, 1980, **51**, 155–161; (b) A. E. J. Nooy, A. C. Besemer and H. Bekkam, *Synthesis*, 1996, 1153–1174; (c) P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari and S. Quici, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2559–2562.
- 31 J. Kubota, Y. Shimizu, K. Mitsudo and H. Tanaka, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 8975–8979.
- 32 T. Inokuchi, S. Matsumoto and S. Torii, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2416–2421.
- 33 T. Inokuchi, S. Matsumoto, M. Fukushima and S. Torii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1991, **64**, 796–800.
- 34 W. S. Wadsworth, in *Organic Reactions*, ed. W. G. Dauben, J. E. Baldwin, A. S. Kende, G. A. Boswell, J. A. Marshall, R. F. Heck, J. Mejswald, R. F. Hirschmann, B. M. Trost, R. Bittman and R. Weinstein, John Wiley and Sons, New York, USA, 1977, vol. 25, ch. 2, pp. 73–253.
- 35 R. E. Maryamoff and A. B. Reitz, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 863–927.
- 36 (a) W. S. Wadsworth and W. D. Emmons, *Org. Synth.*, 1965, **41**, 44–5; (b) J. Miheleic and K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 36–37; (c) K. Nakamishi and M. F. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 11067–11071.
- 37 A. Palma, B. A. Frontana-Urbe, J. Cardenas and M. Saloma, *Electrochem. Commun.*, 2003, **5**, 455–459.
- 38 M. E. Niyazymbetov and V. A. Petrosyan, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 3007–3008.
- 39 J. X. de Araújo-Júnior, E. J. Barreiro, J. P. Parante and C. A. M. Fraga, *Synth. Commun.*, 1999, **29**, 263–273.
- 40 P. Fröyen, *Synth. Commun.*, 1995, **25**, 959–963.
- 41 P. Fröyen, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 5359–5362.
- 42 H. Maeda and H. Ohmori, *Acc. Chem. Res.*, 1999, **32**, 72–80.
- 43 H. Ohmori, H. Maeda, K. Konomoto, K. Sakai and M. Masui, *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, 4473–4481.
- 44 H. Kamekawa, H. Senboku and M. Tokuda, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 1591–1594.
- 45 H. Ohmori, H. Maeda, M. Kikuoka, T. Maki and M. Masui, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 767–776.
- 46 C. M. Starks and C. Liotta, *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, 1978, ch. 4, pp. 112–125.
- 47 L. Crombie and J. D. Shah, *J. Chem. Soc.*, 1955, 4244–4249.
- 48 E. Vedejs, C. F. Marth and R. Ruggeri, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 3940–3948.
- 49 J. H. P. Utley and A. Webber, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1154–1160.
- 50 (a) J. H. P. Utley, in *Organic Electrochemistry*, ed. H. Lund and M. M. Baizer, Marcel Dekker Inc., New York, 2001, ch. 30, pp. 1227–1257, and cited references; (b) J. H. P. Utley, in *Topics in Current Chemistry*, ed. E. Steckhan, Springer, Berlin, 1987, vol. 142, pp. 131–165.
- 51 (a) A. P. Bettencourt, A. M. Freitas and M. I. Montenegro, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 4397–4400; (b) S. Cheng and M. D. Hawley, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 3388–3392.
- 52 T. Shono, S. Kashimura, M. Sawamura and T. Soejima, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 907–910.
- 53 D. Bomfoux, M. Bordeau, C. Bitan, P. Cazeau and J. Dimogues, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 5532–5536.
- 54 M. Feroci, A. Inesi, L. Palombi and G. Sotgiu, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 1719–1721.

11. BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Crombie L., Denman R., *Tetrahedron Lett.* **25**, 4267–4270 (1984)
- ¹ Arrason J. T., Philogene B. J.R., Morand P. *Insecticides of Plant Origen.* ACS. Symposium Series 387. American Chemical Society. Washington D.C. 173-87, (1989)
- ¹ Wagner H., Breu W., Willer F., Wierer M., Remiger P., Schwenker G. *Planta Med.* **55**, 566–567 (1989)
- ¹ Mizutani K., Fukunaga Y., Tanaka O., Takasugi N., Saruwatari Y., Fuwa T., Yamauchi T., Wang J., Jia M.-R, Li F.-Y., Ling Y.-K. *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 2362–2365 (1988)
- ¹ Kadir H. A., Zakaria M. B., Kechil A. A., Azirum M. S. *Pestic. Sci.* **25**, 329–335 (1989)
- ¹ Crombie L. *J. Chem. Soc.* 995–998 (1955)
- ¹ (a) Merali S., Binns S. E., Levasseur P., Ficker C., Smith M. L., Baum B. R., Brovelli E., Arnason J. T., *Pharm. Biol.* **41**, 412–420, (2003); (b) Clifford L. J., Nair M. G., Rana J., Dewitt D. L. *Phytomed.* **9**, 249–253 (2002)
- ¹ Reyes T. B., Navarrete C. A. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* **21** (5), 30 (1991)
- ¹ (a) Sonnet P. E., *J. Org. Chem.* **34**, 1147–1149 (1969); (b) Combrie L., Fischer D. *Tetrahedron Lett.* **26**, 2477–2480 (1985)
- ¹ Palma A. Síntesis y Actividad Biológica de N-isobutilamidas Poliinsaturadas Análogas a Productos Naturales Bioactivos. Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM (1994)
- ¹ Dewis M. L., Huber M. E., Cossette M. V., Agyemang D. O. *US Pat.*, 20 042 020 760, (2004)
- ¹ Nicolaou K. C., Snyder S. A. *Classics in total synthesis II*, Wiley-VCH, Germany (2003)
- ¹ (a) Corey E. J., Sauers R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1739–1743 (1959); (b) Girard N., Hurvois J.-P, Moinet C., Toupet L. *Eur. J. Org. Chem.* 2269–2280 (2005); (c) Jeffrey B., Wright L. S., Wright L. D. *Tetrahedron.* **62**, 6551–6557 (2006); (d) Mihelcic J., Moeller K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 9106–9111 (2004); (e) Sowell C. G., Wolin R. L., Little R. D., *Tetrahedron Lett.* **31**, 485–488 (1990)
- ¹ (a) Schäfer H. in *Encyclopedia of Electrochemistry* ed. A. J. Bard and M. Stratmann, Wiley-VCH, Germany, vol. **8**, (2004); (b) Lund H., Hammerich O. *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker Inc., New York, (2001); (c) Duñach E., Medeiros M.

11. BIBLIOGRAFÍA

- J., Olivero S. *New J. Chem.* **30**, 1534–1548 (2006); (d) Moeller K. D. *Tetrahedron.* **56**, 9527–9554 (2000)
- ¹ (a) Matthews M. A. *Pure Appl. Chem.* **73**, 1305–1308 (2001); (b) Scott K., in *Handbook of Green Chemistry and Technology*, ed. J. Clark and D. Macquarre, Blackwell Science Ltd, London. Cap. 19, 433–465, (2002).
- ¹ Volke J., Liska F. *Electrochemistry in Organic Synthesis*. Springer-Verlag, 1-2, (1994)
- ¹ Lund H., Baizer M.M. *Organic Electrochemistry*. 3a.Ed., Marcel Dekker, New York, (1991)
- ¹ H. Lund. *J. Electrochem. Soc.* **149** (4), S21-S33, (2002)
- ¹ Wagenknecht. *J.J. Chem. Ed.* **60** (4) 271-273, (1983)
- ¹ Utlej J. *Chem. Soc. Rev.* **26**, 157-67, (1997)
- ¹ Fry A. J. *Synthetic Organic Electrochemistry*. 2a.Ed., John Wiley, New York, (1989)
- ¹ Niyazymbetov M.E., Evans D.H: *Tetrahedron.* **49**, 9627- 9687, (1993)
- ¹ Norman L. Weinberg. *J. Chem. Ed.* **60** (4)268-271, (1983)
- ¹ Kisinger P. T., Heineman. W. R. *Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry*. 2nd Ed. Marcel Dekker Inc. 641-643, (1996)
- ¹ Kissinger P.T., Heineman W.R. *Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry*. Segunda Edición, revised and expanded, Marcel Dekker, Inc. 84-94, (1996).
- ¹ Heinze J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **23**, 831-847, (1984)
- ¹ Nicholson R.S, I. Shain. *Anal. Chem.* **36**, 722, (1964)
- ¹ Matlack A. S. *Introduction to Green Chemistry*. Capitulo 15, Marcel Dekker Inc., New York, (2001)
- ¹ Lund H., Hammerich O. *Organic Electrochemistry*. 4^a ed., Marcel Dekker Inc., EUA, 2001
- ¹ Bard A. J., Stratmann M. *Encyclopedia of Electrochemistry*. Editado por Schäfer H. J. Vol. 8, *Organic Electrochemistry*, Wiley-VCH, (2004)
- ¹ Simonsson D. *Chem. Soc. Rev.* **26**, 181-189, (1997)
- ¹ Anastas P. T., Kirchoff M. M. *Acc. Chem. Res.* **35**, 686-694, (2002)
- ¹ Anastas P. T., Warner J. C. *Green Chemistry. Theory and practice*. Oxford University.Press, New York, (1998)
- ¹ Matlack A. S. *Introduction to Green Chemistry*. Marcel Dekker Inc., New York, 2001.

11. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Parfit M. *National Geographic en Español*, agosto, 2-27, (2005)
- ¹ Steckhan E., Arns T., Heineman W. R., Hilt G., Hoormann D., Jörissen J., Kröner L., Lewall B., Putter H. *Chemosphere*. **43**, 63-73, (2001)
- ¹ Putter H., Hannebaum H., DE 19, 618, 854(13-11-1997); Chem. Abstr.127, P338559y
- ¹ Endres F., El Abedin S. Z. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **8**, 2101–2116, (2006)
- ¹ Aldrich Co. Inc. *Chem. Files*. **5**, No-2, (2005)
- ¹ Yang H., Gu Y., Deng Y., Shi F. *Chem. Commun.* 274, (2002)
- ¹ Simmonet J., Pilard J.-F. en Lund H., Hammerich O. Eds. *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker Inc., New York, Capítulo 29, 1163-1225, (2001) y referencias citadas.
- ¹ Casadei M.A, Moracci F. M., Zappia G., Inesi A., Rossi L. *J. Org. Chem.* **62**, 6754-6759 (1997)
- ¹ Nieto-Mendoza E., Guevara-Salazar J. A., Ramírez-Apan M. T., Frontana-Uribe B. A., Cogordan J. A., Cárdenas J. *J. Org. Chem.* **70**, 4538-4541, (2005)
- ¹ Gatti N., *Tetrahedron Lett.* **31**, 3933-3936, (1990)
- ¹ Uneyama K., Masatsugu Y., Ueda T. y Torii S. *Chem. Lett.* 529-530, (1984)
- ¹ Eissen M., Metzger J. O., Schmidt E., Schneidewind. *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 414-436, (2002)
- ¹ Sanchez-C. C, Montiel V., Aldaz A. *Tetrahedron.* **47**, 877-886, (1991)
- ¹ Adamson A. *Physical Chemistry of Surfaces*, 5a. Edición, Wiley, New York, 525-559 (1990)
- ¹ Bourrel M., Schechter. *Microemulsions and Related Systems*. Marcel Dekker. New York, 1988
- ¹ Rusling J. F. *Pure Appl. Chem.* **73**, 1895-1905, (2001)
- ¹ Danly D. E., King C. J. H. en Lund H., Baizer M. M. (Eds.). *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker, NewYork, 1317, (1991)
- ¹ (a) Hanessian S., Mainetti E., Lecomte F., *Org. Lett.* **8**, 4047–4049 (2006); (b) Martinez D. S., Jennings M. P., *J. Org. Chem.*, **72**, 6621–6623. (2007)
- ¹ Corey E.J., Suggs W.J. *Tetrahedron Lett.* **41**, 957, (1975)
- ¹ Mancuso A. J., Swern D. *Synthesis*. 165, (1981)
- ¹ Dess D.B., Martin J.C. *J.Org.Chem.* **48**, 4156, (1983)
- ¹ Ley S.V., Norman J., Griffith, Mardsden W.P. *Synthesis*, 639, (1994)

11. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ragendran S. Tribevedi D. *Synthesis*. 153, (1995)
- ¹ Nooy A.E.J., Besemer A.C., Bekkum H. *Synthesis*. 1153-1174, (1996)
- ¹ Inokuchi T., Matsumoto S., Torii S. *J. Org. Chem.* **56**, 2416-2421, (1991)
- ¹ Jiang L.C, Pletcher D. *J. Electroanal. Chem.* **152**, 157-162, (1983)
- ¹ Torii S., Inokuchi T., Sugiura T. *J. Org. Chem.* **51**, 155-161, (1986)
- ¹ Steckhan E. *Electrochemistry I*, Springer-Verlag Berlin Herdelberg .1-69, (1987)
- ¹ Martigny P., Simonet J. *J. Electroanal. Chem.* **111**, 113, (1980)
- ¹ Skarzewski J. *Tetrahedron*. **40**, 4997, (1984)
- ¹ Amundsen A. R., Balko E. N. *J. Appl. Electrochem.* **22**, 810-816, (1992)
- ¹ Wolf R., Steckhan E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 733, (1986)
- ¹ Floner D., Laglaine L., Moinet C. *Electrochimica Acta.* **42**, 525-529, (1997)
- ¹ Nooy A.E.J., Besemer A.C., Bekkum H. *Synthesis*. 1153-1174, (1996)
- ¹ Kubota J., Shimizu Y., Mitsudo K., Tanaka H. *Tetrahedron Lett.* **46**, 8975-8979, (2005)
- ¹ Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M. *Synthesis*. 245 (1982).
- ¹ Kurosaki T. Lee K.W., Okawara M. *J. Polym. Sci. Polymer Chemistry Edition.* **10**, 3295-3310 (1972)
- ¹ Ogibin Y.N., Khusid A. K, Nikishin G.T. *Izv.Akad. Nauk.* 941 (1992)
- ¹ Kubota J., Shimizu Y., Mitsudo K., Tanaka H. *Tetrahedron Lett.* **46**, 8975–8979, (2005)
- ¹ De Nooy A.E.J., Besemer A.C., van Bekkum H. *Tetrahedron*. **51**, 8023 (1995)
- ¹ Anelli P.L., Biffi C., Montanari F., Quici S. *J. Org. Chem.* **52**, 2559-2562 (1987)
- ¹ Murayama K., Yoshioka T. *Bull. Chim. Soc. Jpn.* **42**, 2307, (1969)
- ¹ Simonet J. en Lund H., Baizer M.M. *Organic Electrochemistry*. 3^a ed., Marcel Dekker Inc., EUA, p 1228-1229, (2001)
- ¹ Inokuchi T., Matsumoto S., Fukushima M., Torii S. *Bull. Chem. Jpn.* **64**, 796-800, (1991)
- ¹ Wadsworth W.S., Emmons W.D. *Org. Synth.* **41**, 44-5 (1965)
- ¹ (a) Mihelcic J., Moeller K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 36–37 (2003); (b) Nakanishi K., Brown M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 11067–11071 (2006)
- ¹ Niyazymbetov M. E., Petrosyan V.A. *Tetrahedron Letters.* **29** (24) 3007-8 (1988).

11. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Agustín Palma, Bernardo A. Frontana-Urbe, Jorge Cárdenas, Miguel Saloma. *Electrochem. Comm.* **5**, 455-459, (2003)
- ¹ (a) Crombie L., Fischer D., *Tetrahedron Lett.* **26**, 2477 (1985); (b) Crombie L., Fischer D., *Tetrahedron Lett.* **26**, 2481 (1985); (c) Kametani T., Higashiyama K., Otamasu H., Honda T. *Heterocycles.* **22**, 729 (1984).
- ¹ Maryanoff B.E., Reitz A.G. *Chem. Rev.* **89**, 863-927 (1989)
- ¹ Le Menn J.C., Sarrazin J., Tallec A. *Bull.Soc.Chim Fr.* 781 (1988)
- ¹ Awata T., Baizer M.M., Nonaka T., Fuchigama, T. *Chem Lett.* 371-4 (1985)
- ¹ Suba, C., Niyazymbetov M.E., Evans D.H. *Electrochimica Acta.* **42**, 2247-55 (1997).
- ¹ Shono T, Ishifone M., Okada T., Kashimura S. *J. Org. Chem.* **56**, 2, (1991)
- ¹ Kametani, T., Higashiyama K., Otamasu H., Honda T. *Heterocycles* . **22**, 729-731, (1984)
- ¹ Manning P., Cooke Jr., Rexford K. Widener. *J. Org. Chem.* **52** (8), 1381-96, (1987)
- ¹ (a) Gambino S., Filardo G., Silvestri G. *J. Appl. Electrochem.* **12**, 549, **1982**; (b) Datta A. K., Marron P.A., King C.J.H., Waggenknecht J.H. *J. Appl. Electrochem.* **28**, 569, **1998**
- ¹ Chaussar J., Folest J. C., Nedelec J. Y., Perichon J., Sibille S. Troupel M. *Synthesis.* 369-381 (1990)
- ¹ Muzart J. *Tetrahedron.* **65**, 8313-8323 (2009)
- ¹ Pletcher D., Slevin L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2**, 2005-2012 (1995)
- ¹ Yurkanis B.P. Química Orgánica. Capítulo 22. Catálisis. Quinta edición. Pearson Education. Impreso en México, 1072-1074, (2008)
- ¹ Wadsworth W.S. Organic Reactions. Vol. 25. John Wiley & Sons, New York, USA, capítulo 2, 73 (1977)
- ¹ Armstrong N.R., Vanderborgh N.E., Quinn R.H. *J. Electrochem. Soc.* **122**, 615-619, (1975)
- ¹ Ward W.J. Jr., McEwen. *J. Org. Chem.* **55**(2), 493-500 (1990)
- ¹ Fuchigami T., Suzuki K., Nonaka T. *Electrochimica Acta.* **35** (1) 239-244 (1990)
- ¹ De Araújo - Júnior J. X, Barreiro E. J., Parente J. P., Fraga C.A.M. *Synth. Commun.* **29**, (2), 263-73 (1999)

11. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Sheehan J.C., Hess G.P. *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1067 (1955)
- ¹ Thorsen M., Andersen T.P., Pedersen U. Y. de B., Lawesson S. O. *Tetrahedron*. **41**, 5633 (1985)
- ¹ Shteinberg L. Y., Kondratov S.A., Shein S.M. *J. Org. Chem. USSR*. **24**, 1774 (1988)
- ¹ Cadogan J.I.G., Mackie R.K. *Chem. Soc. Rev.* **3**, 87-137 (1974)
- ¹ Maryanoff B.E., Reitz A.B. *Chem. Rev.* **89**, 863-927, (1989)
- ¹ Maeda H., Ohmori. H. *Acc. Chem. Res.* **32**, 72-80 (1999)
- ¹ Frøyen P. *Synth. Commun.* **25**(7), 959-968, (1995)
- ¹ Ohmori H., Maeda H., Konomoto K., Sakai K., Masui M., *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 4473-4481 (1987)
- ¹ Ohmori H., Nakai S., Masui M., *J. Chem. Soc. , Perkin Trans.1*, 1333-1335 (1978)
- ¹ Kargin Yu M., Nikitin E.V., Parakin O.V., Romanov G.V., Pudovik A.N., *Phosphorus and Sulfur*. **8**, 55-58, (1980).
- ¹ Ohmori H., Maeda H., Kikuoka M., Maki T. y Masui M. *Tetrahedron*. **47**, (4/5) 767-776 (1991)
- ¹ Frøyen P. *Tetrahedron Lett.* **38** (30) 5359-5362, (1997)
- ¹ Steckhan E., en Lund H., Hammerich O. Eds. *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker Inc. 4a ed., New York, capítulo 15, 545-547, (2001).
- ¹ Ohmori H., Nakai S., Sekiguchi M., *Chem. Pharm. Bull.* **28** (3), 910-915 (1980)
- ¹ Vedejs E., Marth C.F., Ruggeri R. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 3940-3948, (1988)
- ¹ March J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*. Cuarta edición, capítulo 16, John Wiley & Sons, 956-963 USA, (1992)
- ¹ Bestmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **4**, 586 (1965)
- ¹ Shono T., Mitani M. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2728-2729 (1968)
- ¹ Saveánt J.M., Binh S. K. *Bull. Soc. Chem. Fr.* 3549-3556, (1972).
- ¹ Starks C.M., Liotta C. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*. Academic Press 346, 112-125, NY, (1978)
- ¹ Einhorn C., Einhorn J., Luche J.L. *Synthesis* 787-813, (1989)
- ¹ Utley J.H.P., Webber A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1154, (1980)

- ¹ Saveant J.M., Binh S.K., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3549 (1972)
- ¹ Pardini V.L., Roullier L., Utley J.H.P., Webber A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1520-1523, (1981)
- ¹ Grimshaw J. en Lund H., Hammerich O. Eds. *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker Inc., New York, capítulo 10, 411-413, (2001)
- ¹ Shono T., Kashimura S., Mizukami M., Muramatsu S. 47 th. Annual Meeting of the Chemical Society of Japan (1983)
- ¹ Baizer M.M., en Lund H. and Baizer M.M., en *Electrogenerated Bases and Acids in Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker Inc., New York, 1265-1282, (1991) y referencias citadas
- ¹ Utley J.H.P., *Electrogenerated Bases*, en Topics in Current Chemistry, 142, Springer, Berlin, 131-165, (1987)
- ¹ Volke J. y Liska F. *Electrochemically Generated Bases (EGB)* en chap. 4 *Acids and Bases Generated at Electrodes*, en *Electrochemistry in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Germany, 144-149, (1994)
- ¹ Shono T., Ishifone M., Okada T., Kashimura S. *J. Org. Chem.* **56**, 2, (1991)
- ¹ Iversen P.E., Lund H. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3523-3524, (1969)
- ¹ Cheng S., Hawley M.D. *J. Org. Chem.*, **50**, 3388-3392, (1985)
- ¹ Bettencourt A.P., Freitas A.M., Montenegro M.I. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4397-4400, (1999)
- ¹ Sawyer D.T., Valentine J.S. *Acc. Chem. Res.* **14**, 393-400, (1981)
- ¹ Shono T., Kashimura S., Sawamura y Soejima T. *J. Org. Chem.* **53**, 907-910, (1988)
- ¹ Bonafoux D., Bordeau M., Biran C., Dunogues J. *J. Organometallic Chem.* **493**, 27-32 (1995)
- ¹ Fuchigami T., Suzuki K., Nonaka T. *Electrochimica Acta.* **35** (1) 239-244 (1990)
- ¹ Bardhadi R., Gal J., Heintz M., Troupel M. y Perichon J. *Tetrahedron.* **49**, (23) 5091-5098 (1993)
- ¹ Bardhadi R., Sinsen B., Troupel M. y Nedélec J-Y. *Tetrahedron.* **53**, (5) 1721-1728, (1997)
- ¹ Mehta R.R., Pardini V.L. y Utley H.P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I.* 2921-6, (1982)

11. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Bonafoux D., Bordeau M., Biran C., Cazeau P., Dunogues J. *J.Org.Chem.* **61**, 5532-5536, (1996)
- ¹ Palma A., Cárdenas J., Frontana-Urbe B.A. *Green Chem.*, **11**, 283–293, (2009)