



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE XANTATOS MEDIADA POR COMPLEJOS DE
NÍQUEL Y SU COMPARACIÓN CON LA REDUCCIÓN DIRECTA

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. ERNESTO EMMANUEL LÓPEZ LÓPEZ

Dr. BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE
INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedicatoria

Agradecimientos

Este trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de electroquímica y electrosíntesis del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMéx-UNAM, bajo la dirección del Dr. Bernardo A. Frontana Uribe.

Se agradece a todos los técnicos académicos por el apoyo otorgado al realizar los diversos análisis, a la M. en C. María de las Nieves Zavala Segovia, M. en C. Alejandra Núñez Pineda, M. en C. Melina Tapia Tapia, M. en C. Lizbeth Triana Cruz y L.I.A. María Citlalit Martínez Soto.

Al CONACYT por la beca Nacional y de Movilidad otorgada para la realización del posgrado y una estancia en el extranjero con número de becario **597111**.

El Dr. Luis Demetrio Miranda Gutierrez por la asesoría técnica y su contribución al desarrollo de este trabajo.

El Dr. Robert Francke quien fungió como anfitrión y mentor en la estancia de investigación realizada durante los estudios de posgrado en la Universidad de Rostock, Alemania.

El Dr. Juan Carlos García Ramos (Cátedra CONACYT) que nos proporcionó los complejos de níquel (II) que fueron estudiados en el presente trabajo.

Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
AIBN	Azo-bis-isobutironitrilo
CE	Contraelectrodo
ET	Electrodo de trabajo
h	Horas
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMPA	Hexametilfosforamida Infrarojo
IR	Infrarojo
M ⁺	Ión molecular
m/z	Relación masa carga
Ref.	Electrodo de referencia
RMN	Resonancia magnética nuclear
SEM-	Scanning Electron Microscopy
EDX	Energy Dispersive X-ray spectroscopy
THF	Tetrahidrofurano
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
ppi	Poros por pulgada

Resumen

En el presente trabajo se describe la reducción de xantatos vía electroquímica mediada por complejos de níquel y su comparación con la reducción directa en diferentes electrodos. Se exploró el comportamiento de los tiocarbonatos en diferentes condiciones de electrólisis en medio metanol acuoso y orgánico aprótico. Después de analizar los distintos productos obtenidos, se encontró que los xantatos derivados de acetofenonas pueden ser desulfurados y se pone en evidencia la producción de radicales libres bajo ciertas condiciones de reacción debido a la modificación de superficies gráficas.

Contenido

1.0 Marco teórico	1
1.0.1 La química orgánica y su papel en la vida del hombre.....	1
1.0.2 Tendencias a seguir en síntesis orgánica	1
1.1 Química Verde	2
1.1.1 Los 12 principios de la química verde	2
1.1.2 Electrosíntesis y su relación con la química verde	4
1.1.3 Electrosíntesis orgánica.....	6
1.7.7 Umpolung.....	9
1.1.4 Electrocatálisis y mediadores electroquímicos.....	10
1.1.4.1 Mediadores electroquímicos	10
1.2 Principios fundamentales de la electrocatálisis	11
1.2.1 El principio de la electrólisis indirecta.....	11
1.2.2 Ventajas de las electrosíntesis indirectas o mediadas.....	13
1.3 Mediadores para reacciones redox.....	14
1.3.1 Mediadores orgánicos	14
1.3.1.1 Triaril aminas	15
1.3.1.2 Triarilimidazoles	18
1.3.2 Mediadores inorgánicos.....	22
1.3.2.1 Complejos de níquel (II) y otros metales de transición.	22
1.3.2.2 Complejos de titanio como mediador.....	23
1.3.2.3 Cromo como mediador en la síntesis de Z-cloruros de vinilo.....	24
1.3.2.4 Cobalto como mediador en la electrosíntesis	24
1.3.2.5 Lantánidos con bajo estado de oxidación.....	25
1.3.2.6 Metales del bloque p	26
1.4 Química de radicales libres en síntesis orgánica.....	26
1.4.1 ¿Qué es un radical libre?	26
1.4.2 ¿Cómo ocurre una reacción de radicales libres?	27
1.4.2.1 Iniciación:.....	27
1.4.2.2 Propagación:.....	28
1.4.2.3 Terminación:	29
1.4.3 ¿Qué es un iniciador de radicales?.....	29
1.4.4 Iniciadores de radicales libres más comunes en síntesis orgánica:	29

1.4.4.1 Azocompuestos.....	30
1.4.4.2 Peróxidos.....	30
1.4.4.3 Compuestos metálicos en condiciones oxidativas.....	30
1.4.4.4 Compuestos inorgánicos.....	30
1.5 ¿Por qué medios hidro-alcohólicos como disolvente?	31
1.6 La electrosíntesis orgánica como herramienta para la construcción de moléculas complejas.	32
1.7 Avances importantes de la electrosíntesis orgánica para llevar a cabo reacciones no accesibles por rutas convencionales.....	32
1.7.1 Oxidaciones alílicas.....	33
1.7.2 Electrociclaciones.....	34
1.7.3 Formación de radicales amidilo	35
1.7.4 Formación de enlaces N-N.....	35
1.7.5 Acoplamientos carbono-carbono sin reactivos ni metales	36
1.7.6 Acoplamientos carbono-nitrógeno “funcionalización C-H”	38
1.8 Compuestos 1,4-dicarbonílicos	39
1.8.1 Importancia de los compuestos 1,4-dicarbonílicos	39
1.8.2 Síntesis descritas para compuestos 1,4-dicarbonílicos.....	40
1.9 Xantatos en síntesis orgánica	44
2.0 Objetivos	46
3.0 Hipótesis.....	46
4.0 Desarrollo experimental	47
4.1 Metodología general para la síntesis de los xantatos.....	47
4.2 Preparación de los complejos de níquel empleados como mediadores redox	48
4.3 Estudios electroquímicos	48
4.3.1 Estudios de voltametría	48
4.3.2 Electrólisis preparativas	49
4.3.2.1 Electrólisis directas en medio metanol-agua	49
4.3.2.2 Electrólisis mediadas con complejos en medio metanol-agua.	52
4.3.2.3 Electrólisis directas en ACN	52
4.3.2.4 Electrólisis mediada con complejos de níquel en ACN	53
5.0 Resultados y discusión	54
5.1 Voltamperometría cíclica de los medios de reacción.	54
5.2 Voltamperometría cíclica de los xantatos derivados en medio hidro-alcohólico.....	56

5.4	Electrólisis directa de xantatos en medio hidroalcoholico	65
5.4.1	Tabla de resultados de electrólisis directa en medio hidro-alcohólico sobre cátodo de carbón vítreo reticulado	65
5.4.2	Tabla de resultados de electrólisis directa en medio hidro-alcohólico sobre cátodo de gráfito	67
5.4.3	Tabla de resultados de electrólisis directa en medio hidro-alcohólico sobre cátodo de titanio	68
5.5	Análisis microscópico de los electrodos pasivados.....	70
5.6	Análisis elemental por SEM-EDX de electrodos pasivados.	75
5.7	Electrólisis indirecta de xantatos en medio hidroalcoholico	76
5.7.1	Voltamperometría cíclica de diferentes complejos de Ni (II) en MeOH/H ₂ O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M con y sin xantato.	76
5.7.3	Tabla de resultados de electrólisis mediada con complejo de níquel en medio hidroalcohólico.....	82
5.8	Electrólisis mediada por cianocobalamina en medio hidroalcohólico.....	83
5.8.1	Voltamperometría cíclica de Cianocobalamina.	83
5.8.2	Evidencia de catálisis con cianocobalamina.....	84
5.8.3	Tabla de resultados de electrólisis mediada con cianocobalamina en medio hidro-alcohólico.	85
5.9	Electrólisis directa de xantatos en acetonitrilo.....	87
5.9.1	Voltamperometría cíclica de xantato de acetofenona en medio orgánico acetonitrilo / perclorato de litio 0.1M	87
5.9.2	Voltamperometría cíclica de complejos de níquel en ACN /perclorato de litio 0.1M	88
5.9.2	Tabla de resultados electrólisis mediada con complejo NiNeo en medio orgánico.	98
5.9.3	Mecanismo propuesto para los productos obtenidos.....	99
6.0	Conclusiones	101
7.0	Perspectivas.....	101
8.0	Descripción espectroscópica	102
	Descripción de xantatos sintetizados.....	102
	Descripción de productos.	104
9.0	Anexos.....	137
10.0	Referencias.....	149

1.0 Marco teórico

1.0.1 La química orgánica y su papel en la vida del hombre

La química orgánica desde sus inicios ha llevado al hombre a realizar diversos descubrimientos para mejorar su salud y su calidad de vida¹. Para ello emplea procesos industriales que se llevan a cabo a diario y están basados en reacciones químicas para llegar a una sustancia de utilidad.

Los procesos generales empleados actualmente para realizar enlaces de tipo carbono-carbono son de los más útiles, pero también de los más complicados y difíciles de lograr en condiciones suaves y amigables con el medio ambiente². Algunas maneras de llevar a cabo estas uniones pueden ser por química iónica, radicalaria³, pericíclicas⁴ o bien por mecanismos organometálicos.

1.0.2 Tendencias a seguir en síntesis orgánica

En años recientes se ha dado un papel fundamental a realizar reacciones químicas que cumplan con diversos reglamentos y normativas ambientales en cada país. Ésto último sobre todo para reacciones que se llevan a cabo a nivel industrial tratando de prevenir desechos y usando disolventes poco tóxicos, siempre que sea posible. Con especial énfasis se busca realizar la unión carbono-carbono en condiciones suaves.⁵

Es así que Paul Anastas y John Warner al publicaron un trabajo en el que se describen recomendaciones sobre cómo prevenir desechos y guiar al químico a realizar reacciones más amigables con el medio ambiente, denominando a éste tipo de química como “química verde”.⁶

1.1 Química Verde

La química verde en términos muy simples es una manera diferente de pensar sobre cómo se puede hacer química o ingeniería química. A lo largo de los años se han propuesto diferentes principios que pueden utilizarse cuando se piensa en el diseño, desarrollo e implementación de productos y procesos químicos. Estos principios permiten a los científicos e ingenieros proteger y beneficiar a la economía, las personas y el planeta mediante la búsqueda de formas creativas e innovadoras para reducir el desperdicio, conservar la energía y proponer reemplazos de sustancias peligrosas.⁶

Ésta química se rige por 12 principios que, de lograrse cumplir la mayoría de éstos en una reacción o proceso industrial, darían un proceso amigable con el medio ambiente y con ello sustentable a largo plazo.

1.1.1 Los 12 principios de la química verde

Los principios de la química verde se resumen y enlistan a continuación^{6,7,8}

Prevención

Es mejor prevenir desechos que tratarlos o limpiarlos después de ser creados.

Economía atómica

Los métodos sintéticos deben ser diseñados para maximizar la incorporación de todos los átomos utilizados como materia prima dentro del producto final.

Síntesis químicas menos peligrosas

Siempre que sea posible, los métodos sintéticos deben ser diseñados para usar y generar sustancias con muy poca o nula toxicidad para la salud humana y el ambiente.

Diseño de reactivos más seguros

Productos químicos deben ser diseñados para efectuar su función con la mínima toxicidad posible y fácil manipulación.

Disolventes y auxiliares más seguros.

El uso de sustancias auxiliares como disolventes, agentes de separación etc. Deben eliminarse siempre que sea posible y ser inocuos cuando sean usados.

Diseño para eficiencia de energía

Los requerimientos energéticos y económicos del proceso deben ser minimizados, si es posible los métodos sintéticos deben ser realizados a temperatura y presión ambiental.

Uso de materias primas renovables

La materia prima o materias primas deben ser renovables en vez de agotables siempre que sea técnica y económicamente factible.

Disminuir derivatizaciones

Los procesos de derivatización deben ser eliminados (uso de grupos protectores, desprotecciones, modificaciones temporales y los procesos fisicoquímicos) deben ser minimizados o evitados de ser posible, debido a que dichos pasos requieren uso de más reactivos y producen desechos innecesarios.

Catálisis

Hace uso de catalizadores en vez de reactivos estequiométricos. Un catalizador es toda aquella sustancia que interviene en una reacción química sin sufrir cambios al final del proceso, interviniendo en el curso de varios ciclos de transformación.

Fácil degradación

Los productos químicos deben ser diseñados para que al final de su función puedan ser degradados a productos inocuos y no persistan en el ambiente.

Análisis en tiempo real para prevención de contaminación

Necesidad de desarrollar métodos analíticos para el monitoreo constante de los procesos químicos, y así evitar la formación de sustancias peligrosas o productos no deseados.

Química inherentemente más segura para la prevención de accidentes

Las sustancias y la forma de una sustancia utilizada en un proceso químico deben ser elegidas para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluyendo liberación de sustancias tóxicas, explosiones e incendios.

1.1.2 Electrosíntesis y su relación con la química verde

Dado que en la electrosíntesis los electrones sirven como reactivos y los electrodos empleados no se consumen (en la mayoría de los casos), se cumple con muchos de los criterios de la "*química verde*".⁹ Así, en el siguiente diagrama se muestran los principios con los cuales, la electrosíntesis está directamente relacionada con la química verde.⁸

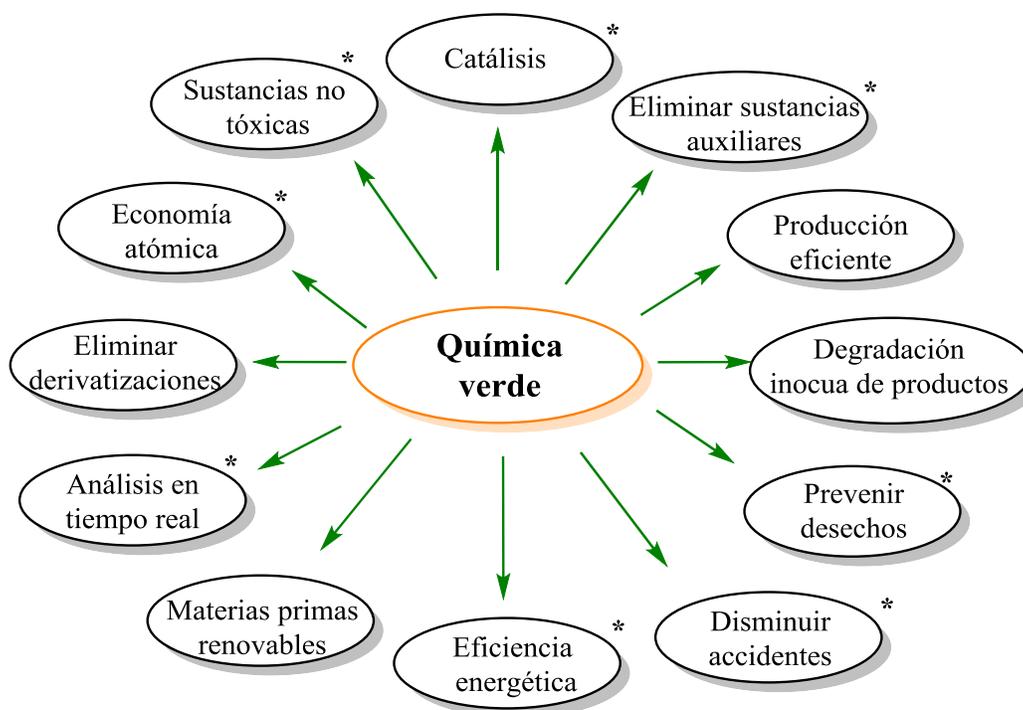


Diagrama 1. Características de la química verde en las que la electrosíntesis está directamente involucrada; señaladas con asterisco.

Descripción de los postulados y su relación con la electrosíntesis:

Economía atómica: al ser los electrones el “reactivo” utilizado en las transformaciones, se elimina el uso de reactivos oxidantes o reductores.

Sustancias no tóxicas: Se reemplaza el uso de metales de transición por mediadores orgánicos menos tóxicos y reutilizables o bien reacciones directas al electrodo.

Catálisis: Un catalizador químico es una sustancia que altera la velocidad de la reacción química sin consumirse o generarse en el proceso. En la catálisis heterogénea, el catalizador actúa como un lugar de encuentro para los reactivos y promueve su unión

El electrodo actúa como sitio o sustrato para la reacción electrodo. Un electrodo es un catalizador de las reacciones de transferencia de carga o electrocatalizador y participa aportando sitios para la adsorción de intermediarios.

Éste tipo de catálisis puede emplearse en electrosíntesis para generar especies reactivas, con ayuda del electrodo que, pueden reaccionar de manera heterogénea con otras moléculas o entre si mismas para formar nuevos enlaces.

Se denomina electrocatálisis al fenómeno que ocurre cuando a un mismo sobrepotencial, una determinada reacción electroquímica tiene diferentes velocidades, dependiendo del sustrato.

Eliminar sustancias auxiliares:

Se pueden realizar electrólisis apareadas incrementando la eficiencia energética hasta en un 200%. Un ejemplo de esto es: la producción simultánea de ftalida a partir del dimetilester del ácido ftálico y el dimetil acetal del *t*-butilbenzaldehído obtenido de la electrólisis de *t*-butil tolueno en una celda no dividida.¹⁰

Prevenir desechos: Al no hacer uso de metales de transición u otros reactivos adicionales, se previene la generación de residuos que posteriormente deben tratarse para su disposición final, se busca usar sustancias reciclables o bien utilizar los reactivos de manera catalítica.

Disminución de accidentes: Al generar intermediarios reactivos directamente en la celda, se disminuyen las probabilidades de accidentes debidas al manejo de dichas sustancias; como por ejemplo bases electro-generadas o halógenos.

Eficiencia energética: Generalmente, las electrosíntesis se llevan a cabo a presión y temperatura ambiente, evitando así gastos energéticos mayores.

Análisis en tiempo real: Al ser un reactor electroquímico el empleado para llevar a cabo las síntesis, se pueden utilizar técnicas analíticas, como una voltamperometría cíclica para dar seguimiento al avance de reacción y prevenir subproductos.

1.1.3 Electrosíntesis orgánica

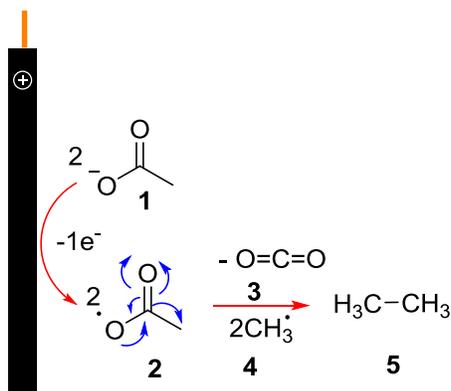
La síntesis electroquímica o electrosíntesis es un método atractivo para la construcción de compuestos orgánicos, ya que permite reacciones de acoplamiento C-C, interconversión de grupos funcionales e instalación de fracciones que contienen heteroátomos, hace uso de un proceso llamado electrólisis el

cual, implica la ruptura de enlaces por acción de una corriente eléctrica impuesta, dichas rupturas de enlaces pueden ser aprovechadas para generar especies reactivas y éstas a su vez, reaccionan con otras moléculas o entre si mismas para formar nuevos enlaces⁸.

La aplicación de la electroquímica orgánica en síntesis de moléculas complejas es relativamente nuevo, a pesar de que tiene una larga historia en la producción de materias primas.¹¹

En 1800, un físico italiano llamado Alexandro Volta inventó la bien conocida pila voltaica¹², tres años después Petrov en Rusia publicó un artículo sobre la electrólisis de alcoholes y aceites alifáticos. Un año después de eso Grotthus en Lituania, quien propuso el mecanismo de la conductividad iónica, encontró que una solución diluida de índigo blanco podía ser oxidada electroquímicamente a índigo azul.¹³

En 1833 Faraday, desarrolló la ley de Faraday a partir de la electrodeposición de metales, con la que relaciona la carga que circula en un circuito con la cantidad de materia electrodepositada. Un año después, descubrió que era posible obtener hidrocarburos y otros productos a partir de una disolución acuosa de sales de ácido acético. Él no pudo identificar los productos, pero en 1849 Kolbe, descubrió la oxidación electroquímica de carboxilatos a el alqueno dimérico correspondiente (etano) y CO₂, por lo que esta reacción es conocida como la electrólisis de Kolbe.^{14,15} Ésta es reconocida como la primera reacción electrosintética.



Esquema 1. Electrólisis de Kolbe, primer reacción electrosintética.

La electrosíntesis se ha convertido en una alternativa establecida, útil y ambientalmente benigna a la síntesis orgánica clásica para la oxidación o la reducción de compuestos orgánicos¹⁶ y puede considerarse como un campo muy versátil y en expansión de la síntesis orgánica.¹⁶

Además, se reconoce como una metodología respetuosa con el medio ambiente para la oxidación y la reducción de moléculas, ya que los reactivos redox, tóxicos y peligrosos son reemplazados por corrientes eléctricas. Realizando reacciones con cantidades catalíticas de agentes oxidantes como especies de cromo o bien electrogenerando especies reactivas oxidantes o reductoras *in situ*, con lo cual el consumo energético global se reduce.⁸

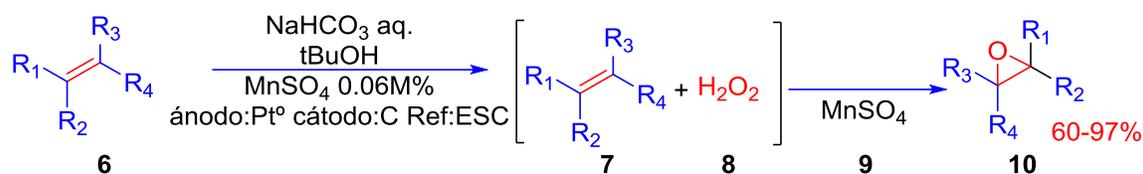


Figura 1. Epoxidación con peróxido de hidrogeno electrogenerado *in-situ*.

Las reacciones electroquímicas son muy útiles en síntesis orgánica,^{17,18,9,19} ya que poseen características únicas, incluyendo la habilidad de controlar el poder redox²⁰, la sustitución de grandes cantidades de reactivos tóxicos convencionales por barata y sostenible corriente eléctrica,^{21,22} la facilidad con la que se logra la reactividad de umpolung,^{23,24} el acceso a intermediarios inestables de gran utilidad en síntesis orgánica^{25,26,27} y en muchos casos, el uso de condiciones suaves de reacción. Notablemente, también representan un medio útil para cumplir diversos aspectos importantes de la química verde^{10,28,8}, haciendo los pasos sintéticos más seguros y económicos. Además, las reacciones electrosintéticas pueden ser ventajosas no solo por resolver problemas donde pasos redox fallan con reactivos clásicos, además ofrecen la posibilidad de reemplazar reactivos tóxicos.²⁹ Así, la combinación de la química clásica y el método electroquímico en una ruta sintética resulta en un mejoramiento del rendimiento global y disminuye los desechos químicos.

1.7.7 Umpolung

Debido a que la electroquímica permite la introducción o extracción selectiva de electrones de moléculas orgánicas, es una herramienta ideal para cambiar la densidad electrónica de grupos funcionales, desencadenando así, reacciones de “umpolung” o de polaridad reversa.

Dicha selectividad se logra imponiendo un potencial eléctrico definido, cuya energía sea la adecuada para transformar solo el grupo funcional de interés.

Por ejemplo, se pueden remover electrones de un grupo funcional con gran densidad electrónica y convertirlo de un nucleófilo a un electrófilo (*figura 2*) o bien añadir electrones a grupos funcionales deficientes en electrones para así convertir un electrófilo a nucleófilo (*figura 3*).²³

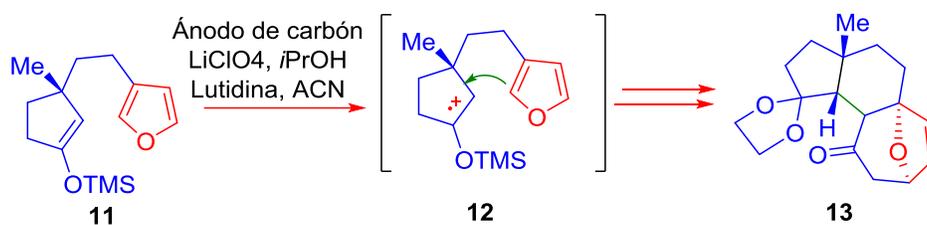


Figura 2. Reacción de umpolung de un enol debida a oxidación electroquímica.

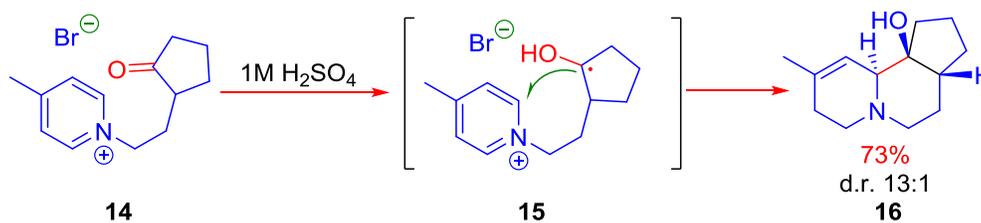
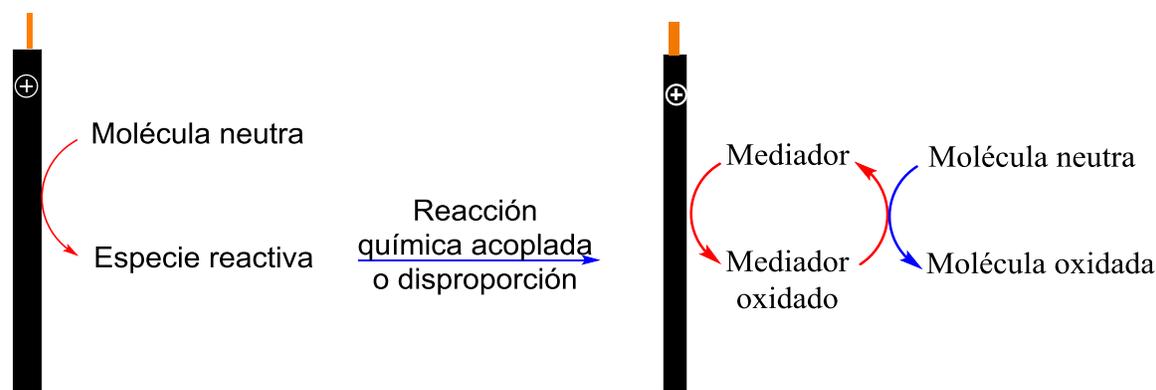


Figura 3. Reacción de umpolung de un carbonilo debida a reducción electroquímica.

1.1.4 Electrocatálisis y mediadores electroquímicos

1.1.4.1 Mediadores electroquímicos

La electrosíntesis indirecta representa un caso especial de electrosíntesis orgánica, donde la etapa de transferencia de electrones (TE) en la molécula de interés, se sustituye; de un proceso heterogéneo, que ocurre en el electrodo en una "electrosíntesis directa", por un proceso homogéneo, generado desde un mediador (transportador de electrones) o catalizador producido electroquímicamente (*esquema 2*).



Esquema 2. Electrosíntesis directa y electrosíntesis indirecta.

El mediador generalmente es un par redox reversible que se “activa” en el electrodo y se acopla a la reacción de interés. De esta manera es posible su empleo catalítico y se pueden evitar residuos. Además, la necesidad de procedimientos de separación difíciles se elimina. Así, los mediadores son útiles para evitar la sobreoxidación / sobrerreducción del sustrato (selectividad) y permiten mitigar la

pasivación del electrodo, que podría resultar de la interacción del compuesto de interés sobre la superficie del electrodo durante la reacción electroquímica.³⁰

El uso de mediadores redox para lograr procesos electroquímicos indirectos está adquiriendo mayor importancia, ya que ofrece muchas ventajas en comparación con una electrosíntesis directa.¹⁶ Aunque el principio de la electrosíntesis indirecta se estableció hace muchos años, se siguen haciendo nuevos desarrollos interesantes y útiles. En los últimos años, se han diseñado y examinado varios nuevos tipos de mediadores redox (ver sección 1.3).³⁰

Las inhibiciones cinéticas que están asociadas con la transferencia de electrones en la interface electrodo / electrolito, por ejemplo, pueden ser eliminadas y se puede conseguir una selectividad superior o totalmente diferente. En muchos casos, una transferencia de electrones mediada puede ocurrir contra un gradiente de potencial, lo que significa que se necesitan potenciales inferiores, reduciendo la probabilidad de reacciones secundarias no deseadas. Además, el uso de mediadores de transferencia de electrones puede ayudar a evitar la pasivación de los electrodos resultante de la formación de la película de polímero sobre la superficie del electrodo.³¹

Se han establecido nuevos protocolos que incluyen el desarrollo de sistemas de doble mediación en medios bifásicos, la mediación enantioselectiva³² y la electrocatálisis heterogénea utilizando mediadores inmovilizados³³. Además, la comprensión de los mecanismos de reacción de transferencia de electrones mediada ha avanzado.^{34,35}

1.2 Principios fundamentales de la electrocatálisis

1.2.1 El principio de la electrólisis indirecta

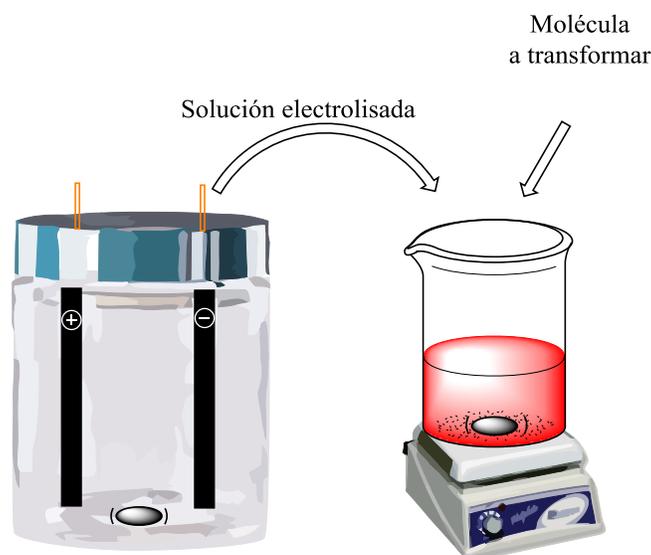
La generación de especies activadas por electroquímica y su regeneración pueden proceder *in situ* en la misma celda electroquímica (proceso in-cell) o en una célula separada (proceso ex-cell). El enfoque in-cell (*esquema 3*) permite emplear el agente redox en cantidades catalíticas, ya que puede regenerarse continuamente en el electrodo durante la reacción. Las condiciones se eligen de manera que sólo el mediador sufra oxidación o reducción en el electrodo, y el sustrato, intermediario y los productos no interfieran con la regeneración electroquímica del catalizador. Con este método, la

forma activada del agente de transferencia de electrones sólo necesita ser lo suficientemente estable como para reaccionar con el sustrato *in situ*, permitiendo de este modo su conversión de nuevo a la forma inactiva.



Esquema 3. Celda in-cell o batch para reacciones de electrosíntesis.

Por el contrario en un proceso ex-cell (*esquema 4*), la especie activada debe ser suficientemente estable para ser transferida al segundo recipiente de reacción. Además, no es posible un proceso catalítico “regeneración *in situ* de la especie activada” y esto puede resultar en un procedimiento de purificación más difícil. En cierto sentido, el proceso de celda externa representa el acercamiento más simple, puesto que los dos procesos se pueden optimizar independientemente.



Esquema 4. Proceso ex-cell para una electrosíntesis.

1.2.2 Ventajas de las electrosíntesis indirectas o mediadas.

Se entiende como mediador a toda aquella molécula que sirve como acarreador de electrones desde la interface del electrodo hacia el sustrato, el mediador ideal es aquel que puede participar varias veces acarreando electrones sin sufrir transformación significativa y regenerándose una vez entregada la carga al sustrato, es decir actúa como catalizador en toda la extensión de la palabra.

La transformación de moléculas en un sistema de mediado tiene las siguientes ventajas sobre las electrólisis directas:

- 1.- La inhibición cinética de la transferencia electrónica heterogénea entre el electrodo y el sustrato es eliminada y puede ser acelerada. Esto es particularmente significativo para biomoléculas grandes, que exhiben una fuerte inhibición cinética debido a protección estérica de los centros redox³⁶.
- 2.- Mediadores redox pueden exhibir una gran o completo cambio en la selectividad.³⁰

3.- Cuando las electrosíntesis directas causan pasivación del electrodo, el empleo de un mediador puede ser de gran ayuda debido a que la interacción directa entre el sustrato y el electrodo son eliminadas.

4.- Debido a que la electrólisis es llevada a cabo con potenciales más anódicos que la reducción directa o más catódicos en caso de una oxidación directa al potencial redox de la molécula a transformar, la reacción puede llevarse a cabo en condiciones más suaves y algunos subproductos pueden ser evitados. Esto es particularmente importante cuando están presentes grupos funcionales susceptibles a ser transformados electroquímicamente. Además se reducen los costos energéticos necesarios para llevar a cabo la reacción.

1.3 Mediadores para reacciones redox

Los mediadores redox son moléculas que sirven de acarreador de electrones, haciendo la transferencia electrónica indirecta, que no se lleve a cabo la reacción de interés directamente sobre el electrodo.³⁷

El mediador participa en un par redox reversible que inicia en el electrodo seguido por la reacción de interés. De esta manera, el empleo catalítico del mismo es posible y se elimina el desperdicio de reactivos. Además, los mediadores de transferencia electrónica son útiles para disminuir sobre-oxidación/reducción del sustrato y limita la pasivación del electrodo.²⁹

1.3.1 Mediadores orgánicos

Existen diversos tipos de moléculas orgánicas que se han usado como mediadores redox en electrosíntesis orgánica.³⁰ Una de las características principales es que su potencial de oxidación o reducción debe ser más accesible en términos energéticos que el de la molécula a transformar y que preferentemente posean un par redox reversible para poder usarlos de manera catalítica.³⁸

1.3.1.1 Triaril aminas

Las triarilaminas constituyen un grupo de mediadores orgánicos versátil y bien establecido para reacciones de oxidación y están entre los más frecuentemente usados para mediar reacciones de oxidación en electrosíntesis orgánica. Su radical-catión generado electroquímicamente, es la especie activa en el ciclo catalítico durante reacciones de oxidación. Son solo estables cuando tienen un sustituyente en posición *para* ya que elimina la dimerización y el ataque por nucleófilos¹³. La *figura 4* muestra algunos derivados bromados de la triaril amina.

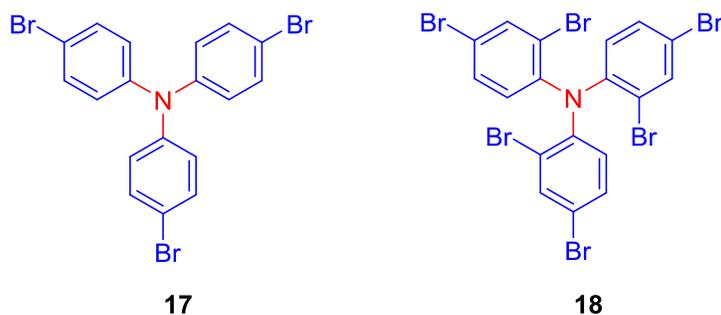


Figura 4. Triarilaminas más comúnmente empleadas como mediadores en reacciones de oxidación.

Las triarilaminas que contienen un sustituyente iónico como **19** y **20** (*figura 5*), fueron diseñadas por *Fuchigami et al.* Y empleadas exitosamente en reacciones electrocatalíticas que incluyen la desprotección y la fluoro-desulfuración de ditioacetales (*esquema 5*). Además se ha demostrado que se puede reutilizar el electrolito y el mediador, mediante extracciones con hexano³⁹.

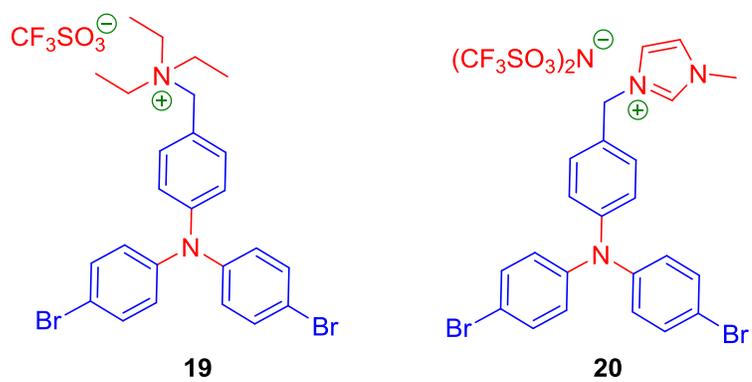
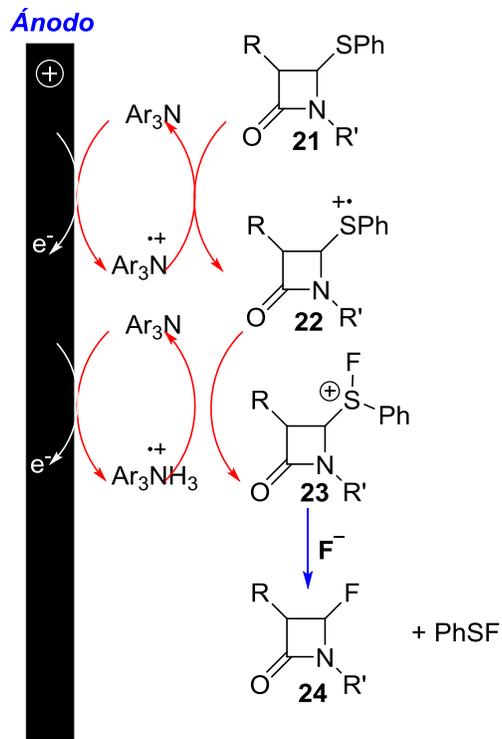


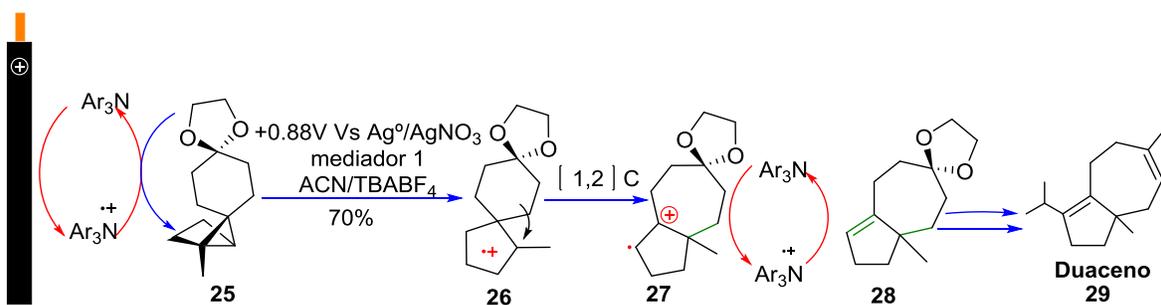
Figura 5. Triaril aminas con una sustituyente iónico.

El mecanismo de reacción para dichas transformaciones se presenta en el (esquema 5).



Esquema 5. Reacción de fluoro desulfuración mediada con trialkil aminas de Fuchigami.

Éste tipo de mediadores se han usado además en pasos clave de síntesis de productos naturales como el Duaceno reportado por Little y Park en 2008⁴⁰ (esquema 6).



Esquema 6. Síntesis del producto natural Duaceno, con paso clave electroquímico mediado por trialkilamina.

1.3.1.2 Triarilimidazoles

Debido a algunas complicaciones que se tenían al trabajar con triarilaminas y para ampliar aún más la posibilidad de selección de potencial que podían tener los mediadores, se desarrollaron en el grupo del Dr. Daniel Little derivados basados en imidazoles. Los primeros que se estudiaron fueron los triarilimidazoles **30**, los cuales mostraron un comportamiento quasireversible y eran estables para realizar reacciones preparativas.⁴¹ Posteriormente, el mismo grupo de investigación mejoró el comportamiento y estabilidad de dichos derivados al fusionar los dos anillos aromáticos para formar fenantro-imidazoles como **31**. Estos mediadores mostraron mayor reversibilidad y estabilidad que los primeros, además de que ayudados por la modificación de los sustituyentes en los arenos se puede modular el potencial redox³⁷ (figura 6).

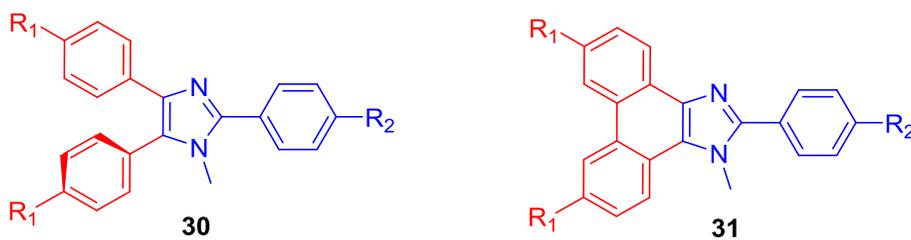
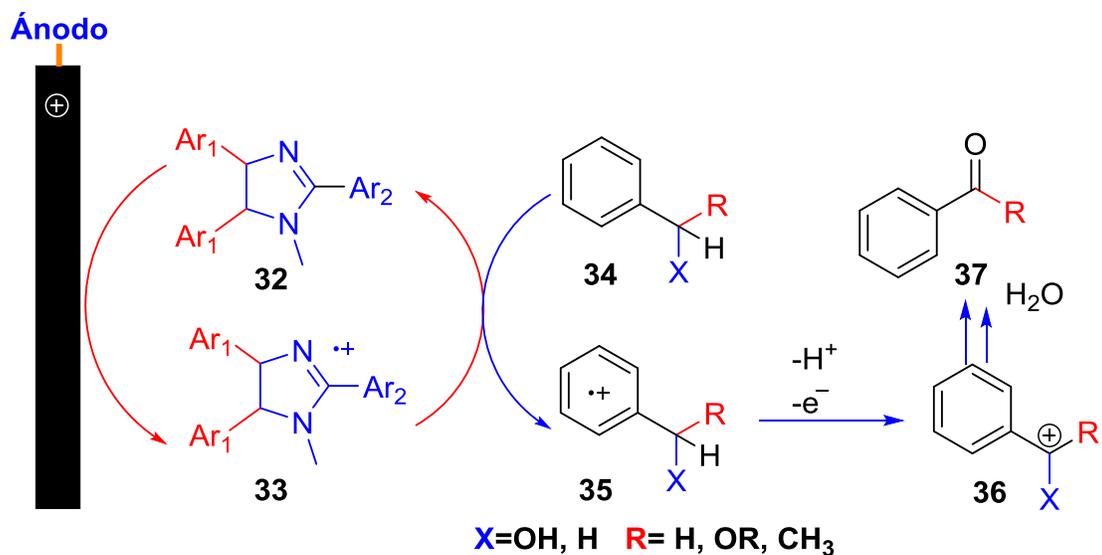


Figura 6. Triarilimidazoles y fenantrilimidazoles como mediadores para oxidaciones electroquímicas.

Éste tipo de mediadores son capaces de hacer oxidaciones en bencil-éteres, bencil-alcoholes y alcanos bencílicos con rendimientos de moderados a buenos⁴¹ (esquema 7).



Esquema 7. Oxidación mediada por triarilimidazoles

1.3.1.3 Yodoarenos hipervalentes

En síntesis orgánica convencional los yodoarenos hipervalentes representan un tipo de reactivos oxidantes versátiles no tóxicos, con aplicaciones en la formación de enlaces C-C, C-Het, Het-Het, entre otras aplicaciones.⁴² Estos reactivos se usan generalmente en cantidades estequiométricas o bien en un ligero exceso, y por su costo es una dificultad el escalamiento. Una alternativa es generar *in-situ* dichas especies de yodo hipervalente y usarlas de manera catalítica en conjunto con un cooxidante estequiométrico. Una alternativa más elegante de realizar éstas transformaciones es regenerarlos electroquímicamente sin necesidad de usar el cooxidante.⁴³

Difluoruros de iodobencenos hipervalentes han demostrado ser reactivos útiles en reacciones de fluoración química⁴⁴. Sin embargo, dichos compuestos son generalmente inestables y difíciles de aislar. En el pasado su preparación requería peligrosos y costosos reactivos fluorinantes como XeF₂/HF⁴⁵. Una manera eficiente de vencer estos problemas involucra la generación electroquímica de iododifluoruros mediante la oxidación anódica de derivados de yodobencenos (*figura 7*) en hidrofúoruro de trietilamina como electrolito⁴⁶.

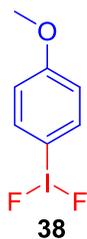
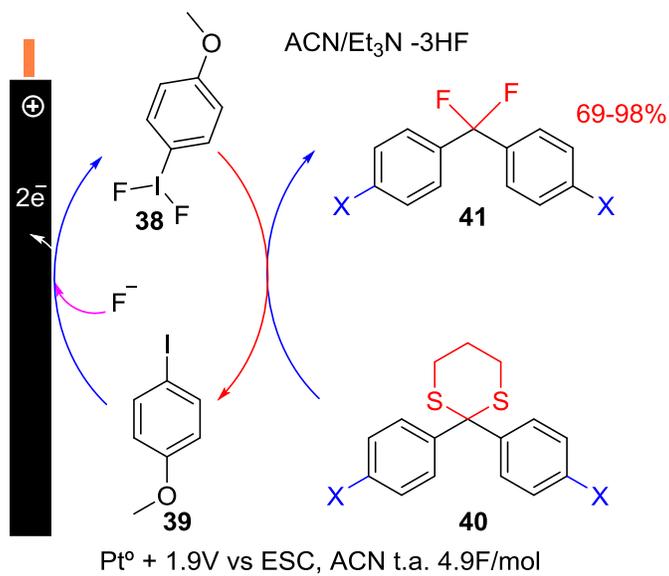


Figura 7. Difluoriodoareno como mediador en fluoraciones electroquímicas.

Esta reacción se lleva a cabo generando electroquímicamente un derivado de iodo (III), en un medio rico en iones fluoruro, para formar una especie de iodo difluorada, que es la encargada de llevar a cabo la reacción de fluoración indirecta (*esquema 8*).



Esquema 8. Mecanismo de la generación in situ de difluoriodo arenos

Recientemente, Timo Broese y Robert Franke publicaron un artículo en el que realizaron la formación de múltiples enlaces C-N intra o intermolecularmente, utilizando un mediador diseñado para fungir como reactivo y electrolito al mismo tiempo (*figura 8*). De ésta manera se redujeron los componentes necesarios para llevar a cabo dichas reacciones, sus reacciones van de rendimientos buenos a excelentes⁴³.

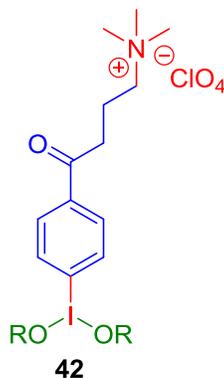


Figura 8. Iodo areno hipervalente electrogenerado por Timo Broese & Robert Francke.

Broese y Franke desarrollaron una metodología oxidativa basada en el uso de la especie oxidada del mediador **42**. Este mediador es electrogenerado y reciclable, su uso permite funcionalizar enlaces C-H para formar diversos N-heterociclos y anilinas sustituidas como los mostrados en la *figura 9*. La formación del enlace C-N intermolecular es difícil de lograr en condiciones tradicionales y requiere varios pasos de reacción para llevarlo a cabo.

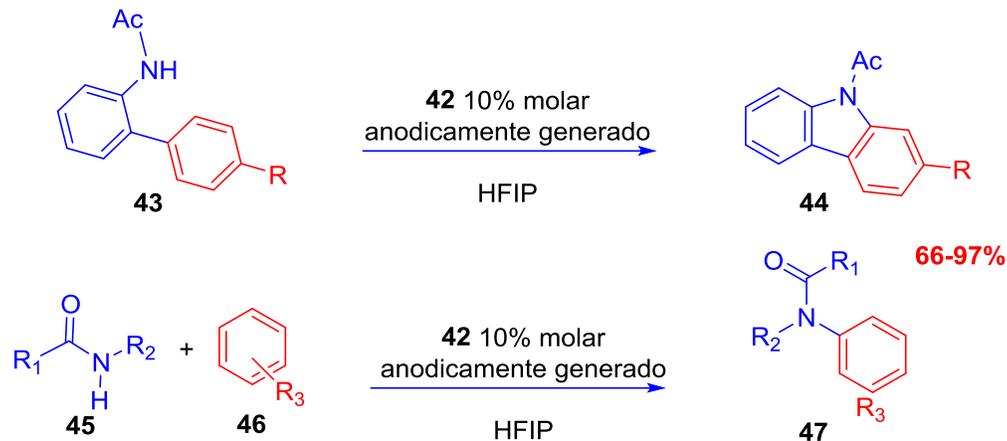


Figura 9. . Acoplamiento C-N con mediador 42 electrocatalítico para la formación de carbazoles y anilinas secundarias.

1.3.2 Mediadores inorgánicos

En la literatura existen diversos reportes usando metales, ya sea en complejos de transición o bien como sales, para generar especies reactivas electroquímicamente que son usadas posteriormente para hacer adiciones y formar enlaces carbono-carbono.

1.3.2.1 Complejos de níquel (II) y otros metales de transición.

El níquel es un elemento químico con número atómico 28 y símbolo Ni, situado en el grupo 10 de la tabla periódica de los elementos. Es un metal muy abundante y barato.

Se ha reportado la síntesis de aldehídos y cetonas a partir de una reducción de halogenuros de alquilo mediada por un complejo de níquel (II), con un ligante tipo salen con rendimientos de moderados a buenos⁴⁷ (figura 10).

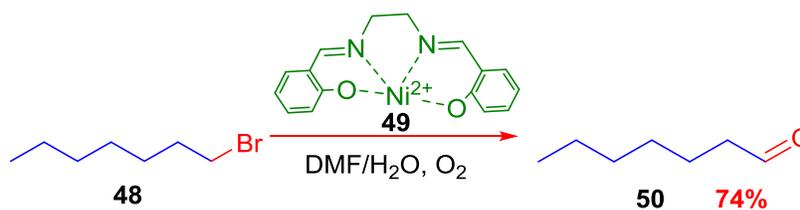


Figura 10. Reducción indirecta de halogenuros de alquilo y oxidación con oxígeno posterior.

Se han utilizado además mediadores basados en complejos de níquel II para reducir halogenuros de alquilo y llevar a cabo ciclaciones vía radicales libres, con resultados de modestos a excelentes⁴⁸ (figura 11).

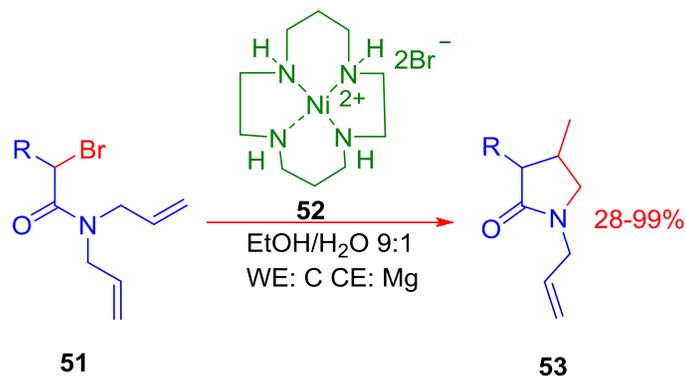


Figura 11. Reducción de halogenuros de alquilo para formar radicales libres.

Como se presentó en esta sección, se ha empleado varios complejos de níquel en electrosíntesis como mediadores, que además pueden llevar a cabo reacciones de tipo radicalaria a partir de halogenuros (figura 11), lo cual los hace sumamente atractivos en síntesis orgánica.

Esto aunado a la alta disponibilidad y bajo costo del níquel, su empleo puede ser ventajoso y conveniente a nivel laboratorio e industrial.

1.3.2.2 Complejos de titanio como mediador.

El titanio es un elemento químico abundante en depósitos de minerales, principalmente en forma de óxidos como el rutilo y la ilmenita, ampliamente distribuidos en la corteza terrestre.

Se ha reportado un método catalítico en sistemas de flujo para la producción de anilinas a partir del correspondiente nitroareno, en un sistema bifásico en el cual se reutiliza el titanoceno durante todo el proceso⁴⁹ (figura 12).

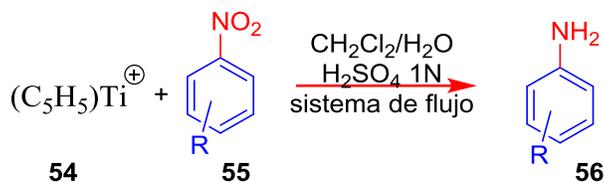


Figura 12. Reducción de nitroarenos a nitroanilinas con complejo de titanio en sistema de flujo.

1.3.2.3 Cromo como mediador en la síntesis de Z-cloruros de vinilo

El cromo es un elemento químico que se encuentra en el grupo 6 de la tabla periódica, fue ampliamente usado en síntesis debido a su poder oxidante, como reactivo de Jones y derivados.

Se ha reportado la producción de especies de Cr^{2+} electroquímicamente y en algunos casos usado cromo de manera catalítica en un sistema in-cell para la producción de cloruros de vinilo⁵⁰ (figura 13).

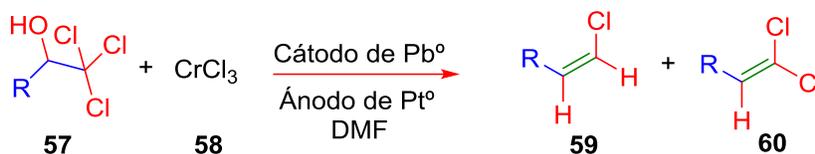


Figura 13. Transformación de triclorometilcarbinoles a Z-cloruro de vinilo.

1.3.2.4 Cobalto como mediador en la electrosíntesis

Uno de los complejos más estudiados es la vitamina B12 (figura 14), ya que es de vital importancia en procesos biológicos además muestra actividad electroquímica, es por ello que se ha estudiado para mediar algunos acoplamientos^{23,51}, y como mediador para dehalogenar ciertas moléculas como el DDT (figura 15).⁵²

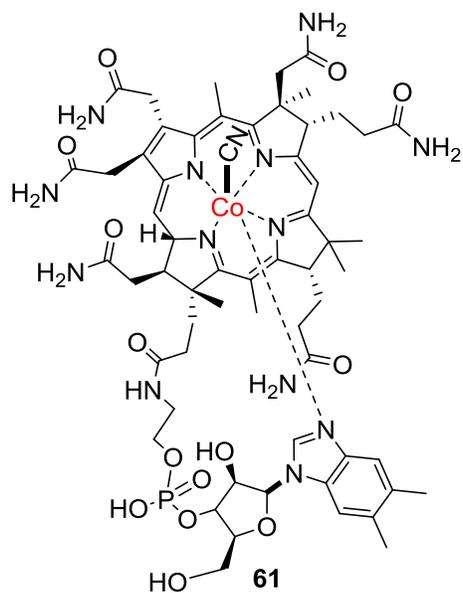


Figura 14. Estructura química de la Cianocobalamina.

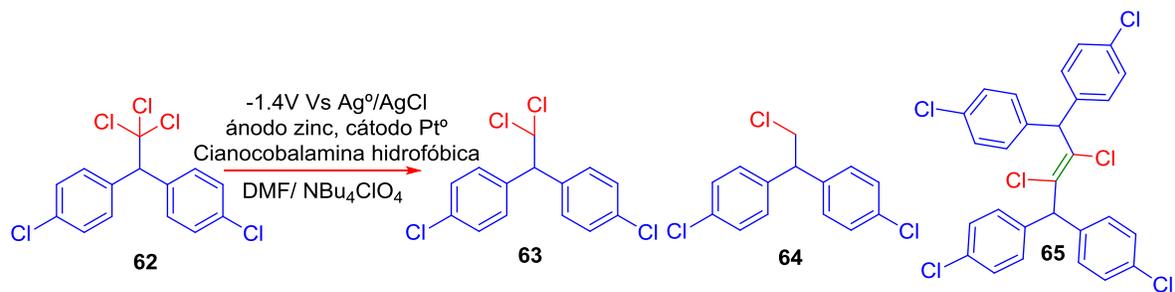


Figura 15. Electrólisis de DDT mediada por cianocobalamina hidrofóbica.

Además se ha usado la cianocobalamina en deshalogenaciones en medio acuoso⁵³ y como mediador para censar la presencia de peroxinitrito en muestras biológicas⁵⁴

1.3.2.5 Lantánidos con bajo estado de oxidación

Los carbonilos en condiciones de electrólisis directa pueden generar radicales cetilo, aunque también pueden ser reducidos con ayuda de un mediador, dando una reactividad un poco diferente al hacerla directamente al electrodo, esto se logra al utilizar sales de lantánidos como el yoduro de samario II, o bien sales de bromuro de yterbio III. Los radicales cetilo, pueden ser utilizados para el acoplamiento tipo pinacólico o bien para realizar adiciones a dobles ligaduras y formar ciclos¹⁹ (figura 16).

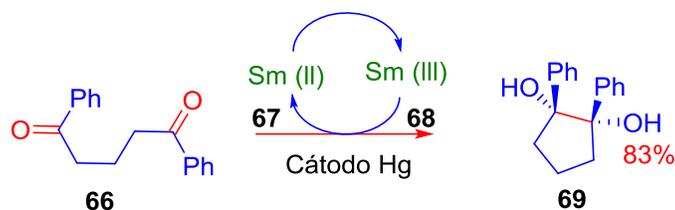


Figura 16. Generación de radicales cetilo para acoplamiento pinacólico.

1.3.2.6 Metales del bloque p

En los años 2000 hubo un creciente interés en el estudio de reacciones con indio, debido a su solubilidad en agua o bien en disolventes acuosos. En el año 2001 se publicó una variación de éste tipo de química generando compuesto en bajo estado de oxidación del indio por un método electroquímico y usando ésta especie para generar enlaces carbono carbono, como se describe en la figura 17.⁵⁵

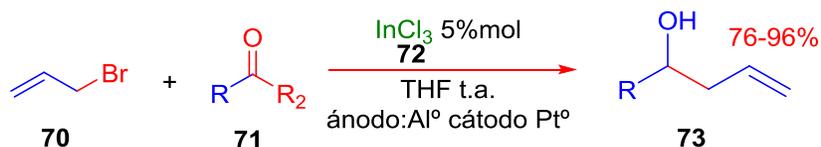


Figura 17. Formación de enlace C-C a partir de haluro de alilo mediada por In.

1.4 Química de radicales libres en síntesis orgánica

1.4.1 ¿Qué es un radical libre?

Los radicales libres son átomos o moléculas que tienen un electrón desapareado. Esta especie reactiva centrada en carbono puede ser piramidal (radical σ) en el cual el electrón desapareado se encuentra

en un orbital híbrido sp^3 o bien puede ser trigonal plano (radical π), en el cual el electrón desapareado se encuentra en un orbital p. Los radicales π (*figura 18*) son más estables generalmente debido a que son estabilizados por efecto de conjugación y/o hiperconjugación, por lo que los intermediarios más reactivos e inestables, son los radicales sigma; debido a que no cuentan con el efecto mesomérico³

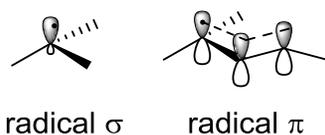


Figura 18. Tipos de radicales libres centrados en carbono.

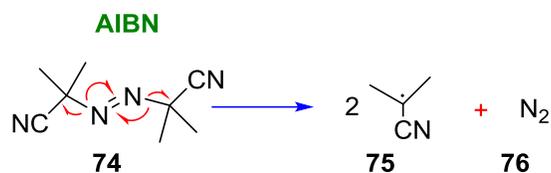
1.4.2 ¿Cómo ocurre una reacción de radicales libres?

Las reacciones radicalarias son sumamente útiles. Un ejemplo importante es la desoxigenación radicalaria de Barton-McCombie, la cual consta de diversos pasos, los cuales se pueden dividir de la siguiente manera:

1.4.2.1 Iniciación:

La reacción comienza por la homólisis del Azobisisobutironitrilo (AIBN) que puede ser iniciada por energía térmica o radiante; En éste paso se producen dos radicales a partir de una molécula con espines apareados (*esquema 9*).

En la práctica, el iniciador se encuentra en cantidades catalíticas, pues una sola molécula produce gran cantidad de moléculas de producto mediante etapas de propagación.



Esquema 9. Iniciación de cadena radicalaria con AIBN.

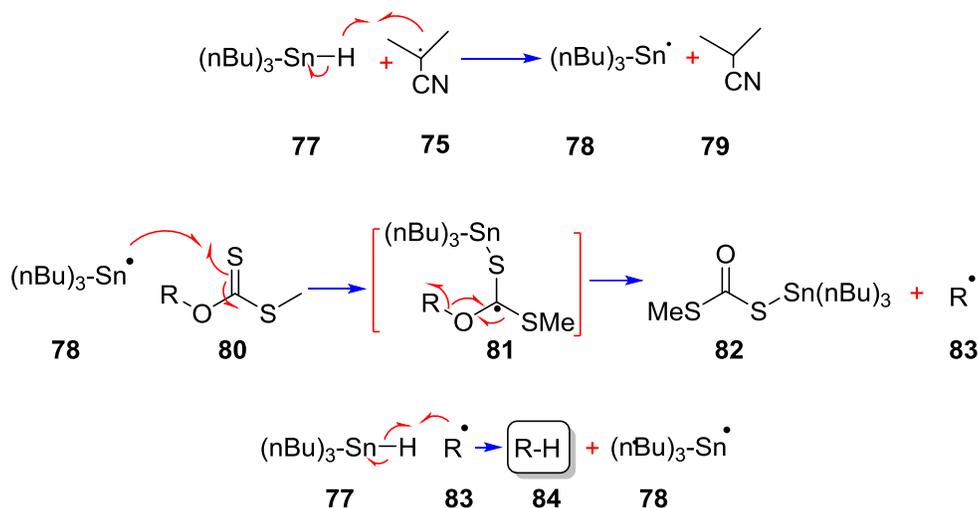
1.4.2.2 Propagación:

En la propagación una molécula con un spin desapareado genera una nueva molécula con espin desapareado, es decir: un radical produce más radicales

El radical estanio generado en la etapa de iniciación, exhibe su conocida afinidad por el azufre, reaccionando con el xantato, para generar el intermediario **81**, cuya β eliminación produce el radical.

La abstracción de un átomo de hidrógeno del hidruro de tributil estaño por el radical intermediario, explica la formación del producto de reacción.

El paso de propagación es el corazón de los procesos en cadena, pues el radical tributilestanilo formado a expensas de R^\bullet toma parte en un nuevo ciclo (*esquema 10*).

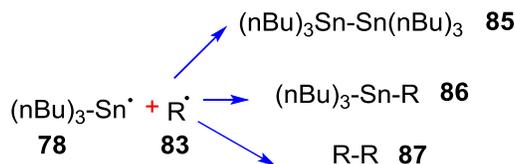


Esquema 10. Propagación de cadena radicalaria.

1.4.2.3 Terminación:

En la terminación, una molécula con un spin desapareado genera una molécula con espines apareados, una manera de terminar las reacciones radicalarias es por recombinación de los radicales para formar moléculas estables.

Bajo estas condiciones, la concentración de radicales en el medio es baja y las reacciones radical-radical son raras, sin embargo existe la posibilidad de que dos radicales de la etapa de propagación se encuentren y aparezcan sus espines para generar una especie estable. En esta etapa dos radicales se neutralizan, en un proceso contrario al de iniciación. Dependiendo de las condiciones y si se encuentra un exceso de cualquiera de los intermediarios podría darse cualquiera de los casos mencionados (*esquema 11*).



Esquema 11. Terminación de la cadena radicalaria.

1.4.3 ¿Qué es un iniciador de radicales?

Las reacciones de radicales libres se pueden iniciar de distintos modos, entre los cuales encontramos la iniciación por métodos fotoquímicos, iniciación por termólisis, reacciones iniciadas por pares redox, entre algunos otros³.

1.4.4 Iniciadores de radicales libres más comunes en síntesis orgánica:

Existen diversos tipos de iniciadores de radicales libres, entre los cuales encontramos los listados a continuación. Cabe mencionar que algunos pueden ser usados en medios acuosos:

1.4.4.1 Azocompuestos.

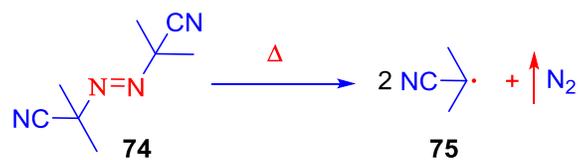


Figura 19. Proceso de iniciación radicalaria mediante azocompuestos.

1.4.4.2 Peróxidos.

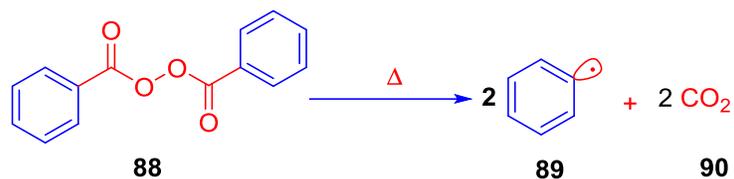


Figura 20. Proceso de iniciación radicalaria mediante acilperóxidos.

1.4.4.3 Compuestos metálicos en condiciones oxidativas.

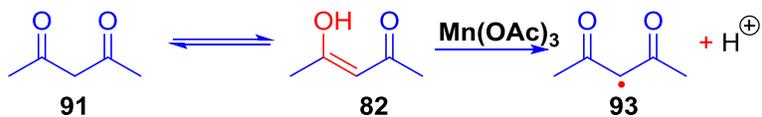


Figura 21. Generación de radicales a partir de acetato de manganeso III

1.4.4.4 Compuestos inorgánicos.

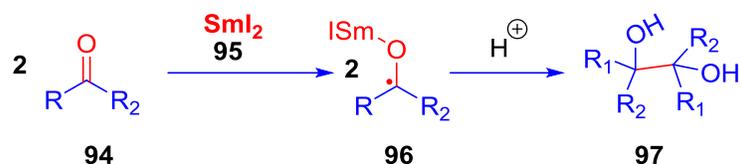


Figura 22. Iniciación radicalaria mediante yoduro de samario

1.5 ¿Por qué medios hidro-alcohólicos como disolvente?

Hasta hace poco, el uso de agua como disolvente en reacciones orgánicas había sido restringido a reacciones de hidrólisis, por lo que la mayoría de reactivos y catalizadores desarrollados hasta ahora se diseñaron para usarse en medios anhidros ⁷. ¿Por qué deberíamos rediseñar los procesos para usar agua en vez de los disolventes usuales? La respuesta es simple y se podrían enumerar como a continuación:

Costo: no existe disolvente más barato que el agua

Seguridad: La mayoría de los disolventes comúnmente usados en síntesis orgánica están asociados a riesgos como inflamabilidad, explosividad, toxicidad.

Cuidado ambiental: La industria química es una de las mayores responsables por la contaminación ambiental, el desarrollo de alternativas no peligrosas es de gran importancia.

El agua parece ser el disolvente ideal por todas las cuestiones mencionadas anteriormente, pero como bien sabemos el agua no puede disolver gran cantidad de sustancias orgánicas lo cual es el mayor inconveniente para poder usarla sola como disolvente.

Sin embargo cuando se hacen mezclas con alcoholes, especialmente aquellos de cadena corta, puede facilitar la solubilidad de las moléculas orgánicas. Además, al estar presente el agua, facilita la disolución de sales por su alta constante dieléctrica, lo cual ayuda a mejorar la conductividad de la solución, de vital importancia en electrosíntesis.

1.6 La electrosíntesis orgánica como herramienta para la construcción de moléculas complejas.

La electroquímica, aplicada en la transformación de moléculas orgánicas. Es una rama de la química que; aunque no es nueva, ha sido poco valorada o poco aprovechada para llevar a cabo reacciones químicas orgánicas.

Recientemente, se han publicado diversos artículos que hacen uso de éste tipo de metodologías para llevar a cabo, transformaciones simples, como reducciones y oxidaciones, así como el ensamblaje de moléculas complejas de algunos principios activos como el naproxeno.⁵⁶ Además, de generar buenos rendimientos, resultó ser sintetizado en excelente exceso enantiomérico con ayuda de auxiliares quirales,⁵⁷ reduciendo así, los pasos necesarios para llevar a cabo la síntesis.

El uso de menor energía, tiempo y esfuerzo para sintetizar, aislar y purificar el principio activo resultó ventajoso.

1.7 Avances importantes de la electrosíntesis orgánica para llevar a cabo reacciones no accesibles por rutas convencionales

En los últimos años un creciente interés en el área de la electrosíntesis orgánica ha renacido. Sus diversos exponentes se encuentran por todo el mundo y aunque son pocos grupos de investigación, comparados con los existentes en el área de la química orgánica convencional, los avances que se han hecho son muy importantes. Podemos observar en publicaciones recientes realizadas por los grupos de P. Baran²⁹ en San Diego California, J.-I. Yoshida¹⁷ en Japón, B. Kokoh⁵⁸ en Francia, R. Francke⁸ y R. S. Waldvogel⁹ en Alemania, por mencionar algunos.

1.7.1 Oxidaciones alílicas

Recientemente, se ha descrito la oxidación de moléculas orgánicas a través de una metodología escalable y ambientalmente amigable.²⁹ Ésta utiliza mediadores redox para llevar a cabo oxidaciones alílicas, que son; de importancia en la industria farmoquímica y en la síntesis de diversos productos naturales (*figura 23*).

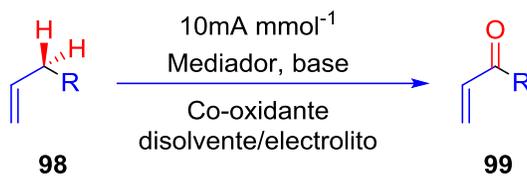


Figura 23. Oxidación alílica electroquímica.

Dicha reacción, además muestra cierta selectividad cuando se encuentran presentes más de una insaturación.

Por ejemplo; en el caso de la oxidación indirecta del valenceno, en el cual están presentes dos dobles enlaces solo se ve afectada una posición alílica ya que el mecanismo radicalario por el cual se lleva a cabo la oxidación, no permite la formación de un radical primario en la segunda posición alílica, y debido al impedimento estérico para abstraer el hidrógeno α al doble enlace que podría formar un radical terciario, el resultando es una reacción quimioselectiva con buen rendimiento como se muestra en la (*figura 24*).

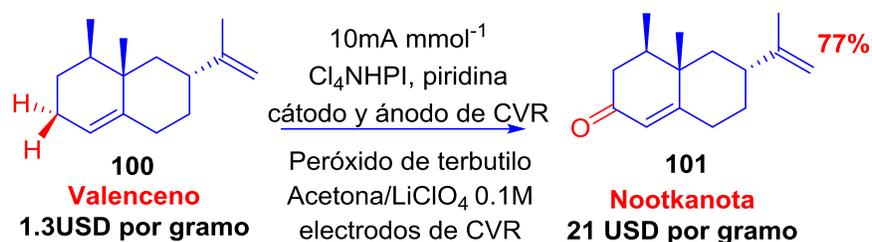


Figura 24. Optimización de la oxidación electroquímica mediada por Cl₄NHPI.

1.7.2 Electrociclaciones

Se han reportado diferentes cicloadiciones mediante la aplicación de un potencial eléctrico. Por ejemplo podemos mencionar la ciclación entre un éter-enol **103** y una olefina no activada **102** cuya cicloadición se puede dar en rendimientos excelentes⁵⁹ como la reacción descrita en la (figura 25).

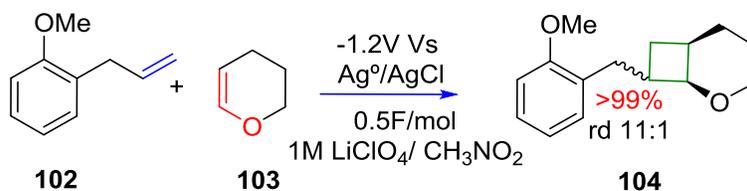


Figura 25. Electrociclación 2+2 entre un éter-enol y una olefina no activada.

Otro ejemplo es la cicloadición 4+2 entre una hidroquinona sustituida y un dieno no activado, catalizada por la imposición de una corriente eléctrica realizada en un reactor de flujo⁶⁰ (figura 26).

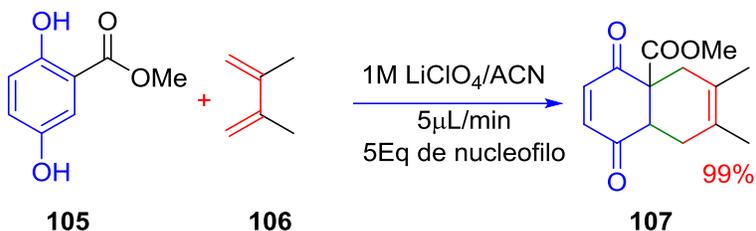


Figura 26. Electro ciclación 4+2 entre una hidroquinona y un dieno no activado.

1.7.3 Formación de radicales amidilo

Recientemente, el grupo de Chao Xu reportó la síntesis de benzoimidazoles a través de la ciclación de radicales amidilo generados electroquímicamente gracias a la ruptura hemolítica del enlace N-H con alcoholes como disolventes y hexafluorofosfato de tetraetilamonio como electrolito soporte (figura 27). Dicho método reporta rendimientos bastante buenos generalmente, se probó con distintos sustituyentes y diversidad de complejidad de estructuras y en todos los casos resultó ser eficaz en la generación del fragmento benzoimidazolío de interés ²⁷.

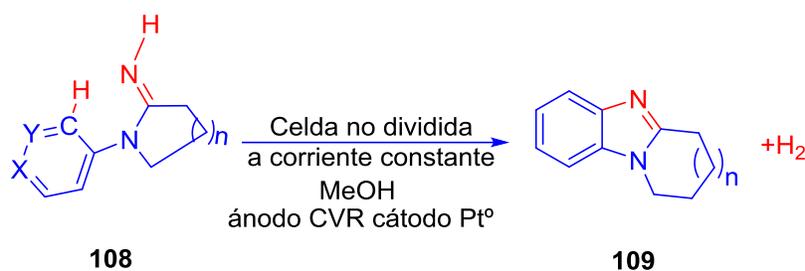


Figura 27. Formación de N-Heterociclos a través del radical amidinilo generado electroquímicamente.

1.7.4 Formación de enlaces N-N

Un ejemplo impresionante y convincente de que la electrosíntesis es una herramienta poderosa, es la síntesis del N, N alcaloide carbazólico dixiamicina B, cuyo acoplamiento es imposible con algún otro método de síntesis convencional.

La oxidación electroquímica resultó ser una manera eficaz de producir el dímero con rendimiento aceptable²⁰ (figura 28).

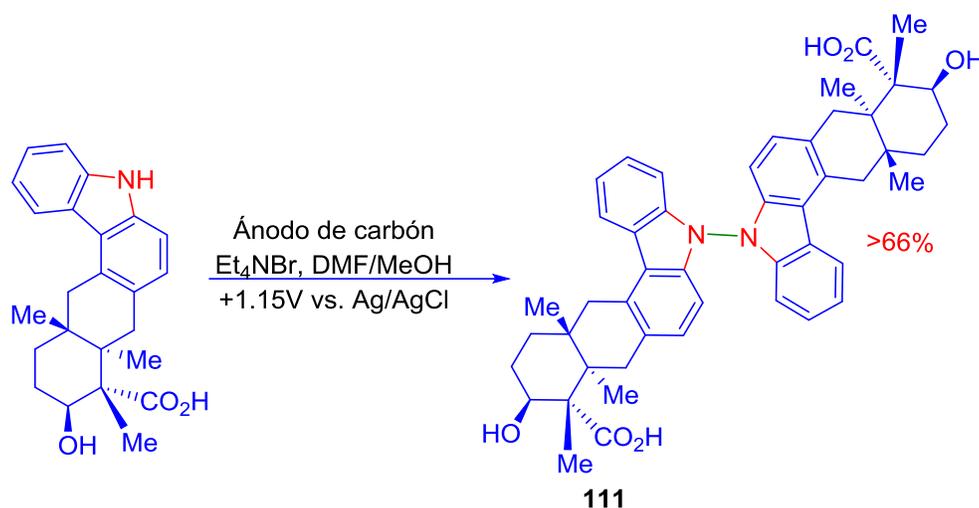


Figura 28. Formación de enlace N-N para llevar a cabo la síntesis de Dixiamicina B.

1.7.5 Acoplamientos carbono-carbono sin reactivos ni metales

En años recientes el grupo de investigación del profesor S. Waldvogel estudió diferentes acoplamientos carbono-carbono para obtener fácilmente binoles en rendimientos bastante buenos (figura 29), los cuales pueden ser usados como ligandos en complejos organometálicos o bien para realizar algún tipo de inducción asimétrica⁶¹. Las condiciones clave para lograr esta reacción, son el electrodo de diamante dopado con boro (DDB) que permite la producción selectiva de radicales R-O^\bullet y el uso de hexafluoroisopropanol (HFIP) como disolvente que permite estabilizar las especies catiónicas que se forman durante la electrólisis.

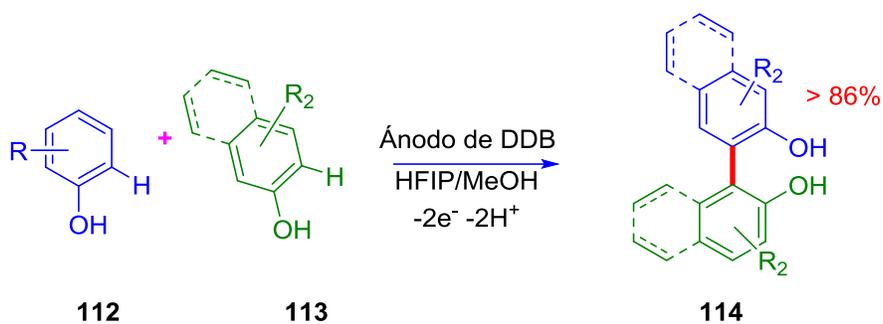


Figura 29. Síntesis de binoles sin reactivos adicionales.

Dentro del mismo tipo de acoplamientos podemos observar que se obtienen acoplamientos similares cuando uno de los fragmentos está protegido, diversificando así y dando al químico mayor versatilidad a la hora de diseñar un binol estratégicamente. Además, al usar un fenol protegido aumenta el rendimiento de la reacción (figura 30).

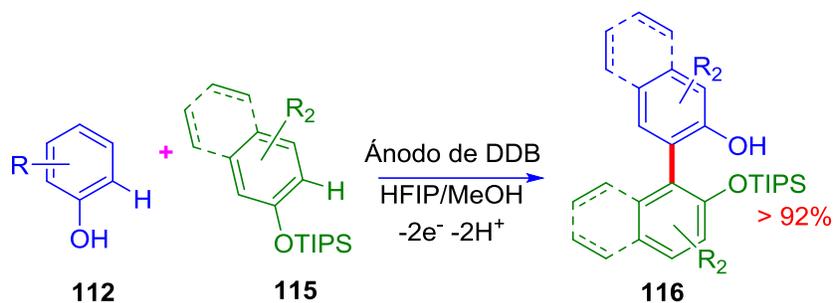


Figura 30. Acoplamiento carbono-carbono para generar binoles con un sustrato protegido.

Aunado a esto, se pueden realizar acoplamientos entre 3 moléculas como se muestra en la figura 31.

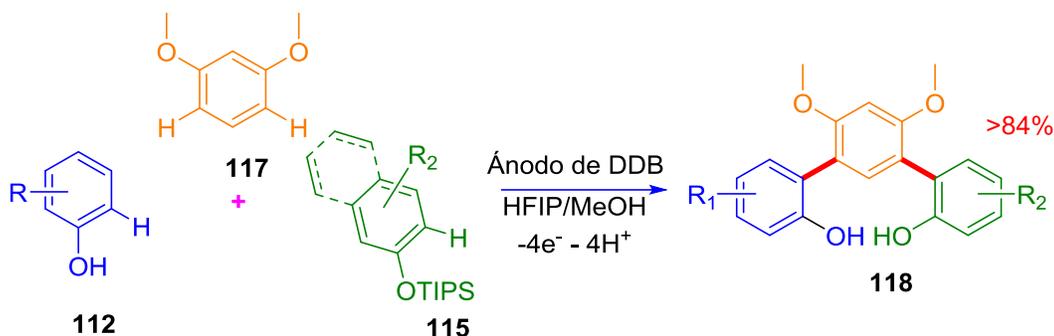


Figura 31. Formación de múltiples enlaces C-C con fenoles para formar triarilos.

De igual manera, existe una variante con derivados de anilinas, en la que los rendimientos a pesar de ser algo menores aunque siguen siendo buenos y útiles en síntesis de los correspondientes derivados aminados (figura 32).

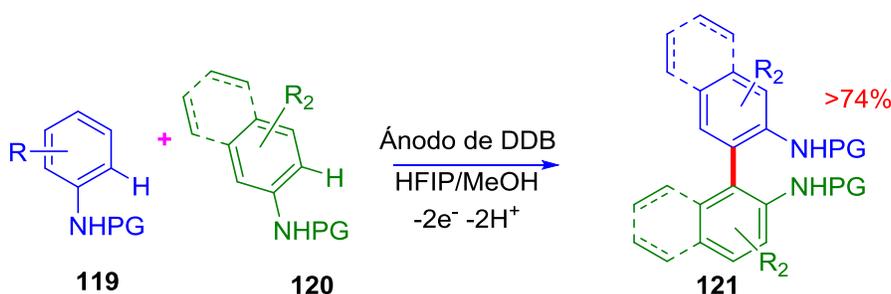


Figura 32. Acoplamiento carbono-carbono en derivados de anilinas.

1.7.6 Acoplamientos carbono-nitrógeno “funcionalización C-H”

El profesor Yoshida en años recientes optimizó un método para funcionalizar enlaces C-H al realizar la oxidación anódica de imidazoles protegidos y así formar enlaces carbono-nitrógeno directamente sobre el anillo aromático (figura 33). Dichas funcionalizaciones son sumamente útiles en química medicinal, ya que existen varias moléculas con estas fracciones con propiedades terapéuticas ya en el

mercado y varias moléculas en pruebas para su próxima comercialización como agentes antifúngicas, inhibidoras proteicas. etc⁶².

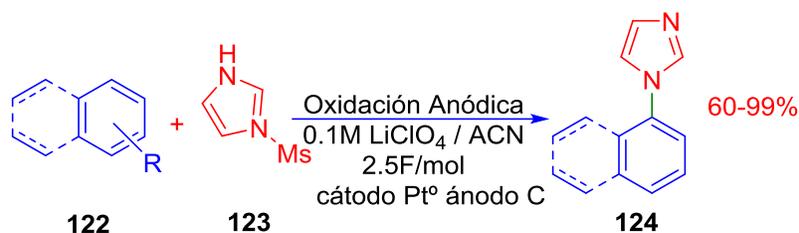


Figura 33. Acoplamiento C-N entre imidazoles protegidos y anillos aromáticos.

Además, cuando existen cadenas alquílicas sobre el anillo aromático se prefiere la formación del enlace C-N sobre el carbono bencílico⁶² como se muestra en la figura 34.

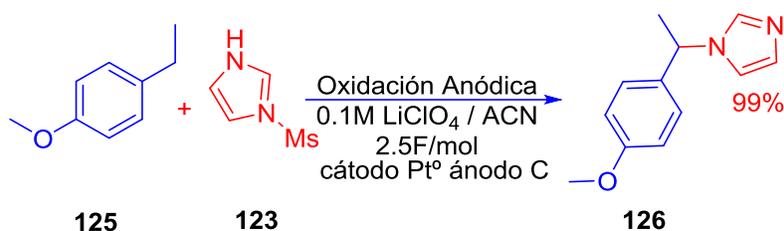


Figura 34. Formación de enlace C-N en posición bencílica mediante oxidación anódica de imidazoles.

1.8 Compuestos 1,4-dicarbonílicos

1.8.1 Importancia de los compuestos 1,4-dicarbonílicos

Los compuestos 1,4-dicarbonílicos son usados como bloques de construcción para la elaboración de furanos, pirroles, tiofenos y varios derivados aromáticos más. Además, se pueden obtener ciclopentanonas. Las cuales están presentes en diversos compuestos; como productos naturales y principios activos farmacéuticos, lo cual los hace de un interés tanto comercial como de investigación debido a su potencial como precursor de sustancias muy valiosas.

1.8.2 Síntesis descritas para compuestos 1,4-dicarbonílicos

Existen relativamente pocos métodos para llevar a cabo la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos, y algunos de ellos utilizan metales tóxicos que son difícilmente eliminados de la mezcla de reacción^{63,64}. Otros requieren condiciones de reacción sumamente difíciles de lograr por lo que su uso se restringe a la escala de laboratorio. A continuación se describen los principales métodos reportados hasta hoy en día.

1.8.2.1 Compuestos 1,4 dicarbonílicos a partir de acilación de enonas

Uno de los métodos más versátiles para lograr la síntesis de estos compuestos involucra la acilación conjugada de enonas y una variedad de equivalentes de aniones acilo han sido desarrollados. Teniendo en cuenta la aplicabilidad de la unión de dos unidades carbonilmetil. Podría ser un método sintético poderoso para la síntesis de varios tipos de 1,4- dicetonas. Aunque se han descrito un número de reacciones de homo-acoplamiento de radicales carbonilmetilenolatos de estaño, o R-halocarbonílos (*figura 35*), el acoplamiento cruzado de unidades carbonilmetil sigue siendo un problema desafiante. El proceso más sencillo en 1,4 -dicetonas asimétricas es el acoplamiento entre el anión y catión carbonilmetil.⁶³

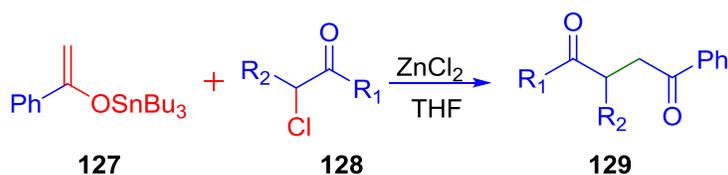


Figura 35. Acoplamiento de onolatos de estaño con α -clorocetonas catalizado por haluros de Zinc.

La principal desventaja de este método es el uso de derivados estañados que son sumamente tóxicos y difíciles de eliminar así como el uso de cantidades estequiométricas de $ZnCl_2$.

1.8.2.2 Compuestos 1,4 dicarbonílicos a partir α -bromocetonas

Otra ruta de síntesis involucra α -bromocetonas con el tratamiento de tetraquis dimetilaminoetileno que se usa como aditivo para llegar a los compuestos 1,4 dicarbonílicos como **132**, pero dicho proceso es muy eficiente, ya que sus rendimientos son de bajos a moderados.⁶⁴ (figura 36).

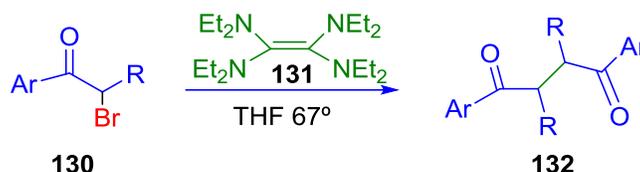


Figura 36. 1,4-dicarbonílicos a partir de α -bromocetonas con tetraquis dimetilaminoetileno

Los halogenuros de este tipo son un tanto lacrimógenos y no muy estables a la luz, y el mecanismo no ha sido comprobado, lo cual impide la optimización del método.

1.8.2.3 Compuestos 1,4 dicarbonílicos a partir de benzoilmercuriales

Una opción más es el empleo de benzometil mercuriales que, por el simple hecho de usar mercurio, son un gran riesgo para la salud y un peligro potencial que impediría su uso a gran escala⁶⁵ como se muestra en (figura 37).

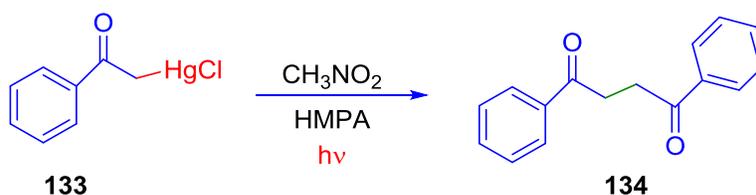


Figura 37. Acoplamiento de acetofenonas a partir de benzometilmercuriales.

Este método, además del requerimiento de compuestos organomercuriales sumamente tóxicos, utiliza HMPA que es un reactivo realmente agresivo y tóxico para los seres vivos. Además, éste no puede ser biodegradado fácilmente. Al ser una reacción fotoquímica los tiempos de reacción son largos lo que implica otra desventaja.

1.8.2.4 Compuestos 1,4 dicarbonílicos a partir del acoplamiento oxidativo catalizado por Cerio

Las 1,4-dicetonas pueden ser preparadas con el acoplamiento oxidativo catalizado por cerio a partir de estireno y oxígeno molecular. Es un proceso de dos pasos llevado a cabo en “one-pot”. El primer paso es una reacción de radicales catalizada por metales, dando 3-hidroxi 1,2-dioxano, siendo tautómeros del inicialmente formado 4-hidroperoxicetonas. En el segundo paso éstos endoperóxidos fueron convertidos con AcCl-piridina a través de una fragmentación de Kornblum-DeLaMare en compuestos 1,4 dicarbonílicos (figura 36)⁶⁶.

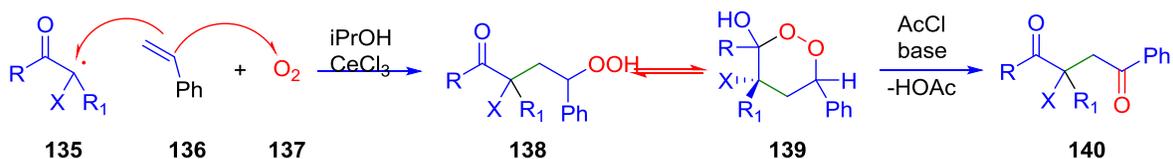


Figura 38. Acoplamiento oxidativo catalizado por cerio a partir de estireno y oxígeno molecular y compuestos 1,3 dicarbonílicos.

El uso de metales pesados como el cerio, y la necesidad de oxígeno molecular con los peligros que conlleva el manejo de oxígeno puro son algunas de las desventajas que este método tiene, además de la necesidad de usar cloruros de acilo que son muy sensibles a las condiciones ambientales.

1.8.2.5 Compuestos 1,4 dicarbonílicos a partir del acoplamiento oxidativo de compuestos carbonílicos usando bifeníl-2,2-ilenobismuto pentavalente

El *p*-Tolilbifenil-2,2-ilenobismuto bis(trifluorometanosulfonato) reacciona con enolatos de litio derivados de cetonas, ésteres y tioésteres para dar los correspondientes acoplamientos oxidativos⁶⁷ como se muestra en la (figura 39).

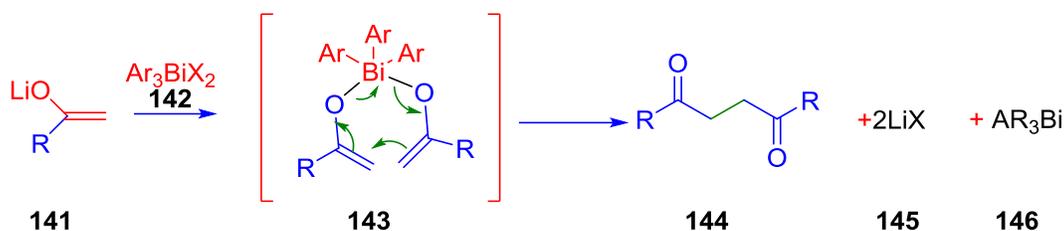


Figura 39. Acoplamiento oxidativo usando bifenil-2,2-ilenobismuto pentavalente.

El uso de enolatos de litio debe trabajarse bajo condiciones muy controladas, y su generación requiere del uso de bases muy fuertes que dificultan su manejo a gran escala. La sensibilidad a la humedad y los riesgos que conlleva trabajar con este tipo de enolatos son la principal desventaja de este método

1.8.2.6 Compuestos 1,4 dicarbonílicos a partir de acoplamiento de radicales fenacilo por métodos fotoquímicos.

En el año 2011, se describió las propiedades fotoquímicas de radicales fenacilo generados mediante irradiación, en la cual se describe un producto dimérico que resulta ser un compuesto 1,4-dicarbonílico (*figura 40*).⁶⁸

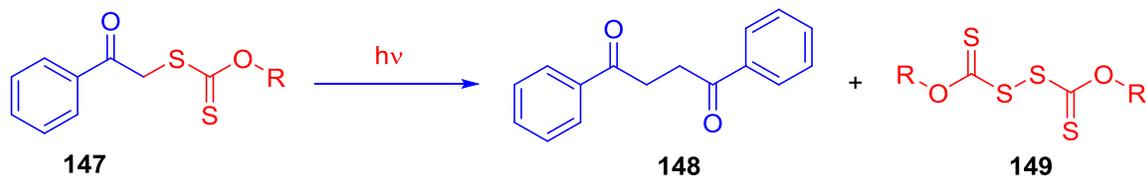


Figura 40. Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos mediante irradiación de ditiocarbonatos de acetofenonas.

Una de las principales limitaciones de la fotoquímica es que los tiempos de reacción son muy largos y se requiere de un equipo especial, además de disolventes inertes a las condiciones de reacción.

Como se ha expuesto hasta ahora, la electrosíntesis puede ser una herramienta muy útil y complementaria a las técnicas habituales de síntesis, que combinadas pueden dar resultados muy buenos para llegar a la síntesis de una molécula compleja. En esta tesis se exploró el comportamiento de los xantatos derivados de acetofenonas en electrólisis a potencial controlado y corriente controlada, buscando un método para la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos del tipo Ph-COCH₂CH₂COPh. A continuación se describirán los resultados de las pruebas realizadas.

1.9 Xantatos en síntesis orgánica

Los xantatos, ahora clasificados bajo el nombre más sistemático pero menos evocador de los ditiocarbonatos (o carbonoditioatos), se conocen desde hace casi dos siglos. Las sales de xantato, por ejemplo, se informaron en 1822 por Zeise.⁶⁹

Los xantatos y derivados relacionados han demostrado ser extremadamente útiles para adiciones de radicales intermoleculares e intramoleculares. La amplia aplicabilidad de la adición intermolecular a olefinas no activadas abre enormes oportunidades para la síntesis, ya que varios grupos funcionales pueden reunirse en condiciones suaves y estructuras complejas pueden ensamblarse rápidamente⁷⁰.

Existe en la literatura innumerable de trabajos publicados con ditiocarbonatos, añadir fracciones fluoradas a una molécula (*figura 41*)⁷¹, ciclaciones radicalarias⁷², para relizar síntesis de productos naturales,^{73,74} introducir nitrógeno a una molécula⁷⁵, etc.

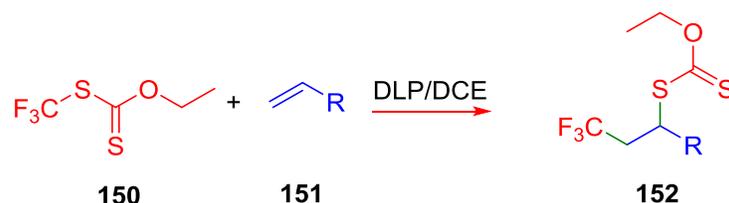


Figura 41. Trifluorometilación de olefinas a través de xantato de trifluorometilo.

De suma importancia es la construcción de ciclos en química orgánica, una manera de llegar a construir ciclos con una insaturación es la ciclación radicalaria con alquinos⁷²(*figura 42*).



Figura 42. Ciclación radicalara a partir de xantatos

Algunas de las síntesis más elegantes usando la química de los xantatos en condiciones de radicales libres, consiste en realizar reacciones en cascada, formando múltiples enlaces a la vez, para llegar a la molécula objetivo.

Un ejemplo de ello, es la síntesis del γ -licorano en el cual se forman 2 enlaces carbono-carbono a la vez, para formar el precursor del producto final (*figura 43*).

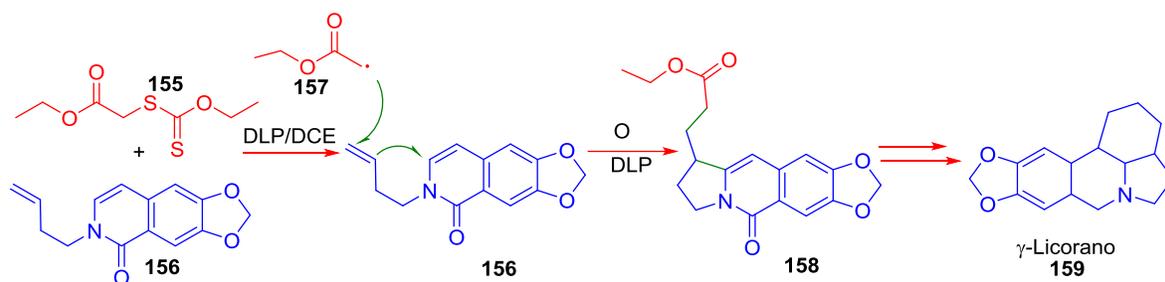


Figura 43. Síntesis de γ -licorano a través de una cascada radicalaria a partir de xantato de acetato de etilo.

Infinidad de ejemplos se pueden citar, sobre la basta química de los ditiocarbonatos en condiciones de radicales libres, hay versiones fotoquímicas, iniciadas con peróxido de dilaurilo, eliminaciones tipo Chugaev etc.

2.0 Objetivos

General:

Explorar el comportamiento de los xantatos a través de a la reducción directa al electrodo y mediados por complejos de níquel²⁺, así como corroborar su reactividad en estas dos condiciones de electrólisis para su potencial uso en síntesis orgánicas más complejas.

Específicos:

Demostrar que es posible generar radicales libres a partir de la reducción electroquímica de xantatos.

Generar una metodología electro sintética para tener acceso a compuestos 1,4-dicarbonílicos a partir del acoplamiento de radicales fenacilo.

3.0 Hipótesis

Los xantatos pueden ser reducidos por métodos electroquímicos selectivamente, para producir radicales libres, es así que será posible llegar a la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos a partir de la reducción electroquímica de xantatos derivados de acetofenonas a través del acoplamiento de radicales fenacilo.

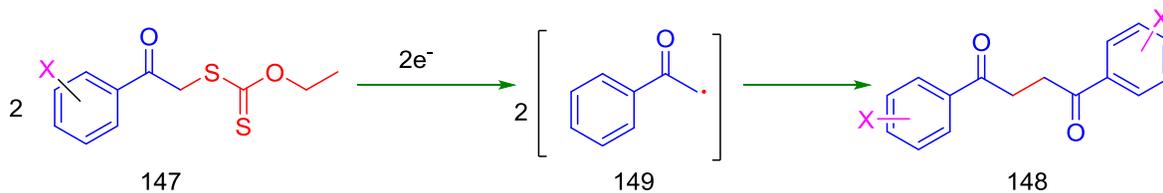


Figura 44. Acoplamiento propuesto de radicales fenacilo para formar compuestos 1,4-dicarbonílicos.

4.0 Desarrollo experimental

4.1 Metodología general para la síntesis de los xantatos

Todos los xantatos derivados de acetofenonas se prepararon con la metodología descrita a continuación:

Se pesaron 4.5 mmol del correspondiente derivado de acetofenona bromado en la posición α al carbonilo y 5.2 mmol de xantogenato de potasio. Se disolvió la sal de xantogenato de potasio en 25 mL de ACN en un matraz bola de una boca de 50 a 100 mL. Se colocó un agitador magnético y una vez disuelta la sal de potasio se agregó el correspondiente halogenuro. Después de 3.5h de agitación a temperatura ambiente y siguiendo la reacción por medio de cromatografía en capa fina, se filtra la mezcla de reacción para eliminar el haluro de potasio generado como subproducto, una vez eliminado el precipitado formado se lleva a sequedad la mezcla de reacción y se deposita sobre silica y se realiza una percolación con hexano. De ésta manera se eliminó el exceso de xantogenato de potasio, así se obtuvo el xantogenato correspondiente con rendimientos superiores al 95%, la descripción de los productos se observa en la sección 8.0.

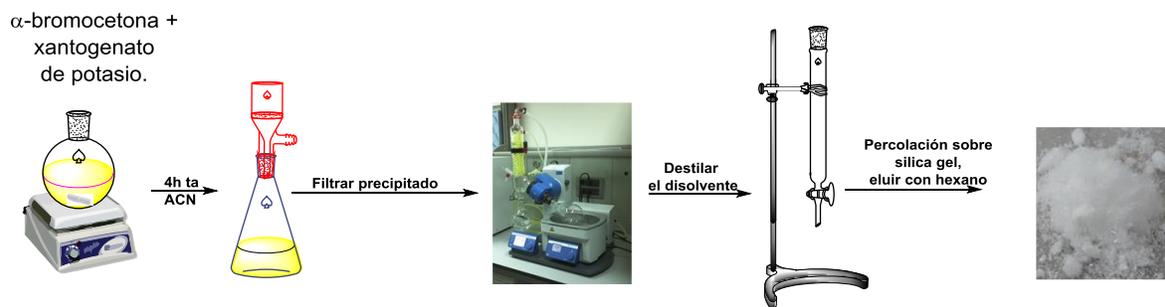


Diagrama 2. Método de síntesis de xantatos a partir de α - bromocetonas y xantogenato de potasio.

4.2 Preparación de los complejos de níquel empleados como mediadores redox

Los compuestos de níquel evaluados en este estudio fueron proporcionados por el Dr. Juan Carlos García Ramos, una vez recibidos fueron enviados a análisis elemental para confirmar su caracterización.

Tabla 1. Complejos de níquel analizados

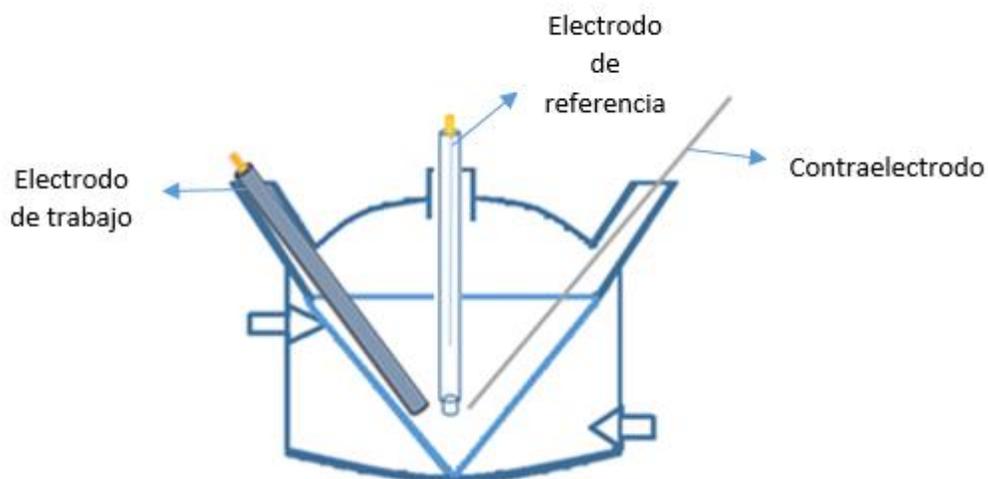
Complejo	Peso molecular
$[\text{Ni}(\text{56dione})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$	970.95 g/mol
$[\text{Ni}(\text{neo})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_5$	947.15 g/mol
$[\text{Ni}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2 \cdot (\text{CH}_3\text{OH})_2$	800.96 g/mol
$[\text{Ni}(\text{44dmbpy})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4$	857.07 g/mol
$[\text{Ni}(\text{5NH}_2\text{phen})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3$	872 g/mol
$[\text{Ni}(\text{batophen})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	1349.68 g/mol
$[\text{Ni}(\text{tmphen})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_7 \cdot (\text{CH}_3\text{OH})_2$	1131.42 g/mol
$[\text{Ni}(\text{5NO}_2\text{phen})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4$	979.97 g/mol
$[\text{Ni}(\text{56dmphen})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	893.1 g/mol
$[\text{Ni}(\text{5Clphen})_3](\text{BF}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4$	948.31 g/mol

4.3 Estudios electroquímicos

4.3.1 Estudios de voltametría

Sé realizó un estudio electroanalítico para determinar los potenciales redox de los xantatos sintetizados, realizando voltamperometría cíclica con un equipo Autolab modelo PGSTAT128N y el software Nova 2.0. El medio usado para realizar las voltamperometrías cíclicas consiste en una mezcla hidro-alcohólica 80% metanol 20% agua, y como electrolito soporte un buffer de ácido acético/acetato de sodio 0.5M. Como electrodo de trabajo se usó carbón vítreo, como contraelectrodo un alambre de platino y como referencia un electrodo de Ag/AgCl.

Para el caso de la caracterización en medio orgánico se preparó una solución de 0.1M de perclorato de litio en acetonitrilo seco, se burbujeo nitrógeno por 5 minutos usando nitrógeno (Praxair 99.998%) con un sistema de 3 electrodos: como electrodo de trabajo se usó carbón vítreo, como contraelectrodo un alambre de platino. Como electrodo de referencia se usó un electrodo de Ag/AgNO₃.



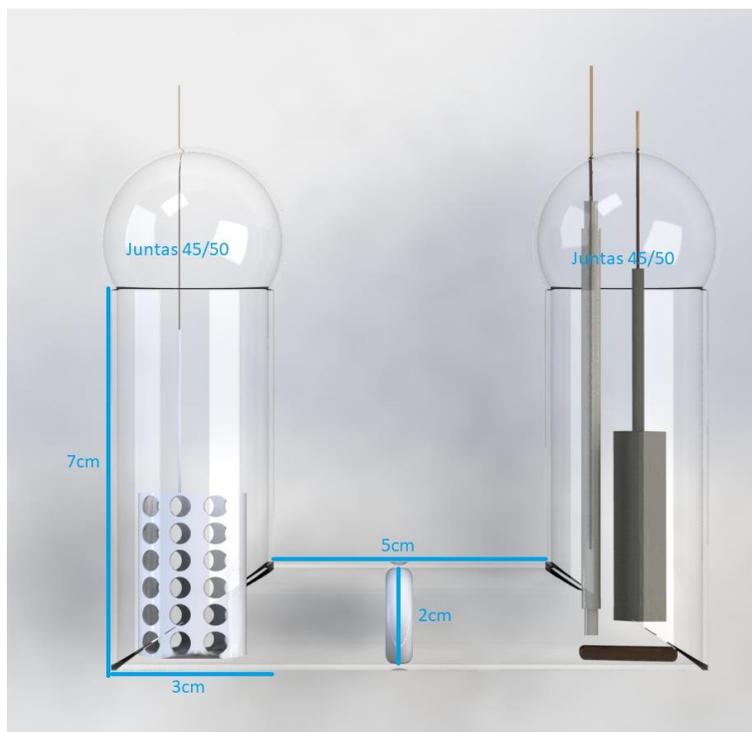
Esquema 12. Celda de 3 electrodos para mediciones electroquímicas.

4.3.2 Electrólisis preparativas

4.3.2.1 Electrólisis directas en medio metanol-agua

En una celda dividida (vidrio poroso número 4) tipo H con capacidad para 50mL (25 mL por compartimiento) compuesta por un 80% metanol y 20% agua, con un electrolito soporte constituido por un buffer de ácido acético/acetato de sodio a una concentración 0.5M, se llevó a cabo la electrólisis, empleando como cátodo un electrodo de carbón vítreo reticulado (62 cm²), grafito (15 cm²) o titanio (5.27 cm²). Como contraelectrodo se usó un barril de platino o una lámina de acero inoxidable. Tras un fino burbujeo de N₂ (Infra 99.998%) a la solución (5 min), se agregaron 0.035 mmol en la semicelda catódica del xantato y se agitó con ayuda de un agitador magnético, una vez disuelto el compuesto se inició la electrólisis al valor de potencial o corriente seleccionado.

En el caso de una reacción potencioestática se empleó la siguiente disposición de los electrodos:

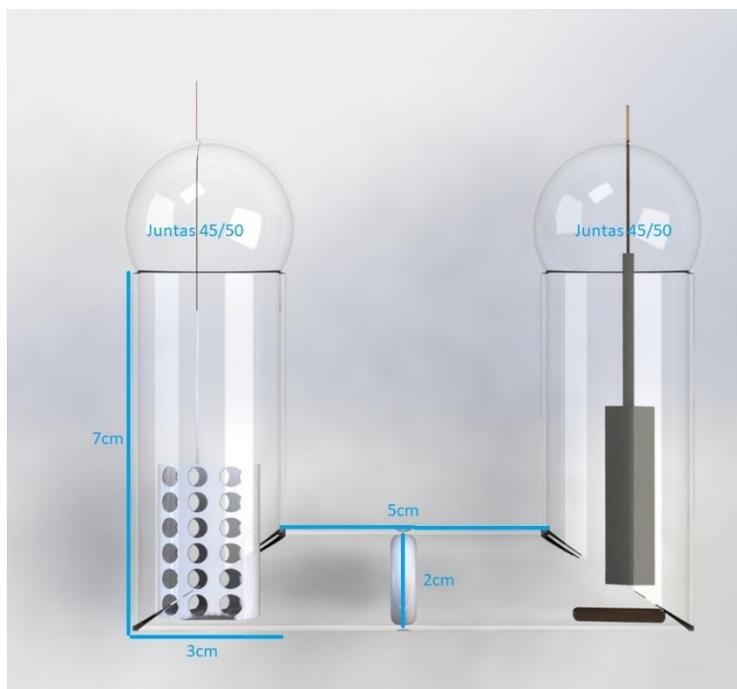


Esquema 13. Disposición de electrodos para electrólisis potencioestática en celda dividida tipo H.



Imagen 1. Fotografía de celda tipo H con disposición de electrodos para electrólisis potencioestática.

Para las celdas galvanostáticas se empleó la siguiente disposición de los electrodos:



Esquema 14. Disposición de electrodos para electrólisis galvanostática en celda dividida tipo H.

4.3.2.2 Electrólisis mediadas con complejos en medio metanol-agua.

Para realizar las electrólisis mediadas con el complejo “Nineo” que mostró una quasireversibilidad e incremento de corriente en presencia de xantato, según voltamperometría cíclica.

Se realizó la electrólisis en las mismas condiciones que directa potencioestática, la única diferencia fue la presencia de una cantidad catalítica de complejo, 10% con respecto al xantato y un valor menos catódico del electrodo de trabajo.

4.3.2.3 Electrólisis directas en ACN

Se preparó una disolución de perclorato de tetrabutilamonio en 10mL de ACN a una concentración de 0.1M y se usaron 0.35 mmol de los derivados de xantato de acetofenona en cada prueba. La electrólisis se llevó a cabo en una celda dividida tipo H con capacidad de 10mL y con electrodo de carbón vítreo reticulado 30 poros por pulgada, con dimensiones de 1cm de ancho, 1cm de largo y

0.7cm de espesor (16.39cm^2), para cada electrólisis. Las electrólisis se realizaron con la misma disposición de electrodos mostrada previamente para las reacciones.

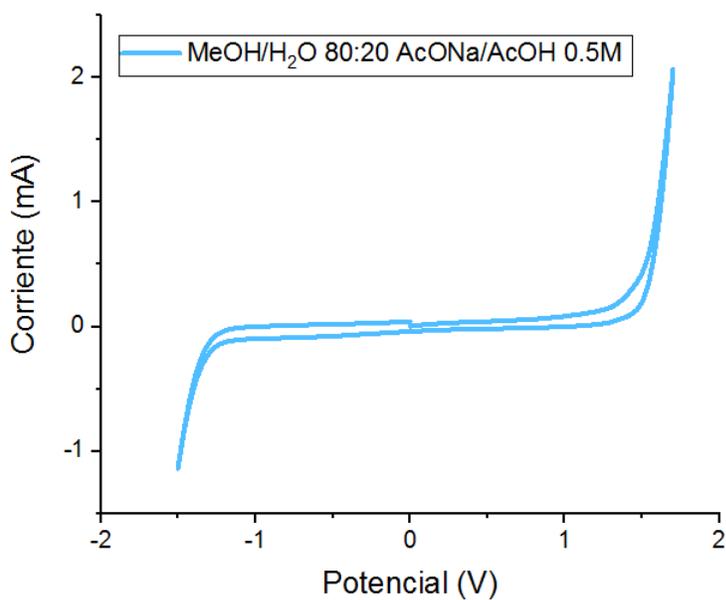
4.3.2.4 Electrólisis mediada con complejos de níquel en ACN

Las electrólisis se realizaron en idénticas condiciones a la electrólisis directa potencioestática en medio hidroalcohólico, con la única diferencia de la adición de una cantidad catalítica (10% molar con respecto al xantato) de complejo de níquel. Los complejos a probar se escogieron con los resultados de las voltamperometrias cíclicas.

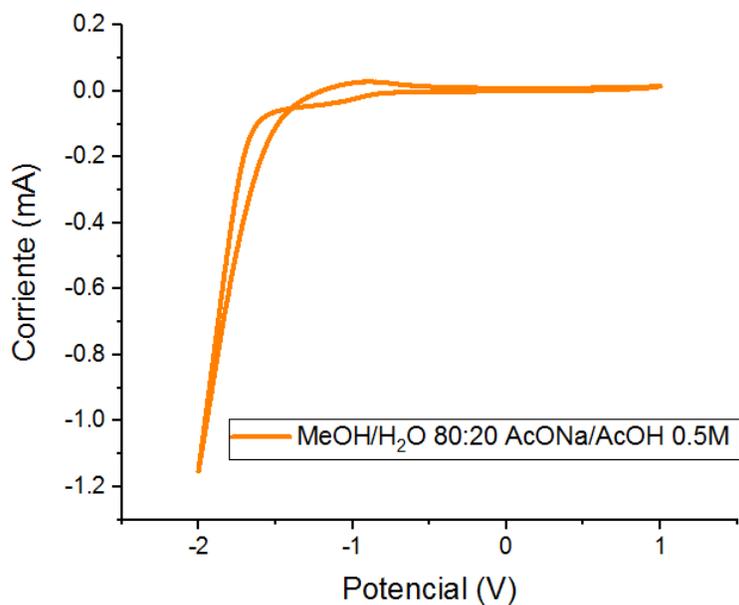
5.0 Resultados y discusión

Se realizó un estudio electro-analítico en diferentes medios de reacción propuestos para trabajar la reacción electroquímica. El primero de ellos fue una mezcla hidro-alcohólica consistente en 80% metanol, 20% agua y como electrolito soporte se usó una solución tampón de acetato de sodio/ácido acético 0.5M.

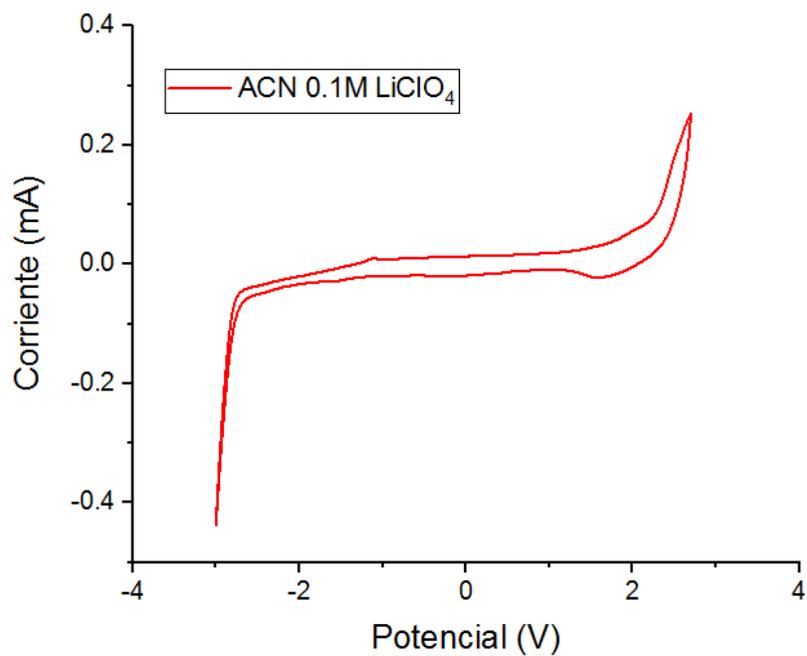
5.1 Voltamperometría cíclica de los medios de reacción.



Gráfica 1. Voltamperometría cíclica del medio de reacción MeOH/H₂O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M ET: carbón vítreo, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl, a 100mV/s.



Gráfica 2. Voltamperometría cíclica del medio de reacción MeOH/H₂O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M ET: titanio, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl, a 100mV/s.



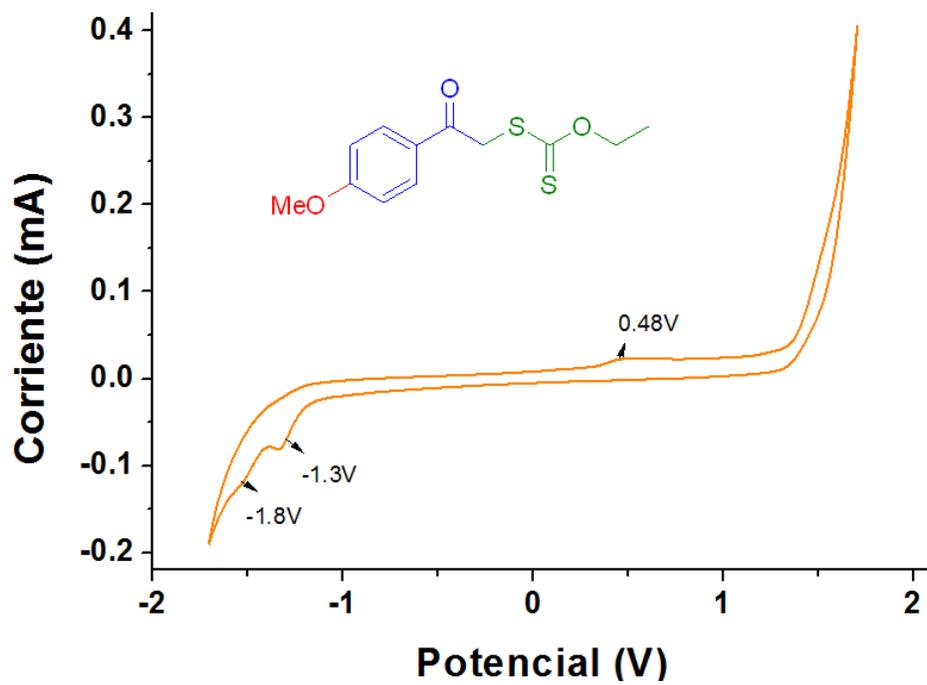
Gráfica 3. Voltamperometría cíclica del medio de reacción Acetonitrilo/ LiClO₄ 0.1M ET: Carbón vítreo, CE:Pt, Ref:Ag/AgNO₃ a 100mV/s.

Como se puede observar de las gráficas obtenidas al realizar voltamperometría cíclica de los distintos sistemas electrolito/disolvente, los distintos pares permiten trabajar bajo condiciones de potencial un poco diferentes. Cuando se trabaja con el sistema metanol/agua y sistema tampón de acetatos como electrolito soporte, se puede observar que la ventana de trabajo es de 1.2V a -1.2V vs Ag/AgCl. Cuando se usa electrodo de carbón vítreo. Mientras que, usando titanio se limita el potencial negativo que se puede imponer ya que se puede disolver el electrodo a potenciales positivos. Puesto que se pretende realizar una reducción sobre la interface este inconveniente no representa un gran problema.

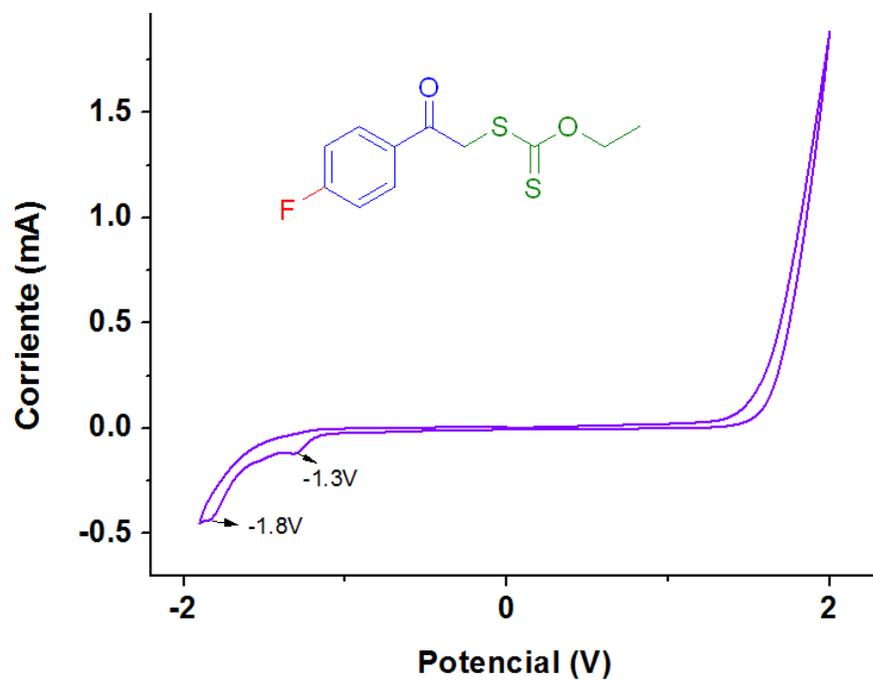
Al cambiar a acetonitrilo como disolvente se observan otros valores de potencial a los que es estable el medio de reacción, pero en general es más amplio el intervalo de trabajo que el medio hidroalcohólico siendo estable el par ACN/perclorato de litio de 2V a -2.5V vs Ag/AgNO₃ cuando se realiza la medición en electrodo de carbón vítreo.

5.2 Voltamperometría cíclica de los xantatos derivados en medio hidroalcohólico.

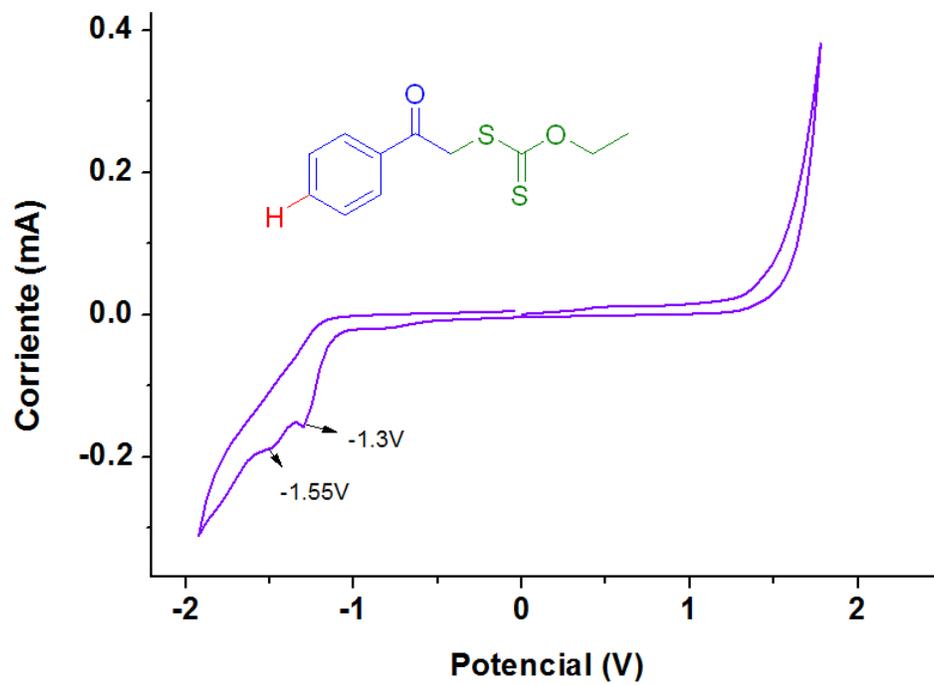
Las siguientes gráficas muestran los resultados de las voltamperometrías cíclicas en los medios de reacción probados para las electrólisis.



Gráfica 4. Voltamperometría cíclica de la O-etil S-(2)4-metoxifenil)-2-oxoetil)-carboditiato en MeOH/H₂O 80:20 buffer acetatos 0.5M ET: carbón vítreo, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.

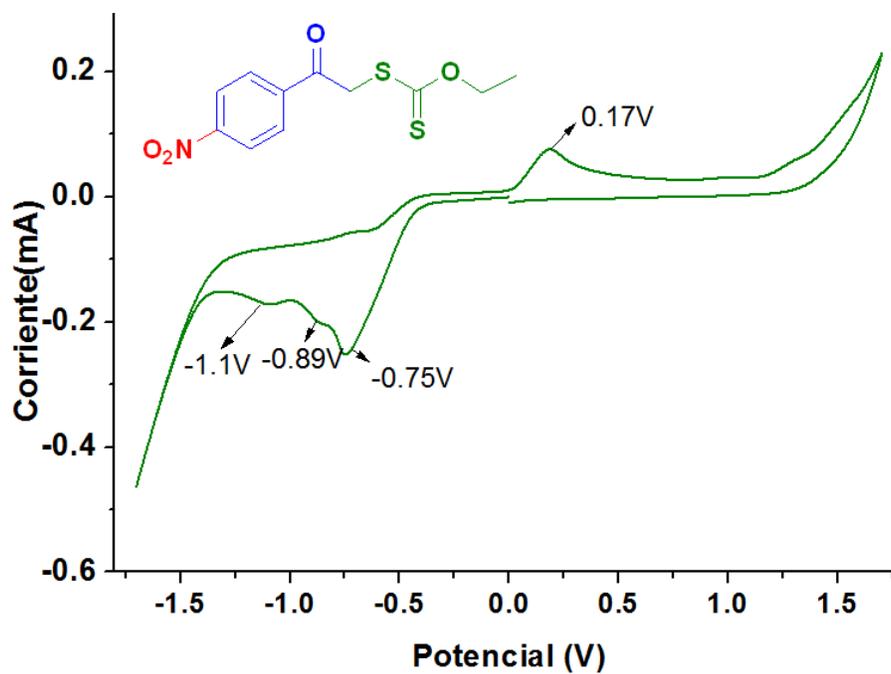


Gráfica 5 Voltamperometría cíclica de O-etil S-(2-(4-fluorofenil)2-oxoetil)-carboditioato en MeOH/H₂O 80:20 búfer acetatos 0.5M ET: carbón vítreo, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.

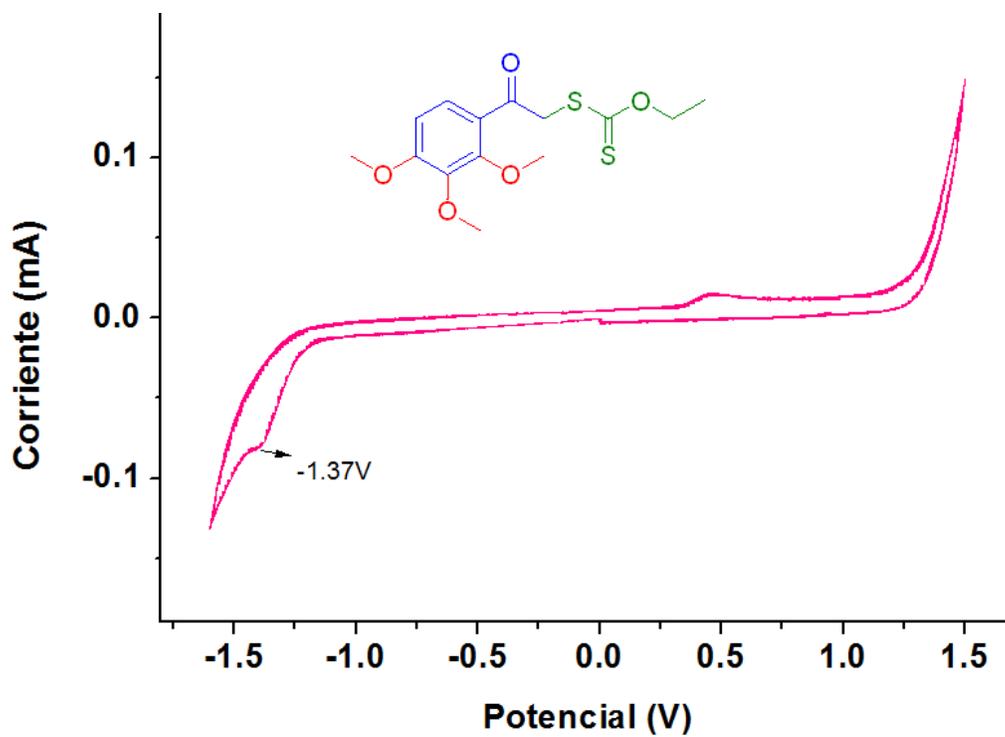


Gráfica 6 Voltamperometría cíclica de O-etil S-(2-oxo-2-(feniletil) carboditioato en MeOH/H₂O 80:20 búfer acetatos 0.5M

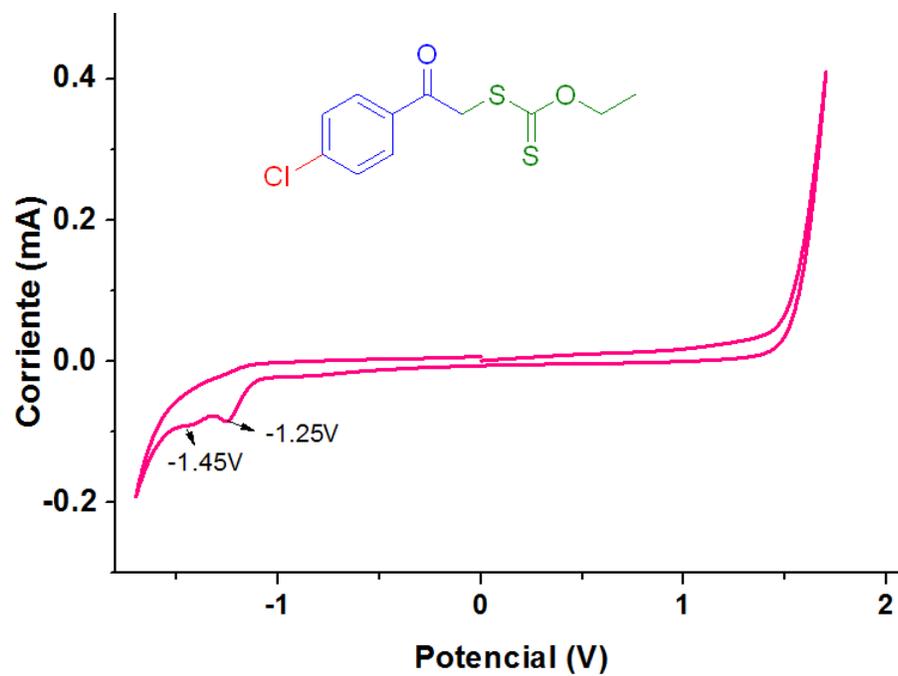
ET: carbón vítreo, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.



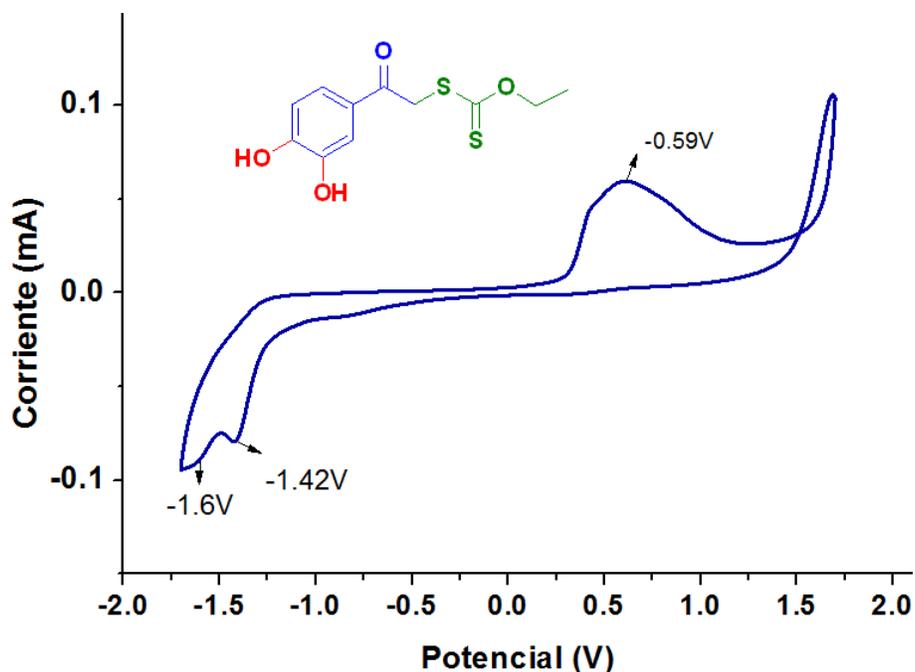
Gráfica 7 Voltamperometría cíclica de O-etil S-(2-(4-nitrofenil)2-oxoetil)-carboditioato en MeOH/H₂O 80:20 búfer acetatos 0.5M ET: carbón vítreo, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.



Gráfica 8. Voltamperometría cíclica de O-etil-S-(2-oxo-2-(2,3,4-trimetoxifenil)etil)carbonoditioato en MeOH/H₂O 80:20
AcONa/AcOH 0.5M ET: carbón vítreo, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.



Gráfica 9 Voltamperometría cíclica de S-(2-(4-feniletil)2-oxoetil)-O-etilcarboditioato en MeOH/H₂O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M ET: carbón vítreo, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.



Gráfica 10 Voltamperometría cíclica de la S-(2-(3,4-dihidroxifenil)-O-etilcarbonoditioato MeOH/H₂O 80:20
AcONa/AcOH 0.5M ET: carbón vítreo, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.

En los resultados arrojados por la voltamperometría cíclica se observa una clara tendencia de los xantatos a reducirse al mismo potencial no importando el nivel de sustitución del anillo aromático. Existe una ligera variación en el pico de reducción debido a la concentración de cada xantato en solución, ya que tienen diferente solubilidad en el sistema electrolito/disolvente elegido.

El tiocarbonato presenta un potencial de reducción constante en todas las moléculas analizadas ya que es un sistema electrónico aislado, no se ve afectado por los sustituyentes del anillo aromático. Por tanto se asigna el primer pico observado con un valor promedio de -1.3V vs Ag/AgCl.

Puesto que, en sistemas conectados electrónicamente por orbitales π , diferentes sustituyentes tienen una influencia significativa en el potencial de reducción u oxidación de la molécula. Por tanto el segundo pico observado se asigna a la reducción del grupo carbonilo de la acetofenona, el cual muestra picos de reducción que van de 1.5V a 1.8V vs Ag/AgCl.

El derivado que contiene un grupo nitro presenta 3 picos de reducción, a diferencia de los demás debido a que el grupo nitro se reduce más fácilmente que el xantato. Ésta reacción es bien conocida y reportada en la literatura.^{76,77} Cuando existe un grupo nitro en un disolvente prótico éste se reduce a la correspondiente amina o bien a un nitrosocompuesto en disolventes no próticos secos.

5.3 Tabla de conductividad en diferentes condiciones en medios hidro-alcohólicos

Para evaluar la mejor combinación de disolvente/electrolito se realizaron mediciones de la conductividad en diferentes mezclas ya que una buena conductividad iónica es necesaria para llevar a cabo las reacciones electrosintéticas.

En la siguiente tabla podemos observar que el acetato de litio presenta una mejor conductividad en el medio hidro-alcohólico tanto para metanol como etanol. El metanol, siendo un disolvente más polar y por tanto con mayor constante dieléctrica resultó tener la mejor conductividad.

Tabla 2. Valores de conductividad en medios hidroalcohólicos.

Electrolito	Conductividad ms/cm	
	MeOH 80% H ₂ O 20%	EtOH 80% H ₂ O 20%
	Electrolito 0.5M	Electrolito 0.5M
Acetato de Sodio	4.54	1.788
Acetato de Litio	5.60	2.145
Ác. Acético/Acetato de sodio	4.11	1.648
Ác. Acético/Acetato de litio	3.37	1.1

Cuando se utiliza en combinación con su ácido conjugado la conductividad disminuye en ambos casos, pero es más marcada la disminución en conductividad para la sal de litio. Ésto debido posiblemente a una interacción del litio con el ácido acético que posiblemente forme agregados estables, lo cual disminuye la conductividad o bien al estar el ácido en un medio mucho menos propenso a protonarse el ácido puede estar en forma no ionizada, lo cual baja la conductividad.

Se decidió utilizar como electrolito soporte la solución tampón de la sal de sodio en metanol por conveniencia pensando en poder escalar las reacciones posteriormente. Ya que las sales de litio son más costosas y presentan algunos inconvenientes en su almacenamiento y manipulación. Además, al realizar la electrólisis en un sistema con solución tampón es más fácil pasar de un método potencioestático a uno galvanosático ya que se tendría constante la concentración de protones en el medio y siendo la evolución de hidrógeno dependiente del pH y la reacción limitante en la barrera, se podría tener constante la corriente por un periodo largo de tiempo.

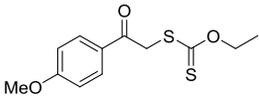
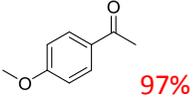
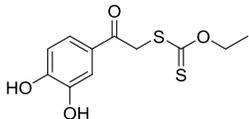
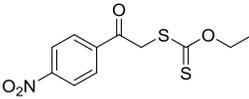
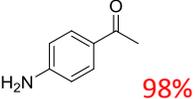
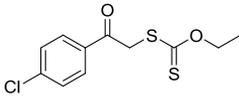
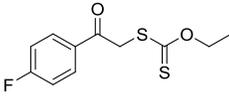
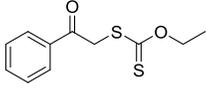
5.4 Electrólisis directa de xantatos en medio hidroalcohólico

5.4.1 Tabla de resultados de electrólisis directa en medio hidro-alcohólico sobre cátodo de carbón vítreo reticulado

Los siguientes datos se obtuvieron al aislar el producto de reacción después de la electrólisis en metanol/agua 80:20 con un electrolito soporte constituido por ácido acético/acetato de sodio 0.5M para todas las reacciones fue utilizado el método de cromatografía en capa fina para el seguimiento

de reacción, al no detectar materia prima en solución se dio por concluida la electrólisis al cabo de 4h aproximadamente para cada experimento.

Tabla 3. Resultados de electrólisis directa al electrodo de carbón vítreo reticulado.

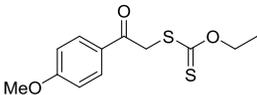
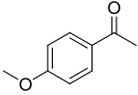
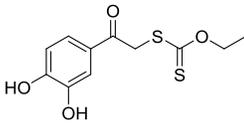
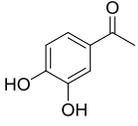
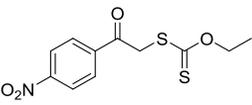
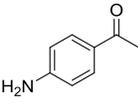
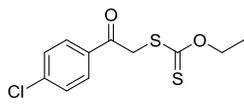
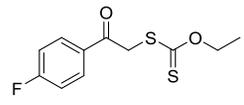
Materia Prima	Condiciones de reacción	Producto
	ET:CVR 30ppi área: 62cm ² , CE:Pt ^o Ref: <u>Ag/AgCl MeOH/H₂O 80:20</u> 0.5M AcONa/AcOH -1.45V vs Ag/AgCl	 97%
		 90%
		 98%
		X
		X
		X

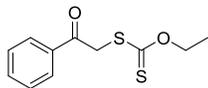
Como podemos observar, para los productos aislados se obtuvo el compuesto desulfurado correspondiente. Para los derivados no aislados se presentó una pasivación en el electrodo de trabajo empleado “carbón vítreo reticulado” el cual fue enviado a análisis de microscopía ya que era evidente un cambio en el aspecto de dichos electrodos.

5.4.2 Tabla de resultados de electrólisis directa en medio hidro-alcohólico sobre cátodo de gráfito

Los siguientes datos se obtuvieron al aislar el producto de reacción después de electrólisis en metanol/agua 80:20 con un electrolito soporte constituido por ácido acético/acetato de sodio 0.5M. Para todas las reacciones fue utilizado el método de cromatografía en capa fina para el seguimiento de reacción. Al no detectar materia prima en solución se dio por concluida la electrólisis al cabo de 4h aproximadamente para cada experimento.

Tabla 4. Tabla de resultados electrólisis directa al electrodo de gráfito.

Materia Prima	Condiciones de reacción	Producto
		 98%
		 99%
	ET:lámmina de grafito área:15cm ² , CE:Pt ^o Ref: Ag/AgCl MeOH/H ₂ O 80:20 0.5M AcONa/AcOH -1.3V vs Ag/AgCl	 99.9%
		X
		X



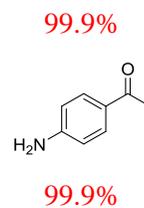
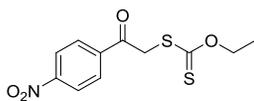
X

5.4.3 Tabla de resultados de electrólisis directa en medio hidro-alcohólico sobre cátodo de titanio

Los siguientes datos se obtuvieron al aislar el producto de reacción después de electrólisis en metanol/agua 80:20 con un electrolito soporte constituido por ácido acético/acetato de sodio 0.5M. Para todas las reacciones fue utilizado el método de cromatografía en capa fina para el seguimiento de reacción, al no detectar materia prima en solución se dio por concluida la electrólisis 9h aproximadamente para cada experimento.

Tabla 5. Resultados de electrólisis directa sobre titanio.

Materia Prima	Condiciones de reacción	Producto
	ET: Cilindro de Titanio área: 1.88cm ² , CE: Pt ^o Ref: <u>Ag/AgCl MeOH/H₂O 80:20</u> 0.5M AcONa/AcOH -1.45V vs Ag/AgCl	 99.9%



Cada derivado fue sometido a las mismas condiciones de electrólisis, con un cátodo compuesto por un barril de titanio de 0.6cm de diámetro, una altura de 2cm con un área de 1.88cm², como contra electrodo se utilizó un barril de platino y con una celda dividida tipo H. Se realizaron las correspondientes electrólisis a -1.45V vs Ag/AgCl. Cuando el derivado de acetofenona contenía un grupo electrodonador como metoxilo, hidroxilo o amina se obtenía un líquido color amarillo claro que al enviar a RMN presisa ser la correspondiente acetofenona *sección 8.0*.

Cuando un halógeno estaba presente o bien el anillo aromático no tenía sustitución alguna el electrodo se veía completamente pasivado y no se recuperaba materia orgánica, lo cual indica un posible mecanismo radicalario, como lo reportado en la literatura con otras moléculas^{78,79}, generalmente usando sales de diazonio. Además, en la literatura se encontró un proceso de modificación de superficie grafítica de nanotubos de carbono a partir de xantatos de acetofenona, pero con un método químico tradicional,⁸⁰ lo cual es un buen indicativo de la formación de radicales libres, lo cual se podría utilizar si se logra controlar la reactividad de dichos radicales libres.

Cátodo de Carbono vs Cátodo de Titanio

Como se puede observar en las tablas de resultados cuando se usa titanio como electrodo de trabajo se aíslan todos los compuestos desulfurados. Caso contrario al usar electrodos de carbón, en los cuales con varios derivados se observa completa pasivación. Ésto se debe a que la transferencia electrónica en titanio es más rápida que en carbono, dando 2 electrones rápidamente a la molécula generando un anión y una vez protonado en presencia del medio prótico/ácido, se genera el correspondiente producto desulfurado.

Cuando se utilizan los electrodos de carbono es más rápida la adición de lo que pareciera ser un radical generado sobre la superficie del electrodo de carbono. Es bien conocida la adsorción de

radicales centrados en carbono sobre superficies de electrodos al reducir sales de diazonio⁷⁸. Éste pareciera ser el comportamiento que se observa en los compuestos no aislados.

Éste tipo de modificaciones puede ser aprovechado sobre todo en el área de materiales, ya que es de suma importancia la modificación de superficies gráficas para hacer a los materiales más solubles, resistentes o bien darle alguna característica especial a los materiales. Como se describe en la literatura, por medio de xantatos se han modificado nanotubos de carbono y otras nanoestructuras con métodos químicos tradicionales.⁸⁰

5.5 Análisis microscópico de los electrodos pasivados

Como se puede observar en la siguiente micrografía, el aspecto del carbón vítreo reticulado tal cual es entregado por el proveedor luce poco rugoso, más bien liso previo a realizar una electrólisis en su superficie.

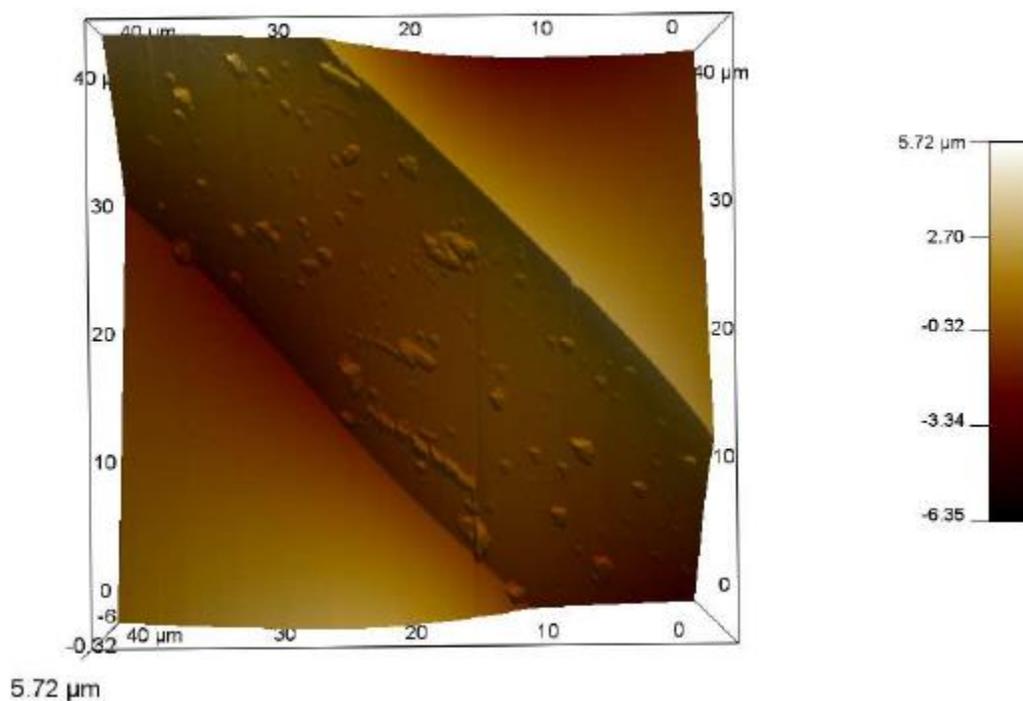


Imagen 2. Micrografía confocal de muestra de carbón vítreo reticulado previo a electrólisis.

Después de realizada la electrólisis se observa como hay una pérdida de conductividad en el electrodo, además de que su aspecto no es igual, se realizó una micrografía por microscopía de fuerza atómica (AFM) post-electrólisis, mostrando mayor rugosidad en la superficie y una formación nodular de lo que parece ser un aglomerado de un depósito orgánico *vide infra*.

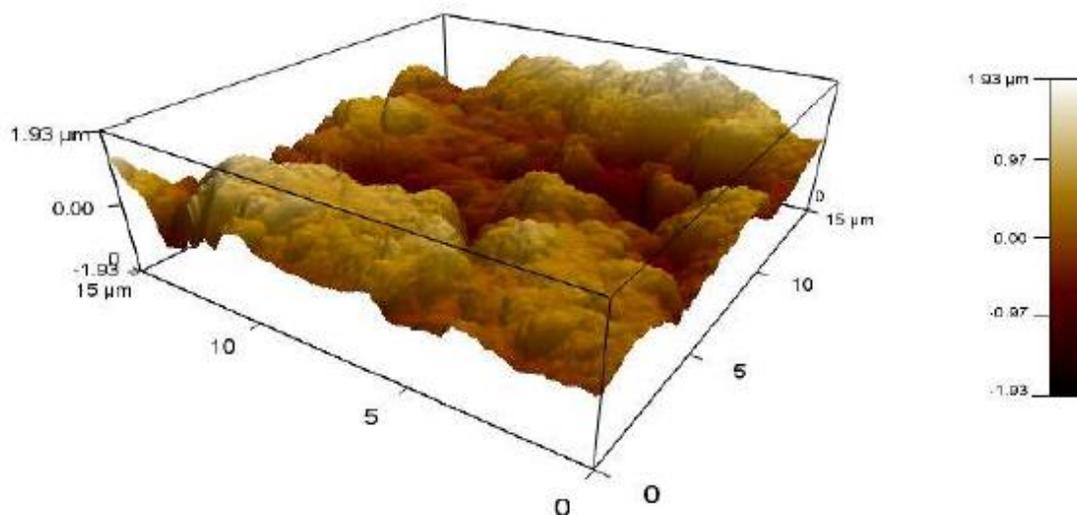


Imagen 3. Micrografía confocal de muestra de carbón vítreo reticulado después de electrólisis.

Se observa un aglomeramiento nodular sobre la superficie de carbón vítreo, lo que corresponde a un depósito de materia orgánica. Dicho depósito se envió a análisis por “microscopía electrónica de barrido, acoplada a una espectroscopía de energía dispersiva de rayos X” (SEM-EDX) por sus siglas en inglés, para corroborar el cambio en composición de la superficie.

Ambas muestras fueron analizadas bajo las mismas condiciones, se tomaron varias lecturas de diferentes áreas del electrodo, se muestra una imagen representativa de cada una de las muestras.

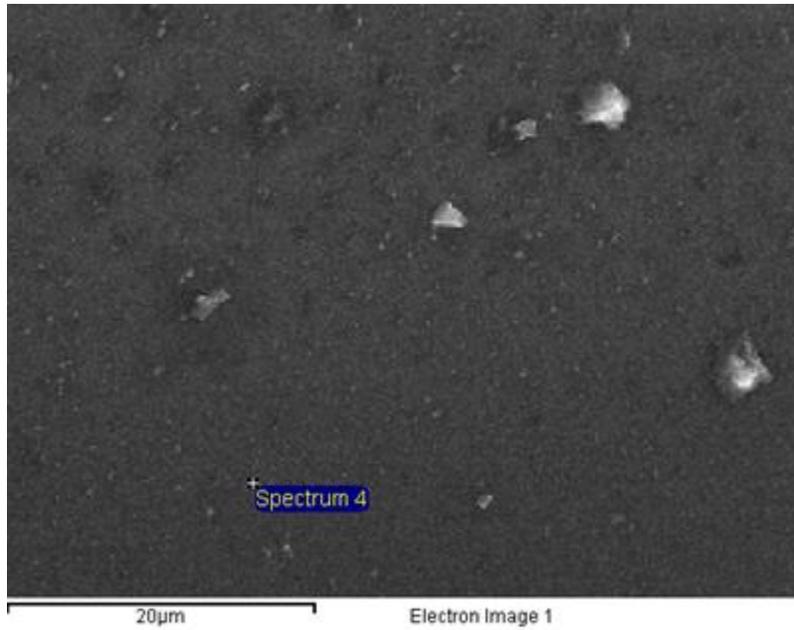
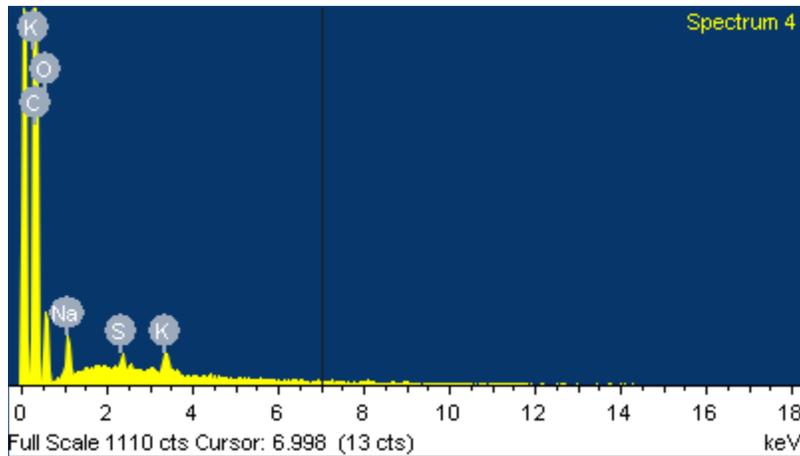


Imagen 4. Micrografía obtenida por SEM “carbón vítreo nuevo”.



Gráfica 11. Resultado espectroscóica de energía dispersión de rayos X.

De los resultados obtenidos en la espectroscopía de energía dispersiva de rayos X de ésta muestra, se puede observar la composición porcentual de los elementos en la superficie del electrodo en la tabla 6 *vide infra*.

Tabla 6. Composición porcentual de la superficie “carbón vítreo nuevo”

Elemento	Peso %	Atómico %
C K	80.70	85.27
O K	17.49	13.87
Na K	1.09	0.60
S K	0.29	0.12
K K	0.42	0.14
Total	100.00	

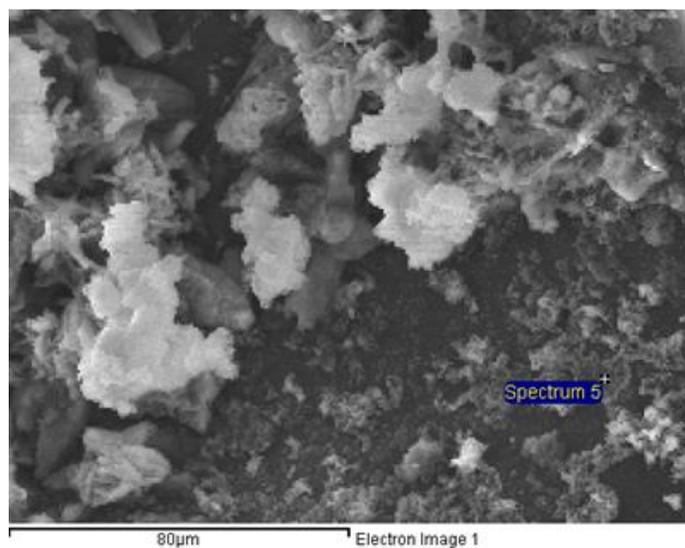
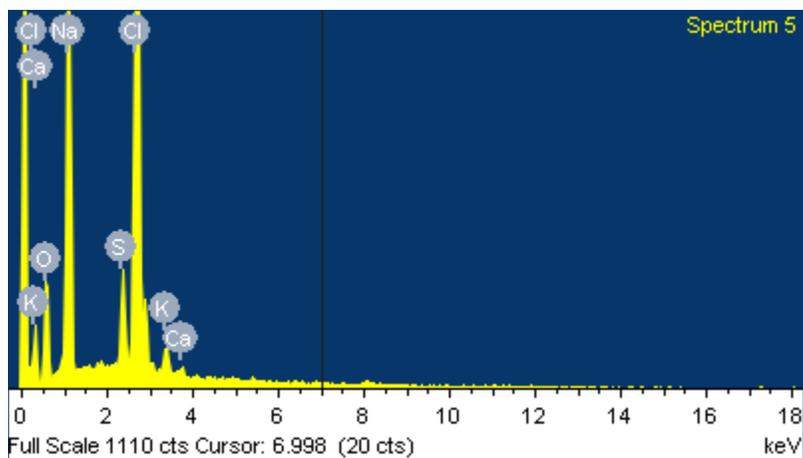


Imagen 5. Micrografía obtenida por SEM “carbón vítreo modificado con derivado clorado”



Gráfica 12. Resultado de energía de dispersión de rayos X “carbón viteo modificado con derivado clorado”

De los resultados obtenidos en la espectroscopía de energía dispersiva de rayos X de ésta muestra, se puede observar la composición porcentual de los elementos en la superficie del electrodo en la tabla 7 *vide infra*.

Tabla 7. Composición porcentual del carbón vireo modificado tras electrólisis del derivado clorado.

Elemento	Masa%	atómico%
O K	23.44	34.64
Na K	39.31	40.42
S K	3.24	2.39
Cl K	32.17	21.45
K K	1.36	0.82
Ca K	0.47	0.28
Total	100.00	

5.6 Análisis elemental por SEM-EDX de electrodos pasivados.

Las muestras fueron enviadas a un análisis por SEM-EDX para detectar el cambio de composición en la superficie del electrodo. Los resultados muestran la adición de la materia orgánica en su superficie, hay presencia de flúor en el electrodo que fue usado para electrolizar el derivado fluorado y cloro en el que fue usado para una electrólisis con el derivado clorado como se muestra a continuación.

Tabla 8. Resultados de análisis elemental por SEM-EDX de los electrodos pasivados.

Muestra de Carbón vítreo	C%	O%	F%	Cl%	S%
Nuevo	85.27 a 88	10 a 13.87	0	0 a 0.04	0.21 a 2.07
Modificado con derivado fluorado	35 a 60	29.81 a 34.02	3.38 a 9.25	0.26 a 0.49	1.21 a 4.79
Modificado con derivado clorado	45 a 67	22 a 53	0	5.92 a 21.45	1.36 a 5.16

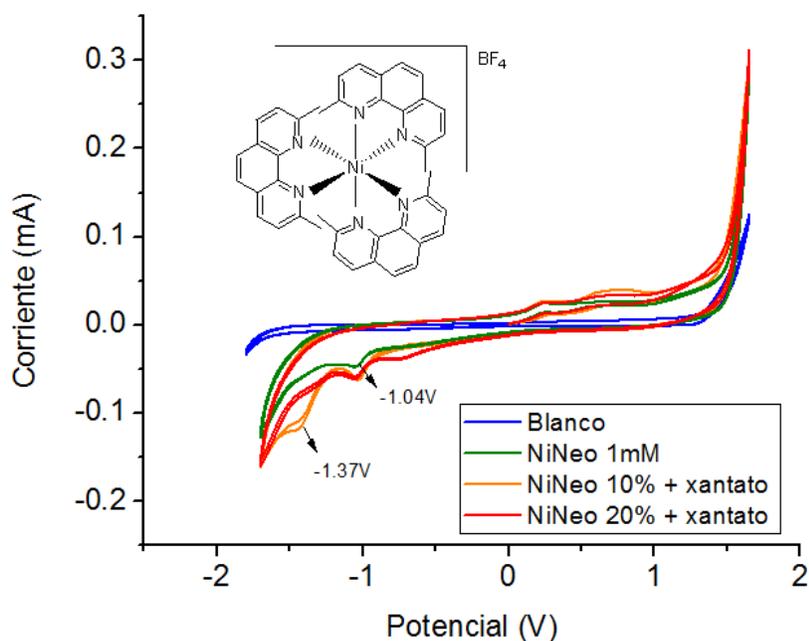
“Los resultados reportados muestran el rango en que se encontró cada elemento en diferentes lecturas compuestas por secciones diferentes de los electrodos, se muestra el valor mínimo y máximo encontrado de cada elemento”.

La aparición de los halogenuros confirma la adición de los fragmentos de acetofenona sobre la superficie del electrodo. Dicha modificación de la superficie se puede explicar por medio de la adición de radicales libres electrogenerados. Otra especie intermediaria no podría modificar la superficie, puesto que se está imponiendo un potencial negativo solo aniones y/o radicales anión pueden ser producidos bajo estas condiciones.

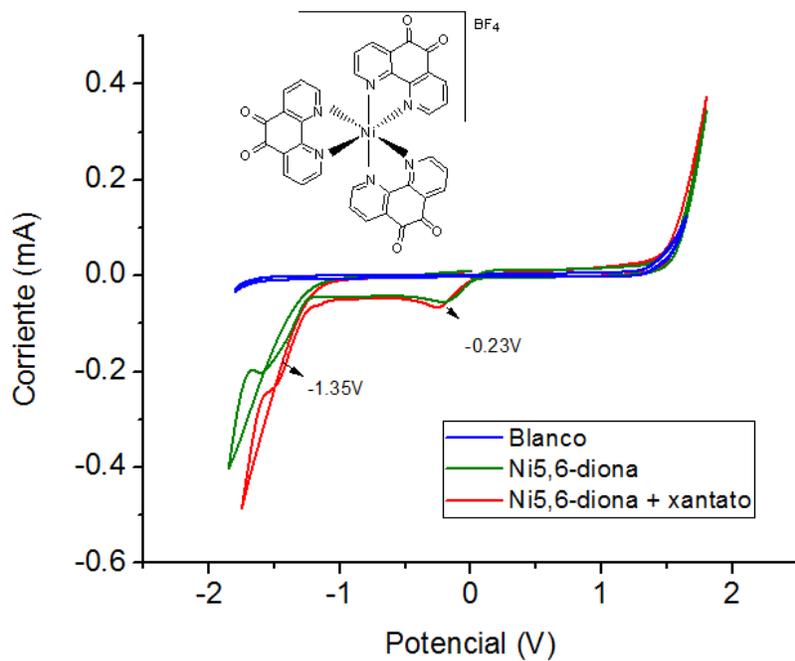
5.7 Electrólisis indirecta de xantatos en medio hidroalcohólico

5.7.1 Voltamperometría cíclica de diferentes complejos de Ni (II) en MeOH/H₂O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M con y sin xantato.

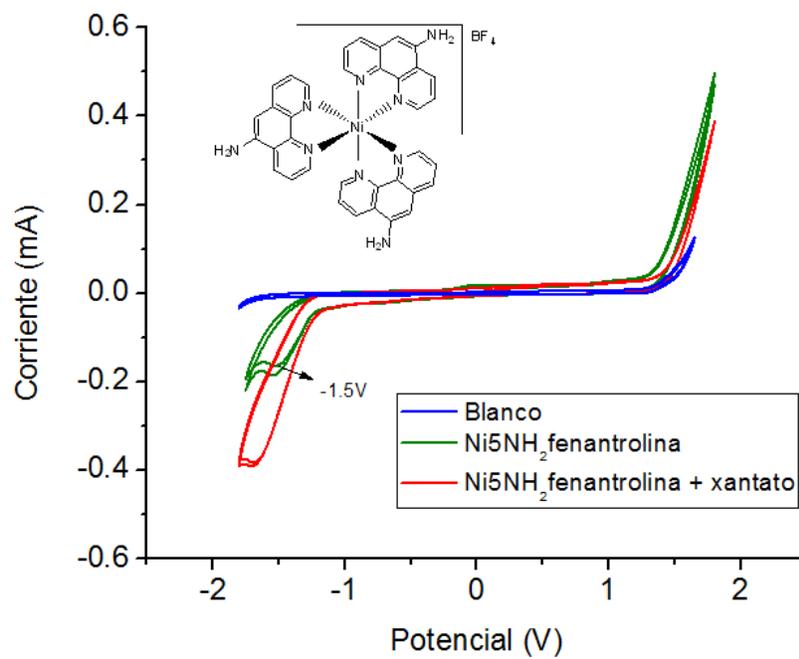
Al notar que había problemas de pasivación sobre el electrodo se decidió tratar de mediar la reacción con ayuda de complejos, así hacer la transferencia indirecta y eliminar la pasivación del electrodo. Como fue descrito anteriormente los xantatos analizados se reducen a -1.3V vs Ag/AgCl, por tanto se buscó un complejo que se redujera a un potencial más anódico que ese valor y se realizaron pruebas para verificar si existía catálisis añadiendo O-etil S-(2-(4-fluorofenil)2-oxoetil)-carboditioato para observar un aumento de corriente, indicativo de un proceso catalítico. Para los complejos que presentaban un pico de reducción muy por debajo o mayor a -1.3V vs Ag/AgCl se decidió no añadir xantato ya que idealmente debe reducirse el mediador 200mV en un sentido más anódico para una reducción o bien más catódico para una oxidación para ser eficaz. Un resumen de el comportamiento de el sistema Ni(II)/Ni(I) se muestra en la siguiente tabla y los correspondientes voltamperogramas se muestran a continuación.



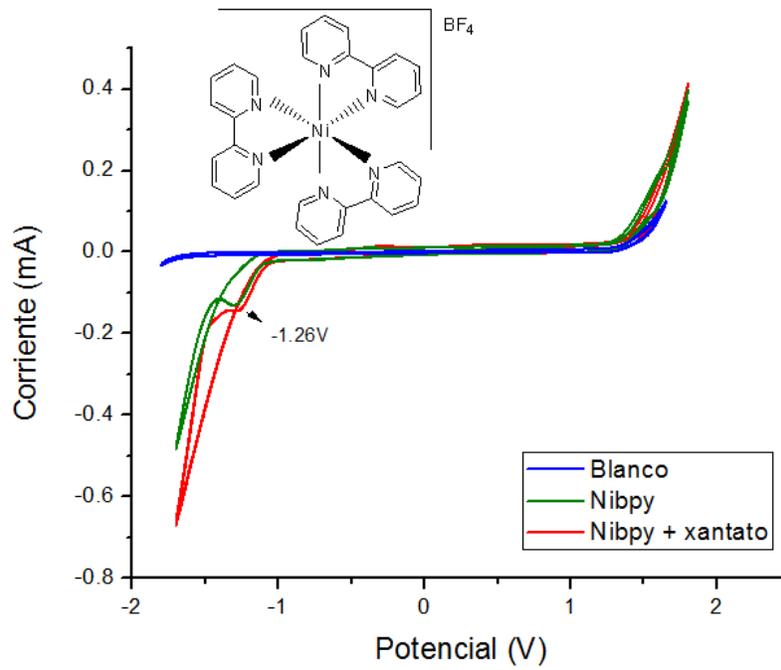
Gráfica 13. Voltamperometría cíclica en MeOH/H₂O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M del complejo NiNeo 0.1mM con 10% (naranja) y 20% (rojo) molar de complejo con respecto al xantato ET: CV, CE: Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.



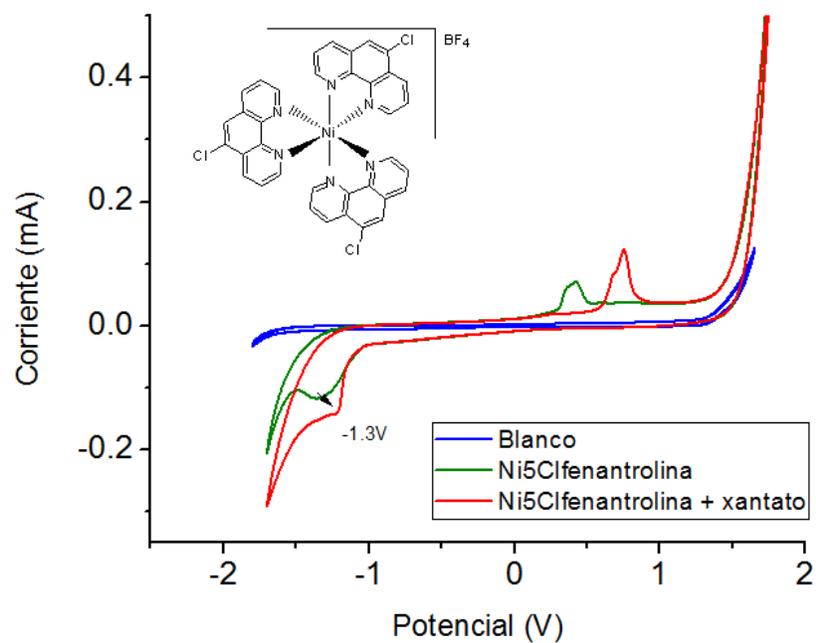
Gráfica 14. Voltamperometría cíclica en MeOH/H₂O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M del complejo Ni-5,6-diona 0.1mM 10% molar con respecto a xantato ET: CV, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.



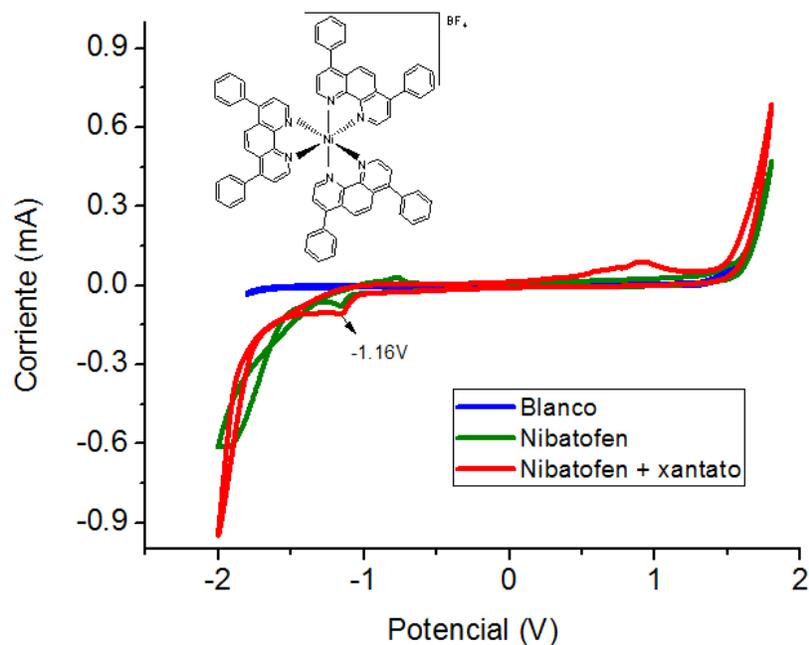
Gráfica 15. Voltamperometría cíclica en MeOH/H₂O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M del complejo Ni-5NH₂phen 0.1mM10% molar con respecto a xantato ET: CV, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s



Gráfica 16. Voltamperometría cíclica en MeOH/H₂O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M del complejo Ni-bpy 0.1mM 10% molar con respecto a xantato ET: CV, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.



Gráfica 17. Voltamperometría cíclica en MeOH/H₂O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M del complejo Ni-5-Cl-fenantrolina 0.1mM 10% molar con respecto a xantato ET: CV, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.



Gráfica 18. Voltamperometría cíclica en MeOH/H₂O 80:20 AcONa/AcOH 0.5M del complejo Nibatofen 0.1mM 10% molar con respecto a xantato ET: CV, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.

Tabla 9. Potencial de reducción de los distintos complejos evaluados.

Complejo evaluado	Aumento en densidad electrónica en los ligantes	Potencial de pico
[Ni(56dione) ₃](BF ₄) ₂ ·(H ₂ O) ₆	↓	-0.23
[Ni(neo) ₃](BF ₄) ₂ ·(H ₂ O) ₅		-1.04
[Ni(batophen) ₃](BF ₄) ₂ ·(H ₂ O) ₂		-1.16
[Ni(bpy) ₃](BF ₄) ₂ ·(H ₂ O) ₂ ·(CH ₃ OH) ₂		-1.26
[Ni(5Clphen) ₃](BF ₄) ₂ ·(H ₂ O) ₄		-1.3
[Ni(5NH ₂ phen) ₃](BF ₄) ₂ ·(H ₂ O) ₃		-1.5

ET: carbón vítreo como electrodo, CE: Pt^o Ref: Ag/AgCl a 100mV/s, en MeOH/H₂O 80:20 AcOH/AcONa 0.5M y complejo a 0.1mM

Se observa una tendencia a reducirse a un potencial más catódico mientras aumenta la densidad electrónica en los sustituyentes de las fenantrolinas como ligantes.

Como se puede observar en los gráficos que se muestran, hay un incremento de corriente sobre el pico de reducción del complejo al estar en presencia del xantato. Se muestra a continuación (*Gráfica 11*) en rojo el voltamperograma con el complejo NiNeo en una proporción de 20% molar con respecto al xantato y en naranja el comportamiento cuando el complejo está solo en un 10% molar con respecto al O-etil S-(2-(4-fluorofenil)2-oxoetil)-carboditioato. Se puede observar que al estar el xantato en mayor proporción aparece un segundo pico, correspondiente a la reducción directa del xantato, esto debido a que la mayor concentración de xantato impide que se consuman todas las moléculas en la interface del electrodo por la transferencia indirecta del complejo. Sin embargo, el aumento es pequeño por lo que la catálisis no es muy eficiente. Este mismo comportamiento se observó con los demás complejos de Ni(II) que se estudiaron.

En los voltamperogramas correspondientes al complejo Ni-5,6-diona, Nibatophen y Nibpy se observa un cruce en la barrera catódica, lo cual es indicativo de una modificación en la interfase del electrodo.

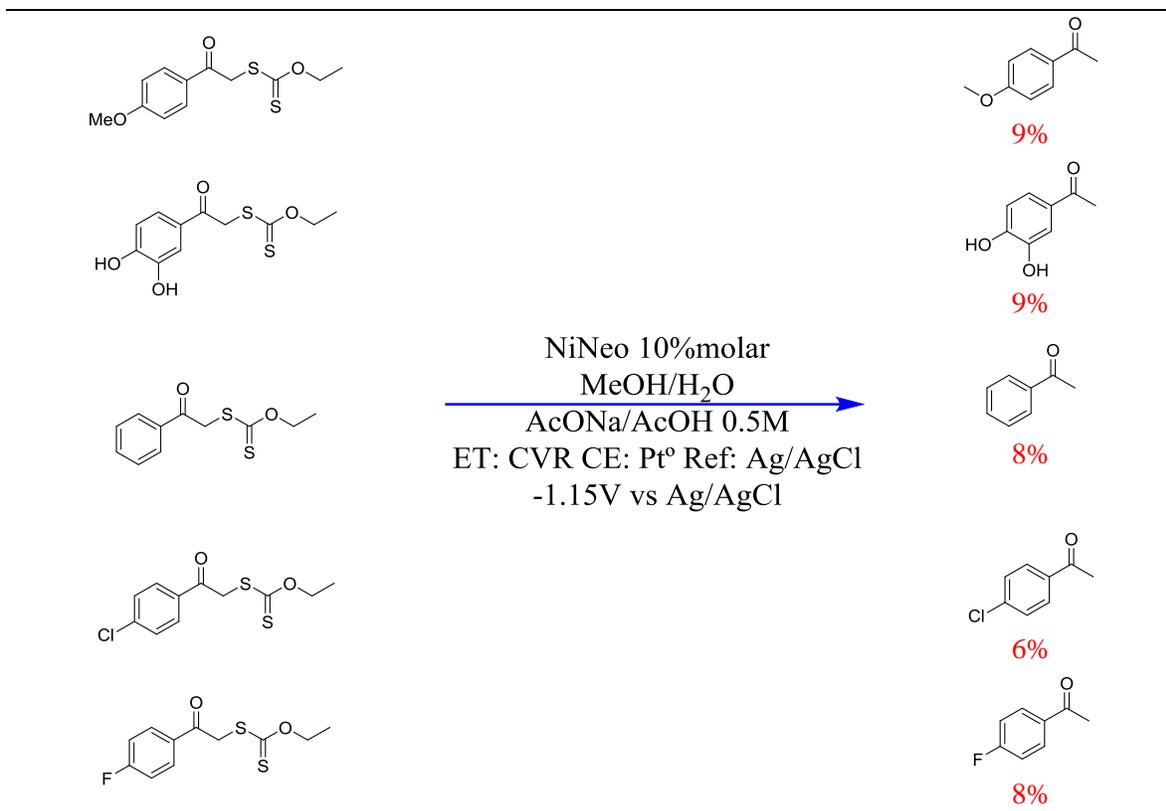
Todos los barridos de potencial se inician en 0V vs Ag/AgCl y se barre en sentido catódico en todas las muestras.

5.7.3 Tabla de resultados de electrólisis mediada con complejo de níquel en medio hidroalcohólico.

Aún sabiendo que la electrocatálisis era limitada se decidió realizar las electrólisis preparativas en presencia del complejo de Ni(II) , NiNeo que presentó mayor incremento de corriente en presencia del xantato con el objeto de verificar si la reducción que se observa es a 1 electrón (dímero) o 2 electrones (cetona). Como puede observarse en la tabla la reacción que se favoreció fue a 2 electrones dando como productos de la reacción las cetonas correspondientes en bajos rendimientos.

Tabla 10. Resultados de electrólisis mediada por complejo de níquel en medio hidroalcohólico

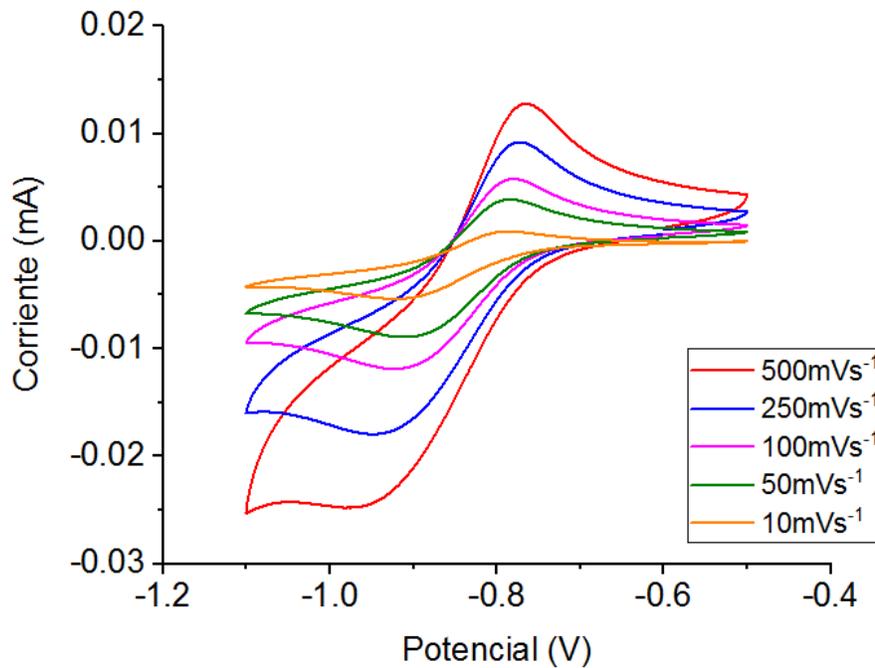
Materia Prima	Condiciones de reacción	Producto
---------------	-------------------------	----------



5.8 Electrólisis mediada por cianocobalamina en medio hidroalcohólico

5.8.1 Voltamperometría cíclica de Cianocobalamina.

Se realizó la caracterización de cianocobalamina en el medio hidro-alcohólico ya que es bien conocido su sistema reversible. Cuando se hace la caracterización con acetato de sodio como electrolito soporte se observa un pico reversible a diferentes velocidades de barrido.

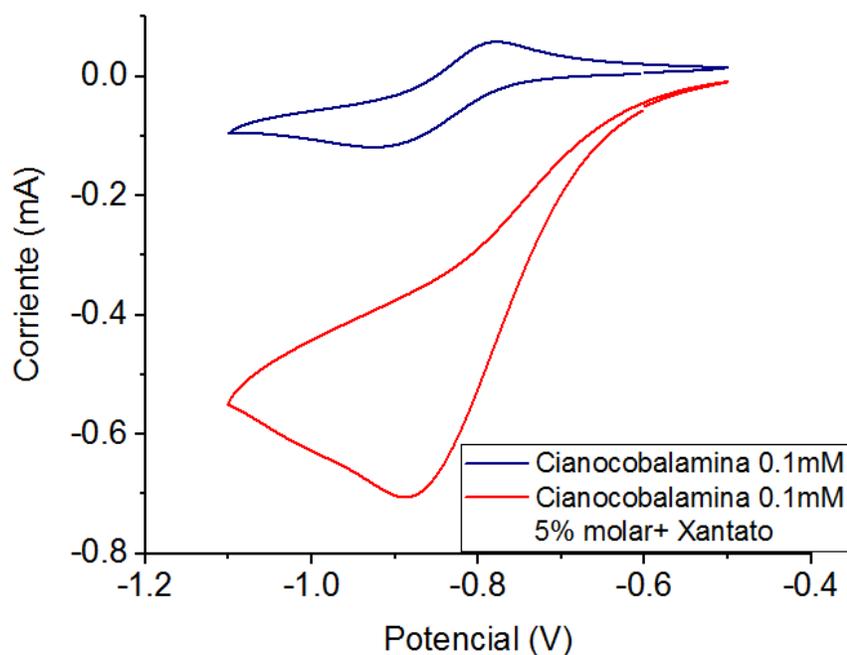


Gráfica 19. Voltamperometría cíclica de cianocobalamina 1mM en metanol agua 80:20 AcONa 0.5M ET: carbón vítreo, CE: alambre de platino Ref: Ag/AgCl a diferentes velocidades de barrido

Al realizar la adición del xantato en el sistema se observa una notorio incremento de corriente, por tanto se decidió utilizar la cianocobalamina como complejo mediador en las reacciones electroquímicas.

5.8.2 Evidencia de catálisis con cianocobalamina.

Como se puede observar en la *gráfica 18*, existe un incremento de corriente en reducción de la cianocobalamina en presencia de *O-etil S-(2-(4-fluorofenil)2-oxoetil)-carboditioato*, y desaparece la reversibilidad del sistema reversible, “pico anódico”. Lo cual nos indica que se está consumiendo la especie electrogenerada cerca de la interfase, por ello no se observa el pico de oxidación de la cianocobalamina, ya que fue consumida por el xantato.

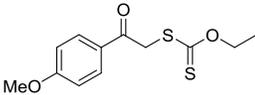
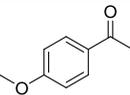
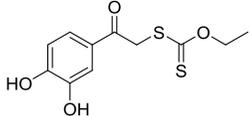
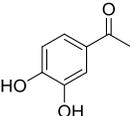
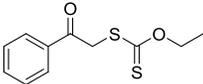
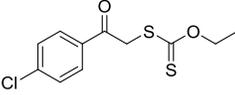
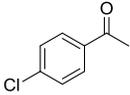
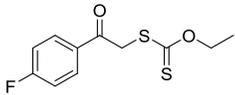
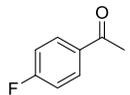
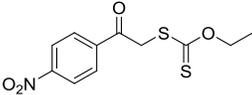
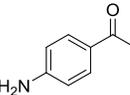


Gráfica 20. Evidencia de catálisis al añadir xantato a la solución de cianocobalamina 0.1mM en MeOH/H₂O ET:CV, CE:Pt, Ref: Ag/AgCl a 100mV/s.

5.8.3 Tabla de resultados de electrólisis mediada con cianocobalamina en medio hidro-alcohólico.

Al realizar las electrólisis con la cianocobalamina como mediador se observó que la pasivación fue eliminada con todos los xantatos. Todas las electrólisis se realizaron al mismo potencial obteniendo el producto desulfurado en excelentes rendimientos. Para el seguimiento de reacción fue utilizada cromatografía en capa fina para determinar el fin de reacción, las placas se eluyen con un sistema 90% tolueno 10% acetato y se usó una referencia de materia prima para seguir la reacción, el producto de reacción resulta tener un menor r_f que la materia prima bajo esas condiciones para todos los casos.

Tabla 11. Resultados de electrólisis mediada con cianocobalamina en medio hidroalcohólico.

Materia Prima	Condiciones de reacción	Producto
	<p style="text-align: center;">Cianocobalamina 5% molar MeOH/H₂O AcONa/AcOH 0.5M ET: CVR CE: Pt^o Ref: Ag/AgCl -1.0V vs Ag/AgCl</p>	 99.9%
		 99.9%
		 99.9%
		 99.9%
		 99.9%
		 99.9%

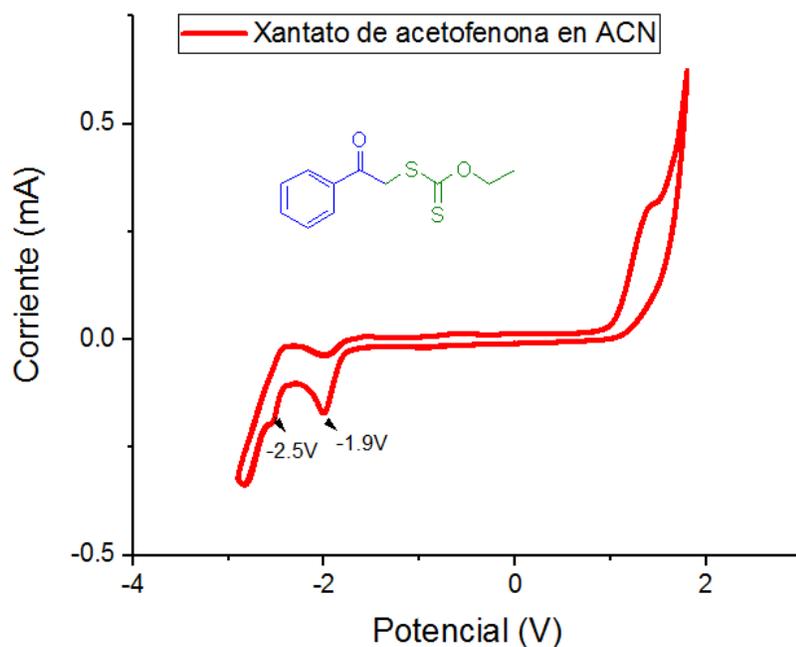
Como se puede observar, cuando los complejos están en el medio hidro-alcohólico se observa solo un pico de reducción, por ello se probó además un medio orgánico aprótico (ACN, vide infra) en el cual es conocido se puede estabilizar los complejos de Ni (I).

5.9 Electrólisis directa de xantatos en acetonitrilo.

5.9.1 Voltamperometría cíclica de xantato de acetofenona en medio orgánico acetonitrilo / perclorato de litio 0.1M

Al notar que la transferencia mono electrónica mediada por los complejos en medios hidroalcohólicos no era posible de controlar, ya que las especies de Ni (I) no son estables en dichos medios se intentó usar un medio orgánico para obtener mejores resultados.

Como se puede observar a continuación el potencial de reducción del xantato se observa a -1.9V vs Ag/AgNO₃ la diferencia en potencial observada es debido al cambio de electrodo de referencia, ya que tiene un valor de potencial fijo a otro voltaje, se realizó el cambio de electrodo de referencia ya que éste es uno de los que se suelen usar en medios orgánicos, el electrodo de Ag/AgCl no es apto para mediciones en medios orgánicos secos como el que se estudió.

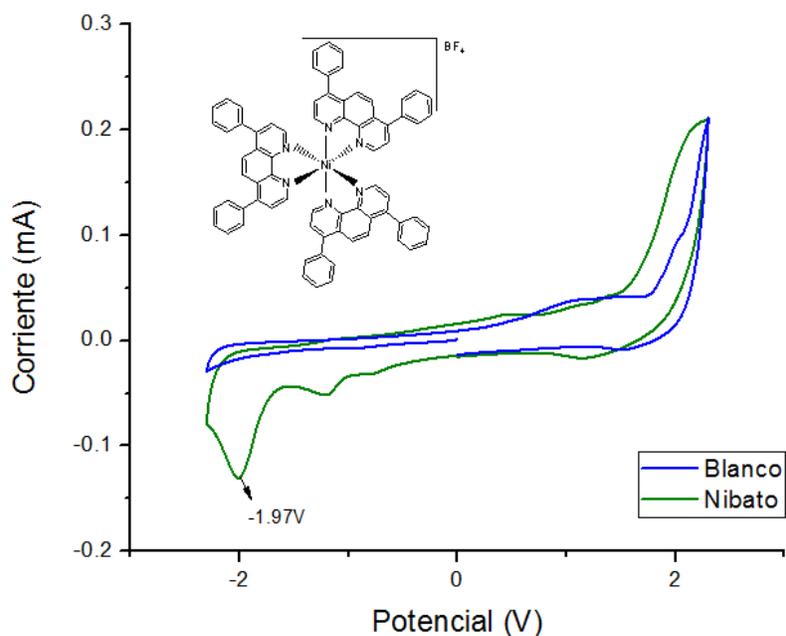


Gráfica 21. Voltamperométrica cíclica de O-etil S-(2-oxo-2-feniletilcarbodioato) en acetonitrilo perclorato de litio 0.1M

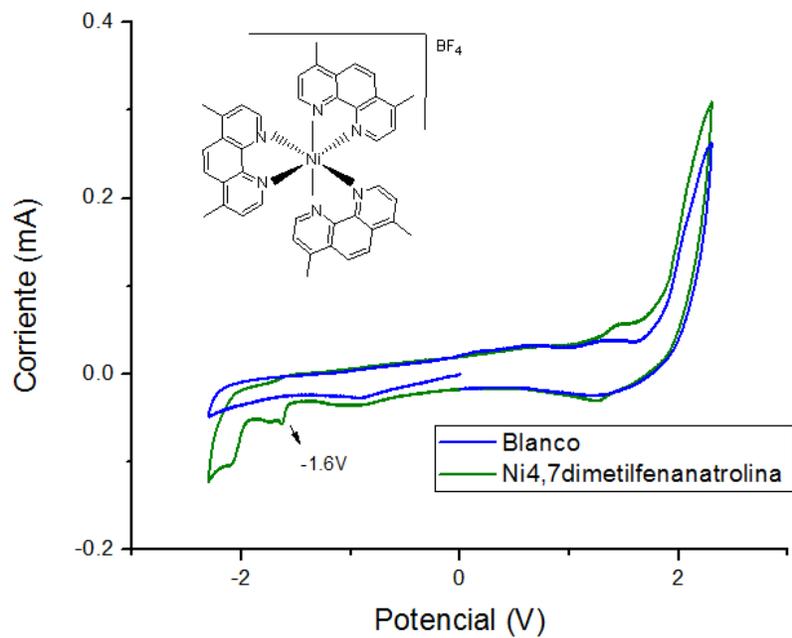
ET: CV, CE: Pt, Rref: Ag/AgNO₃ a 100mV/s.

5.9.2 Voltamperometría cíclica de complejos de níquel en ACN /perclorato de litio 0.1M

En las siguientes gráficas se puede apreciar el comportamiento de los distintos complejos analizados, en los cuales; para las muestras con un potencial de reducción cercano a 1.9V vs Ag/AgNO₃ “potencial de reducción de xantato en acetonitrilo/ perclorato de litio 0.1M” Se añadió xantato para observar un incremento de corriente indicativo de electrocatálisis, para los complejos con valores de reducción mayores o muy cercanas a -1.9 no se agregó xantato.

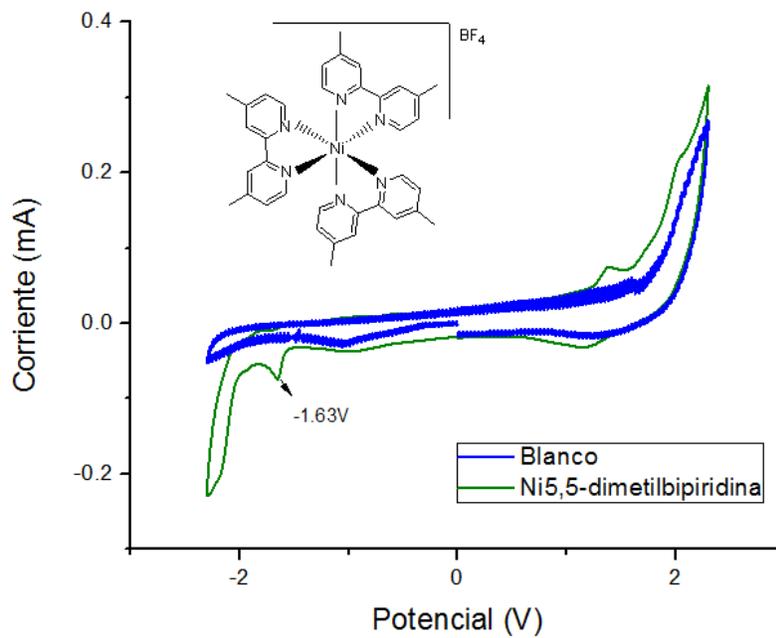


Gráfica 22. Voltamperometría cíclica del complejo Nibatofenantrolina 1mM en acetonitrilo perclorato de litio 0.1M ET: CV, CE: Pt, Ref: Ag/AgNO₃ a 100mV/s.



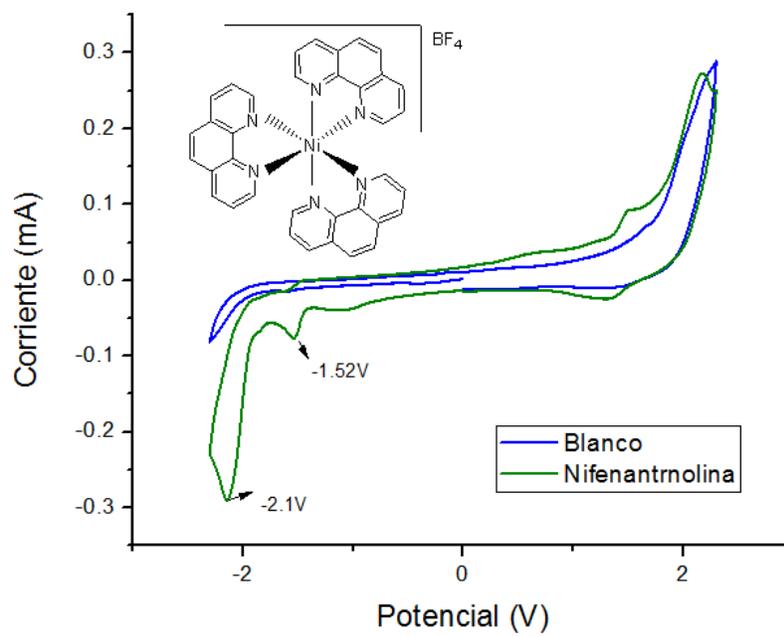
Gráfica 23. Voltamperometria cíclica del complejo Ni4,7-dimetilfenantrolina 1mM en acetonitrilo perclorato de litio 0.1M

ET: CV, CE: Pt, Ref: Ag/AgNO₃ a 100mV/s.

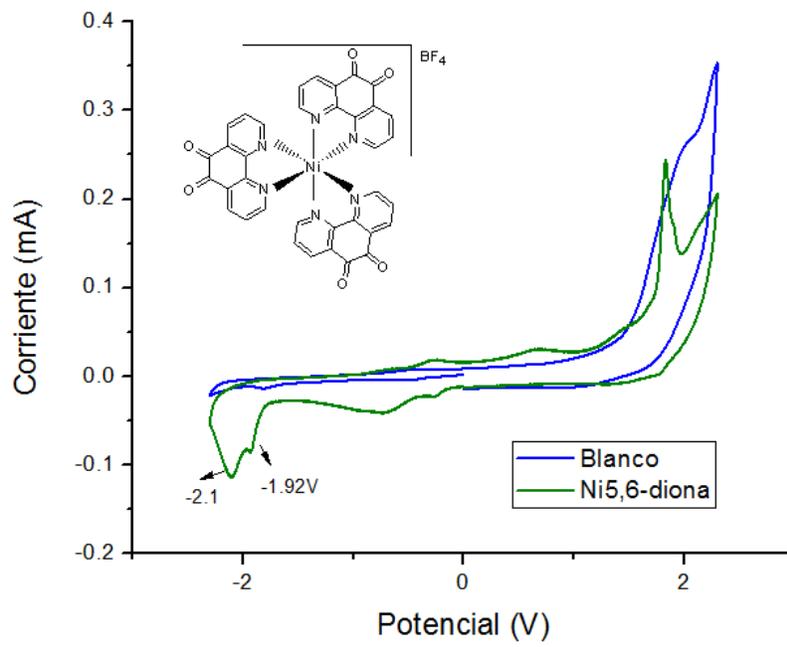


Gráfica 24. Voltamperometría cíclica del complejo 4,4-dimetilbipiridina 1mM en acetonitrilo perclorato de litio 0.1M ET:

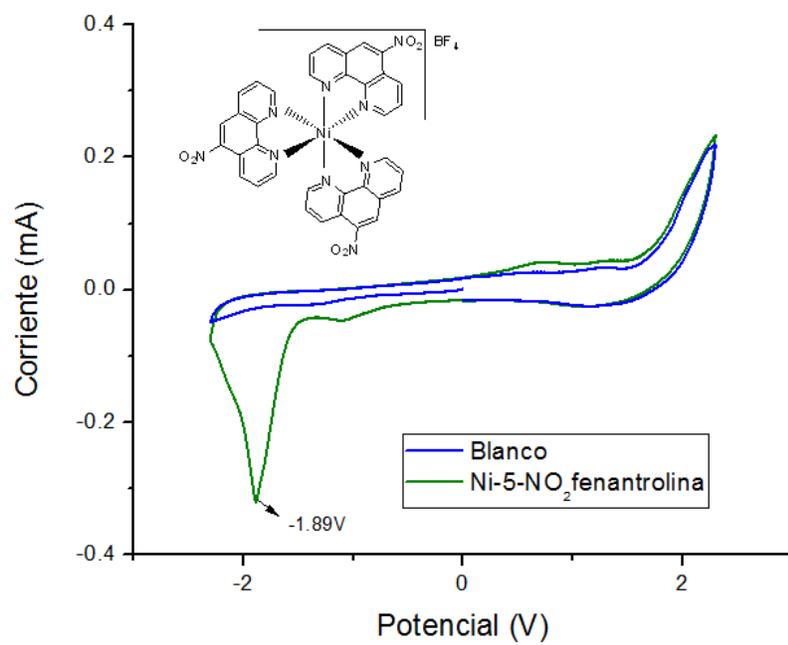
CV, CE: Pt, Rref: Ag/AgNO₃ a 100mV/s.



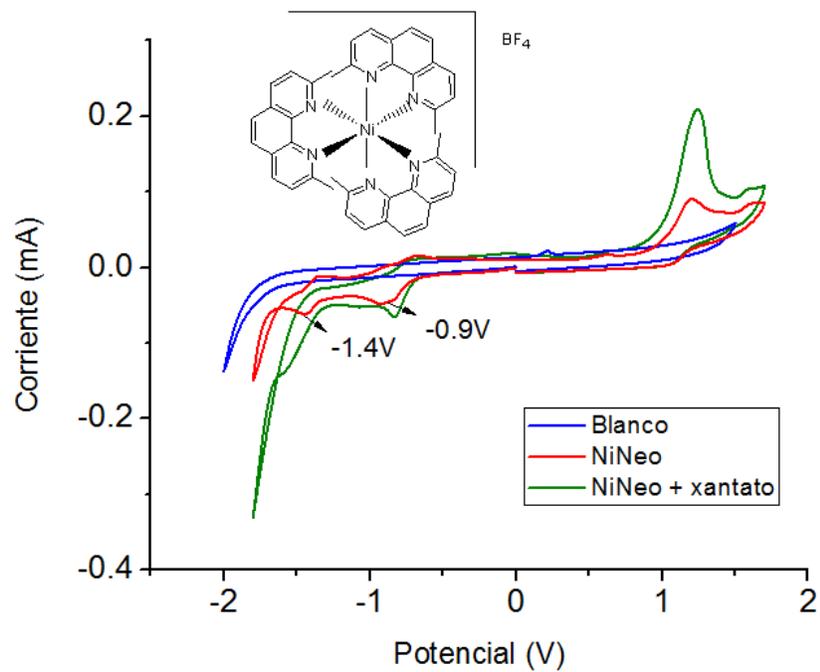
Gráfica 25. Voltamperometría cíclica del complejo Nifenantrolina 1mM en acetonitrilo perclorato de litio 0.1M ET: CV, CE: Pt, Ref: Ag/AgNO₃ a 100mV/s.



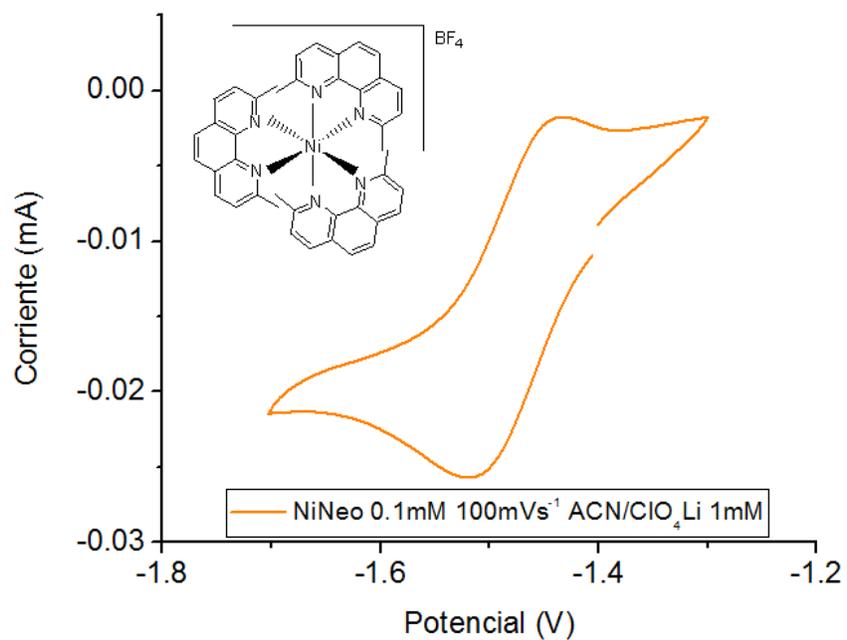
Gráfica 26. Voltamperometría cíclica del complejo 5,6-diona 1mM en acetonitrilo perclorato de litio 0.1M ET: CV, CE: Pt, Ref: Ag/AgNO₃ a 100mV/s.



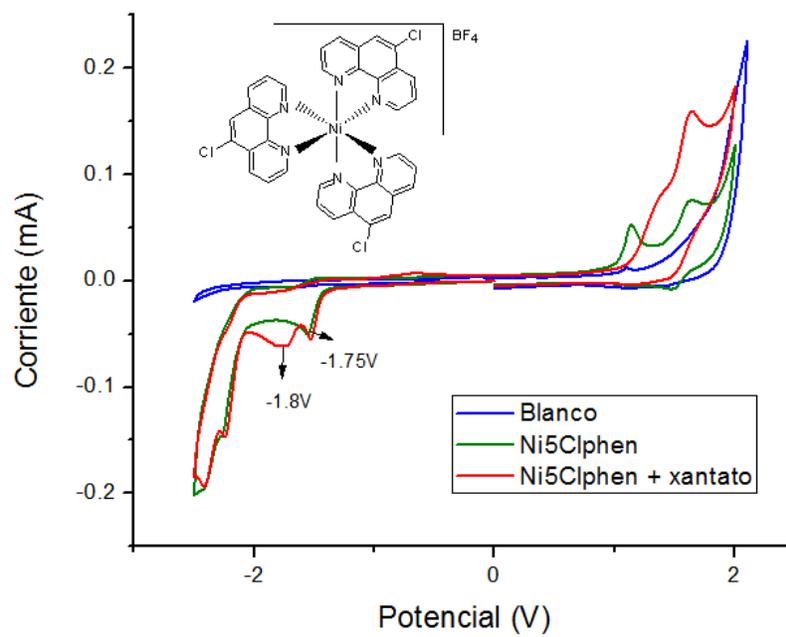
Gráfica 27. Voltamperometría cíclica del complejo Ni5NO₂fenantrolina 1mM en acetonitrilo perclorato de litio 0.1M ET:
 CV, CE: Pt, Ref: Ag/AgNO₃ a 100mV/s.



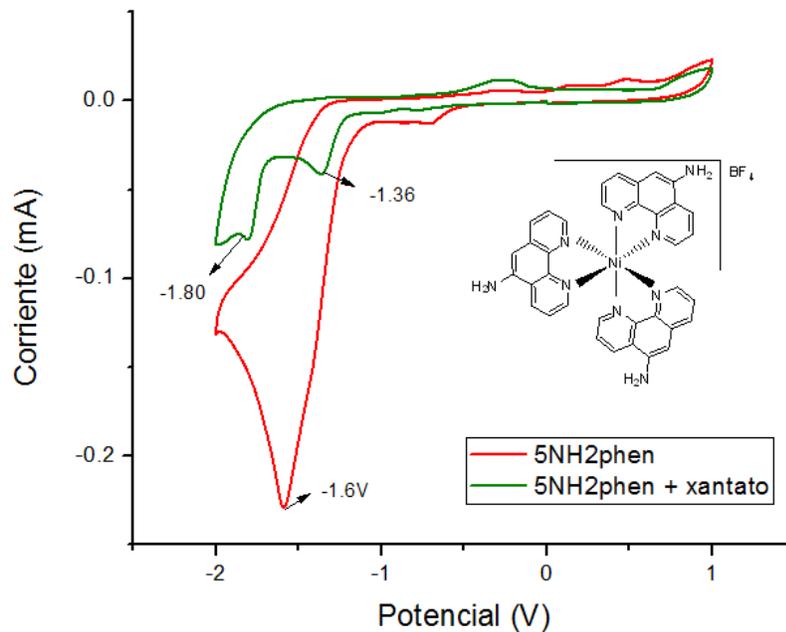
Gráfica 28. Voltametría cíclica de de NiNeO 1mM en acetonitrilo perclorato de litio 0.1M ET: CV, CE: Pt, Ref: Ag/AgNO₃ a 100mV/S



Gráfica 29. Voltamperometría cíclica que muestra un sistema quasireversible con valor de $E_{p_a}/E_{p_c}=0.66$ NiNeO 0.1mM ACN/ClO₄Li 0.1M ET: Carbón vítreo CE: Alambre de platino, Ref: Ag/AgNO₃ a 100mVs⁻¹



Gráfica 30. Voltamperometría cíclica del complejo 5Cl-fenantrolina 1mM en acetonitrilo perclorato de litio 0.1M ET: CV, CE: Pt, Ref: Ag/AgNO₃ a 100mV/s



Gráfica 31. Voltamperometría cíclica del complejo 5NH₂fenantrolina 1mM en acetonitrilo perclorato de litio 0.1M ET: CV, CE: Pt Ref: Ag/AgNO₃ a 100mV/s.

Se observa en la *gráfica 20* que el complejo denominado Nibato se reduce a un potencial de -1.9V vs Ag/AgNO₃, lo cual no lo hace un candidato para mediar la reacción de reducción del xantato ya que éste se reduce al mismo potencial

En la *gráfica 21*, correspondiente al voltamperograma del complejo Ni4,7-dimetilfenantrolina se observa un pico de reducción a -1.6V vs Ag/AgNO₃

En la *gráfica 22*, correspondiente al voltamperograma del complejo 4,4-dimetilbipiridina se observa un pico de reducción a -1.63V vs Ag/AgNO₃

En la *gráfica 23*, correspondiente al voltamperograma del complejo Ni-fenantrolina se observa un pico de reducción a -1.52V y -2.1V vs Ag/AgNO₃

En la *gráfica 24*, correspondiente al voltamperograma del complejo Ni5,6-diona se observa un pico de reducción a y a -2.1V vs Ag/AgNO₃

En la *gráfica 25*, correspondiente al voltamperograma del complejo Ni5NO₂fenantrolin se observa un pico de reducción a -1.89V vs Ag/AgNO₃, es un pico ancho y con una corriente mayor con respecto a los demás complejos debido posiblemente a la reducción simultanea de los 3 grupos nitro en la interfase.

En la *gráfica 26*, correspondiente al voltamperograma del complejo Nineo se observa un pico de reducción a -0.9V y -1.4V vs Ag/AgNO₃ al añadir el xantato se observa un incremento de corriente para ambos picos.

En la *gráfica 27*, correspondiente al voltamperograma del complejo Nineo se observa un un sistema quasireversible a 100 mV/s.

En la *gráfica 28*, correspondiente al voltamperograma del complejo Ni5Clphen se observa un pico de reducción a -1.75V vs Ag/AgNO₃, al añadir el xantato no se observa un aumento significativo de corriente, pero sí aparece el pico de reducción correspondiente al xantato.

En la *gráfica 29*, correspondiente al voltamperograma del complejo 5NH₂fenantrolina se observa un pico de reducción a -1.36V y un segundo pico de reducción a -1.6V vs Ag/AgNO₃ al añadir el xantato se observa un pico pronunciado, el segundo pico de reducción no se observa debido posiblemente a el traslape de ambos picos de reducción, lo que explicaría el aumento abrupto de la corriente.

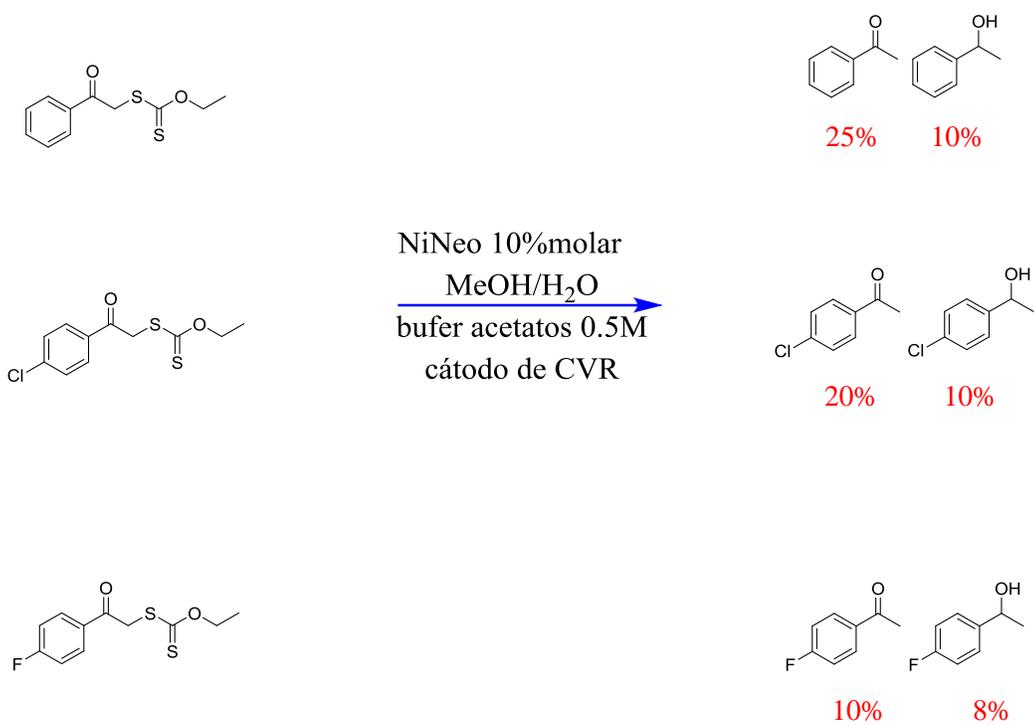
5.9.2 Tabla de resultados electrólisis mediada con complejo NiNeo en medio orgánico.

Se decidió usar el complejo de neofenantrolina ya que mostró un incremento de corriente tras la adición de xantato y se encontraba a un valor menor de reducción con respecto al xantato

En la mezcla de reacción se observó materia prima sin transformar, el producto desulfurado y el alcohol correspondiente a la reducción del carbonilo de partida y una parcial pasivación del electrodo.

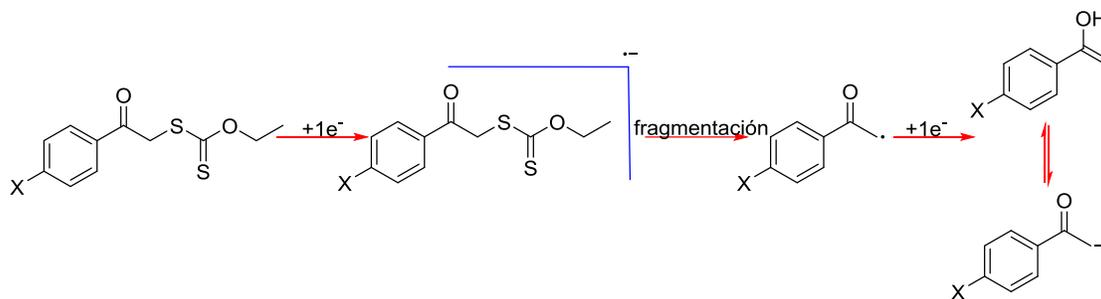
Tabla 12. Resultados electrólisis mediada con complejo nineo en medio orgánico.

Materia Prima	Condiciones de reacción	Producto
---------------	-------------------------	----------



El alcohol se observa en estas condiciones posiblemente debido a alguna interacción con el complejo de níquel, que tenga un efecto estabilizador sobre la forma enólica y al hacer el trabajo de reacción se protona quedando como el correspondiente alcohol bencílico.

5.9.3 Mecanismo propuesto para los productos obtenidos.



Con base en los productos obtenidos se propone que la transferencia electrónica genere un radical anión sobre el xantato, posteriormente una fragmentación tiene lugar y se genera un radical acilo el cual, a su vez es reducido una segunda vez y genera una especie iónica que se encuentra en el equilibrio como tautómero, en este caso al no haber presencia de protones la forma enólica sobrevive lo suficiente como para protonarse posteriormente en el trabajo de reacción.

6.0 Conclusiones

Se concluye que el material de electrodo es de suma importancia para controlar la transferencia electrónica.

El electrodo de titanio mostró ser efectivo para llevar a cabo la desulfuración de los xantatos en medios hidro-alcohólicos, mientras que los materiales de carbón presentan cierta tendencia a una transferencia monoelectrónica, lo cual se puede justificar con la modificación de la superficie del electrodo.

La transferencia mono electrónica resultó difícil de controlar incluso con la ayuda de los mediadores (complejos de Ni(II)) generando las correspondientes cetonas; la hipótesis de generar compuestos 1,4-dicarbonílicos por éste método se rechaza.

Se observa en cambio una fuerte tendencia a reducir bajo el mismo potencial a los diferentes xantatos no importando la sustitución en el anillo aromático, lo cual es indicativo de que la transferencia electrónica tiene lugar exclusivamente en la unidad del ditiocarbonato.

Se pudo corroborar que la reducción de tiocarbonatos vía electroquímica es posible y además resulta tener diferente reactividad dependiendo de cómo sea llevada la electrólisis.

7.0 Perspectivas

Se pretende seguir estudiando el comportamiento de los xantatos en condiciones de reducción, ya que muestran ser una opción que al ser comprendida y dominada en su totalidad puede ser una herramienta sintética útil.

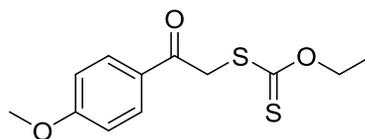
Los xantatos al ser tan ampliamente usados en síntesis radicalaria y presentar reacciones de transferencia de grupo, es usual que después de llevar la reacción deseada se deba eliminar la fracción de xantato. Ésta técnica puede ser utilizada como un método alternativo, ya que resultaría más segura al evitar el uso de iniciadores de radicales, la reacción se puede hacer a temperatura ambiente.

Utilizar los resultados de esta tesis para seguir investigando el alcance de la reducción electroquímica de xantatos o tiocarbonatos y su posible utilización para síntesis orgánicas.

8.0 Descripción espectroscópica

Descripción de xantatos sintetizados.

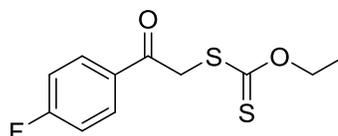
O-etilS-(2)4-metoxifenil)-2-oxoetil)-
carboditiato



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.62 (q, $J = 5.9$ Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 213.56, 190.87, 164.12, 130.92, 128.88, 114.07, 70.71, 55.65, 43.44, 13.84.

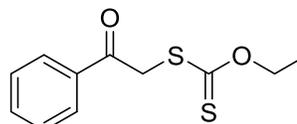
O-etil S-(2-(4-fluorofenil)2-oxoetil)-
carboditiato



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.05 (ddt, $J = 8.2, 4.9, 2.5$ Hz, 2H), 7.24 – 7.05 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.63 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 211.06, 188.72, 165.63, 162.24, 128.98, 113.70, 68.68, 41.26, 11.59.

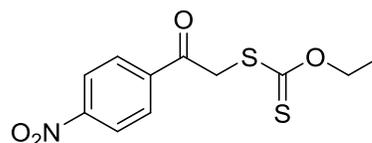
O-etil S-(2-oxo-2-(feniletil) carboditiato



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.08 – 7.96 (m, 2H), 7.73 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.65 (q, 1H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 213.02, 192.23, 135.72, 133.70, 128.75, 128.31, 70.59, 43.34, 13.64.

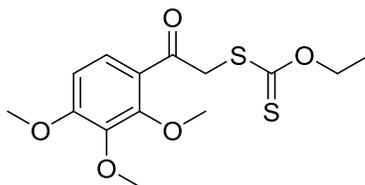
O-etil S-(2-(4-nitrofenil)2-oxoetil)-
carboditiato



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.38 – 8.32 (m, 2H), 8.22 – 8.15 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.64 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 212.86, 191.32, 150.62, 140.42, 129.50, 124.02, 71.19, 43.52, 13.75.

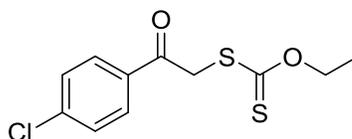
O-etil-S-(2-oxo-2-(2,3,4trihidroxifenil)etil)carbonoditioato



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.60 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 214.06, 192.18, 158.23, 154.23, 141.89, 70.43, 61.64, 60.98, 56.28, 47.71, 13.85.

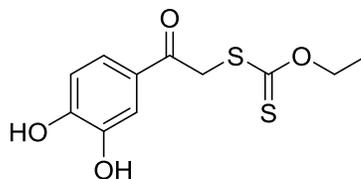
S-(2-(4-feniletil)2-oxoetil)-O-etilcarboditioato



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 4.61 (s, 3H), 4.61 (q, 1H), 4.67 – 4.55 (m, 4H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 213.20, 191.36, 140.36, 134.25, 129.96, 129.24, 70.96, 43.47, 13.84.

S-(2-(3,4-dihidroxifenil)-O-etil)carbonoditioato

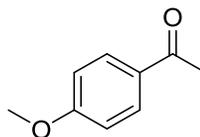


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 7.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 2.10 – 2.09 (m, 0H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.08 – 2.04 (m, 1H), 4.72 (s, 3H), 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.71 – 4.67 (m, 0H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone) δ 214.61, 190.69, 153.08, 146.52, 128.55, 122.95, 71.03, 43.42, 13.79.

Descripción de productos.

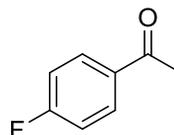
1-(4-metoxifenil)etan-1-ona



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.92, 163.57, 130.69, 130.41, 113.77, 77.58, 77.16, 76.74, 55.57, 26.46.

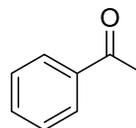
1-(4-fluorofenil)etan-1-ona



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (ddd, *J* = 8.9, 5.1, 2.2 Hz, 2H), 7.09 (ddd, *J* = 11.7, 6.8, 2.3 Hz, 2H), 2.73 – 2.46 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.79, 166.92, 163.55, 133.21, 133.17, 130.59, 130.46, 115.23, 114.94, 77.59, 77.16, 76.73, 25.85, -0.57.

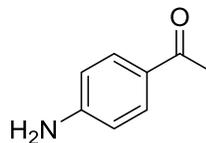
Acetofenona



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 – 7.87 (m, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 1H), 7.41 (qd, *J* = 7.1, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.62, 136.73, 132.76, 128.24, 127.95, 26.20, -0.30.

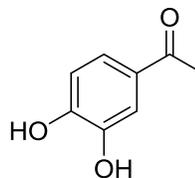
1-(4-aminofenil)etan-1-ona



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.29 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.80, 151.69, 130.84, 127.33, 113.65, 77.66, 77.24, 76.81, 26.11.

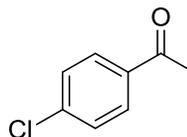
1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethan-1-ona



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70 – 0.98 (m, 0H), 5.99 – 5.75 (m, 0H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.67 – 7.20 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

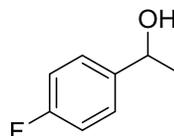
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 198.88, 150.60, 144.53, 129.44, 122.99, 114.92, 114.78, 17.95.

1-(4-chlorofenil)etan-1-ona

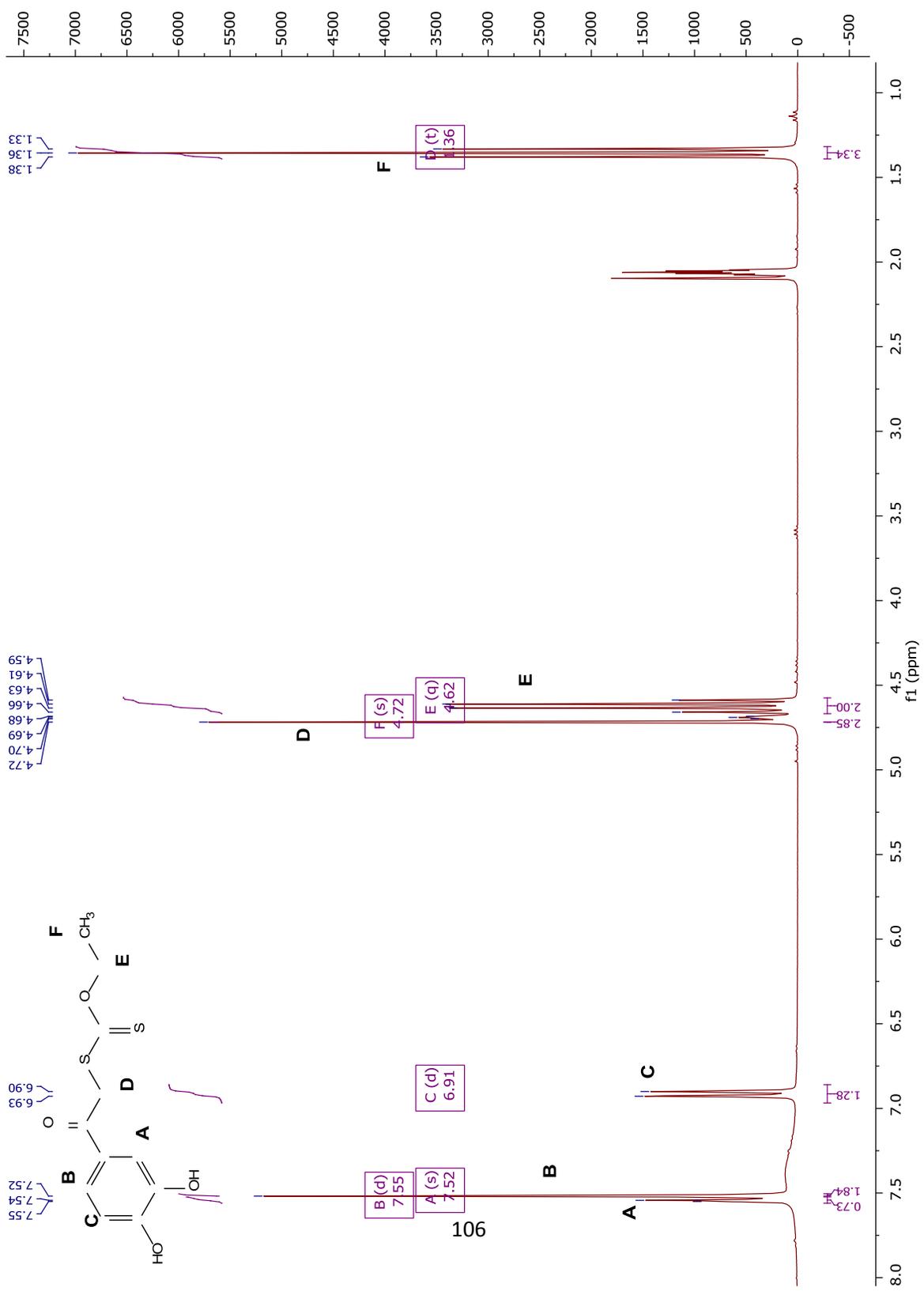


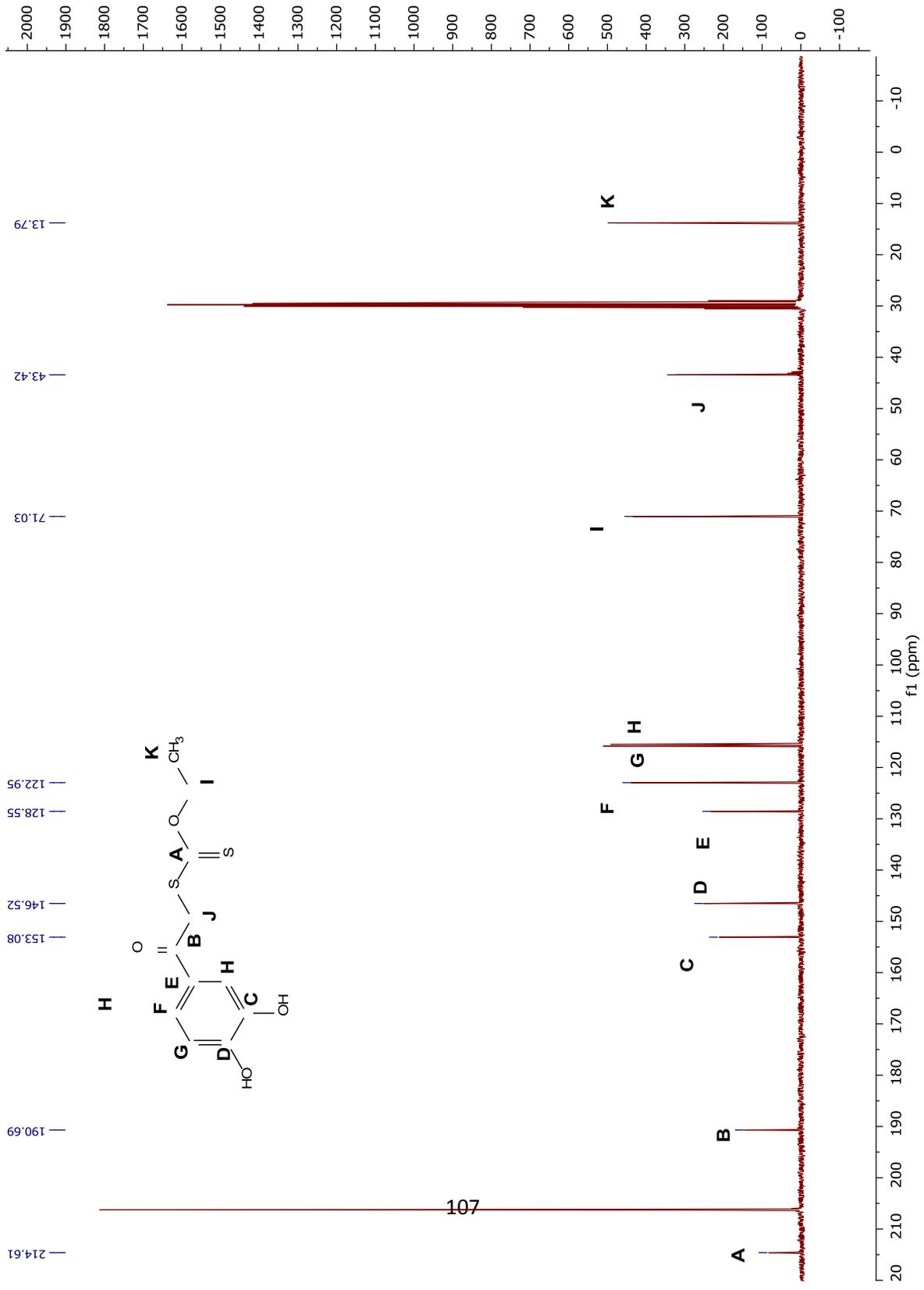
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.27 (m, 2H), 6.90 – 6.77 (m, 2H), 2.01 (s, 3H).

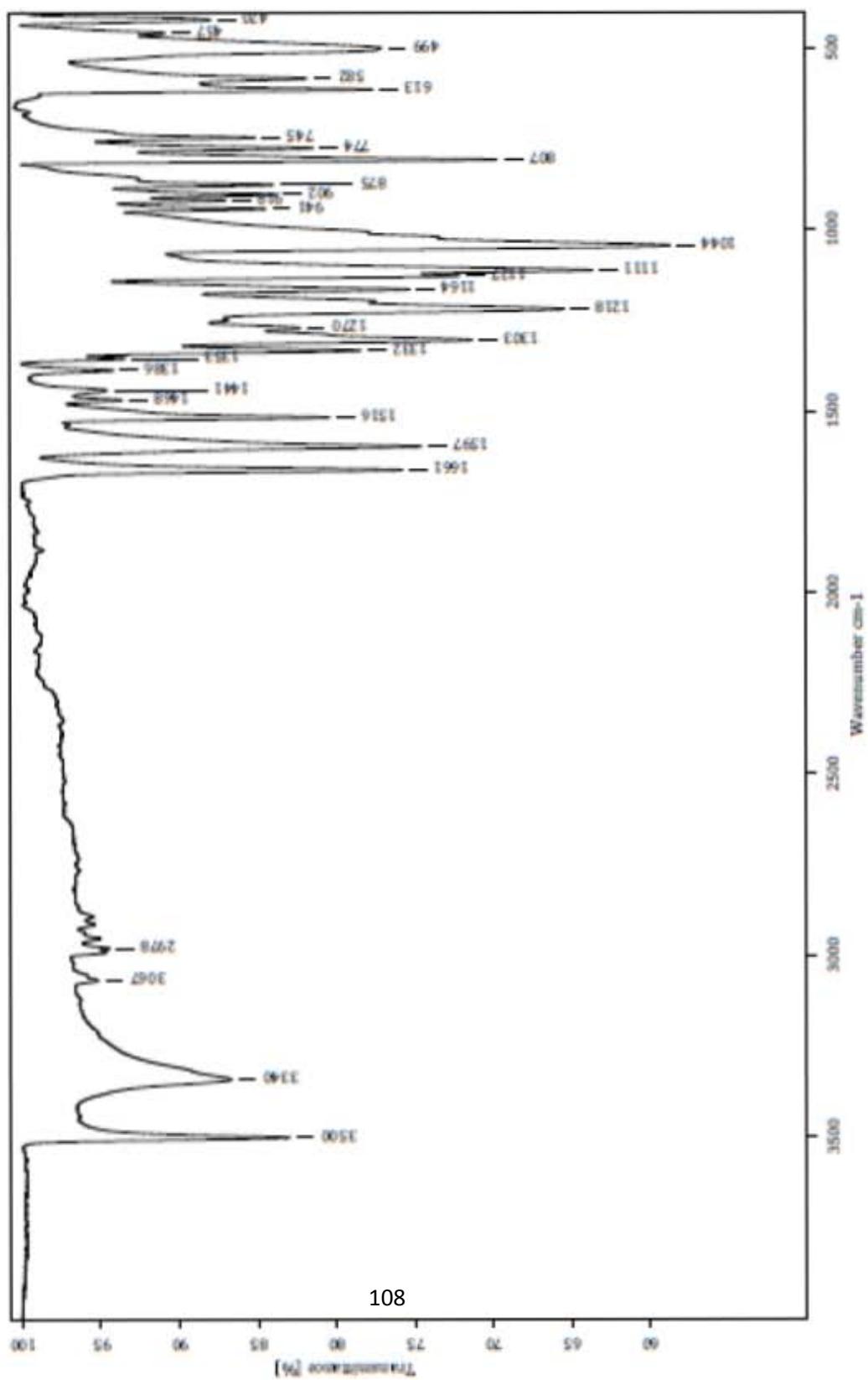
1-(4-fluorofenil)etan-1-ol

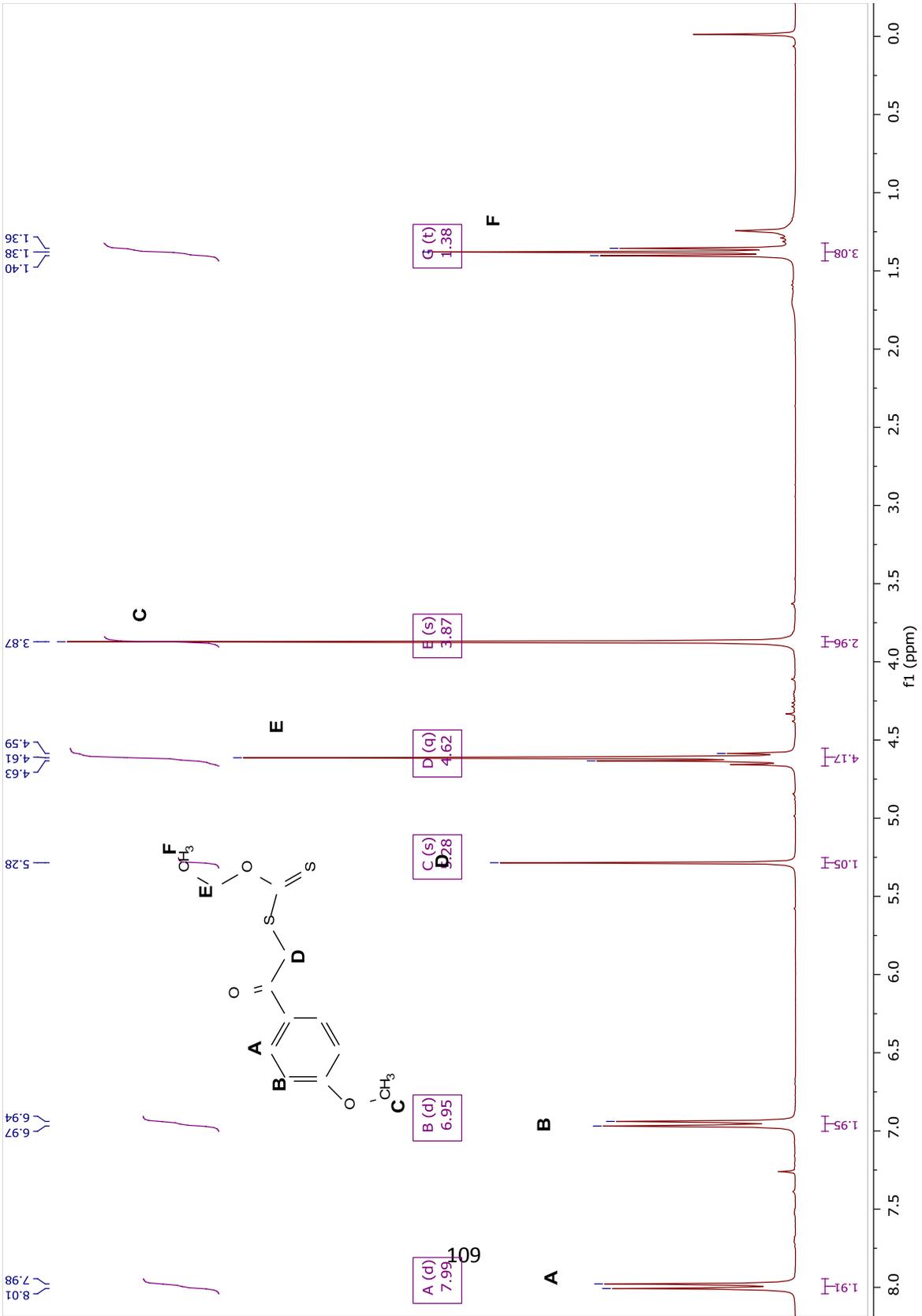


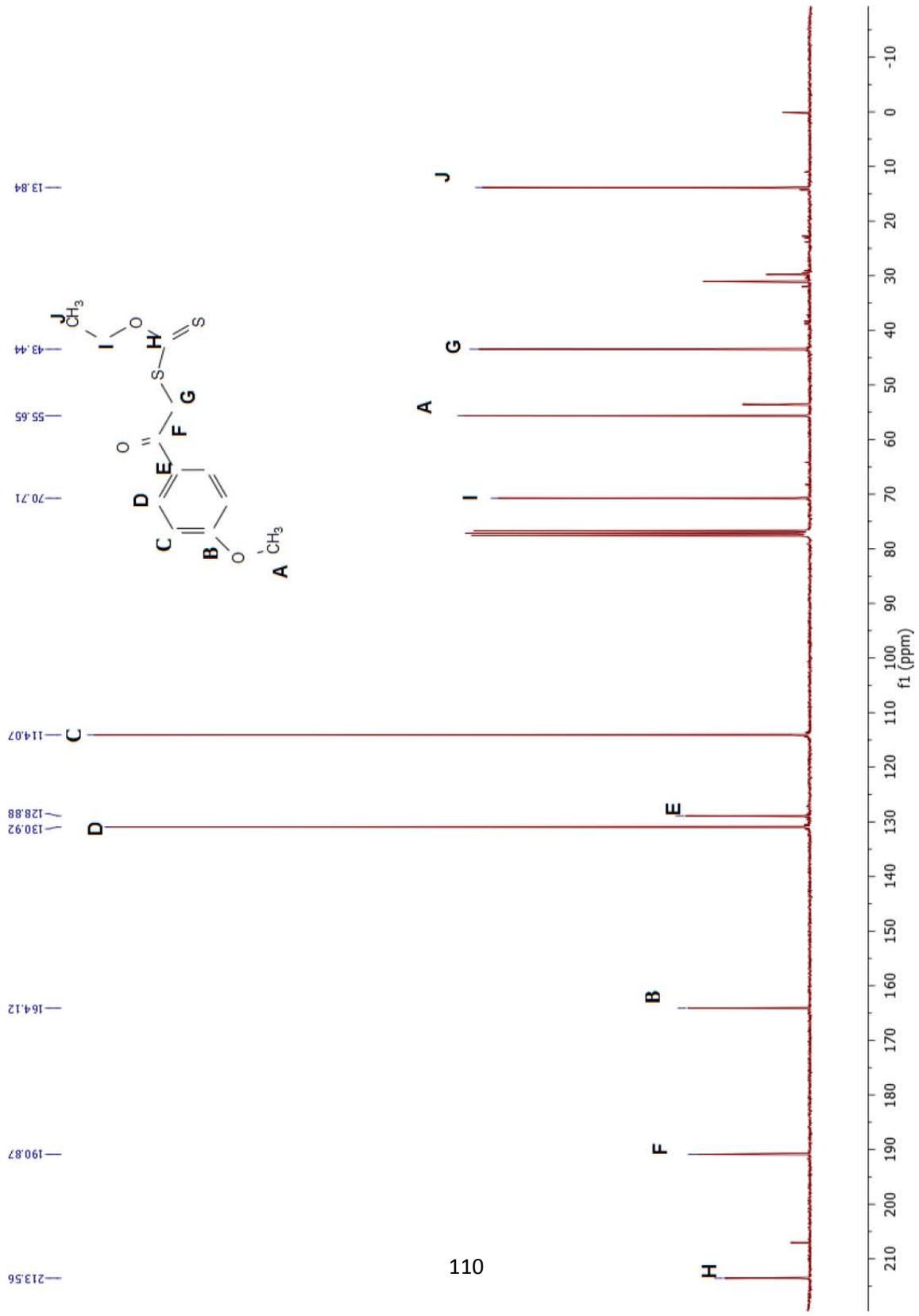
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 5.7, 3.4$ Hz, 1H), 4.42 – 4.13 (m, 1H).

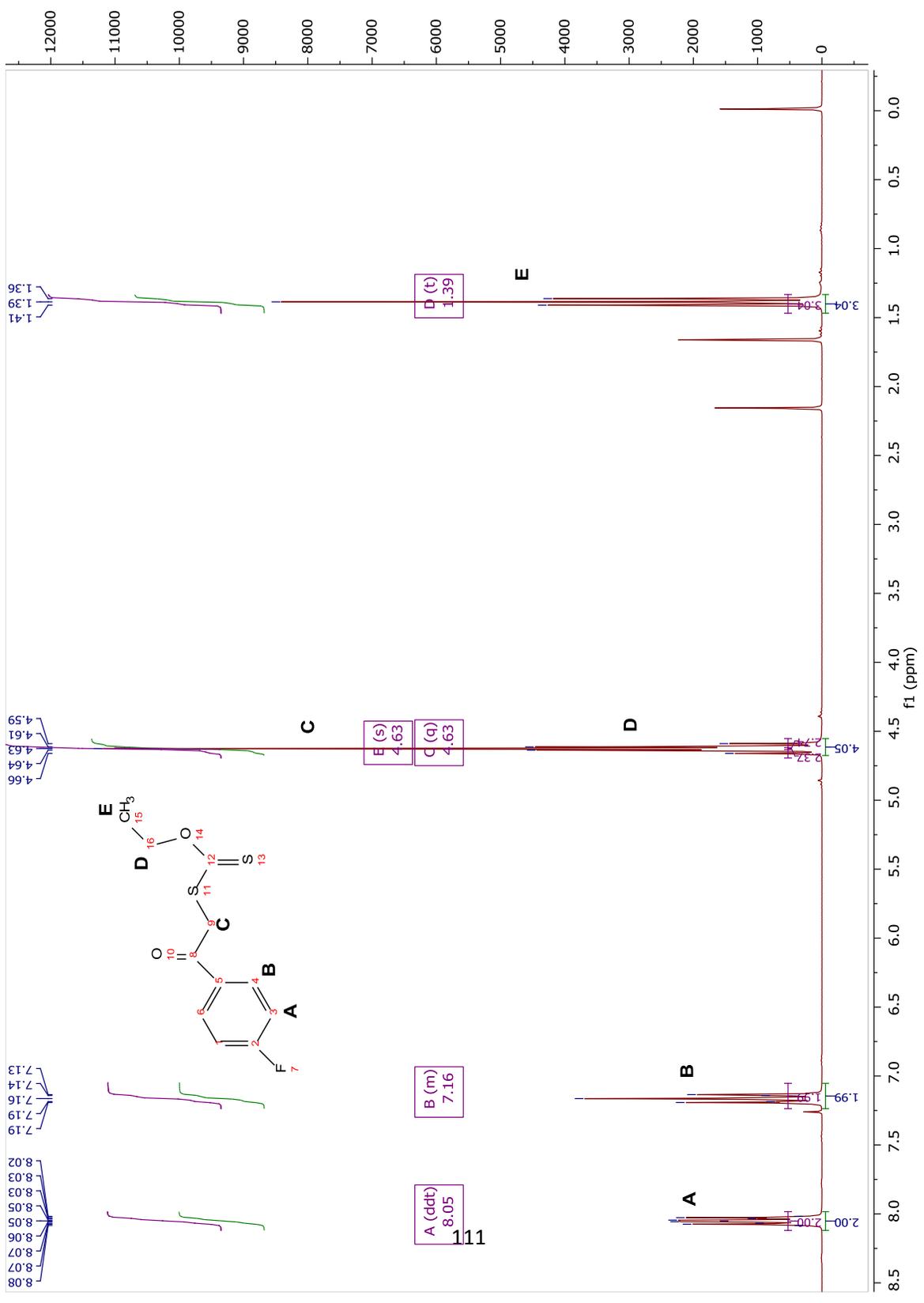


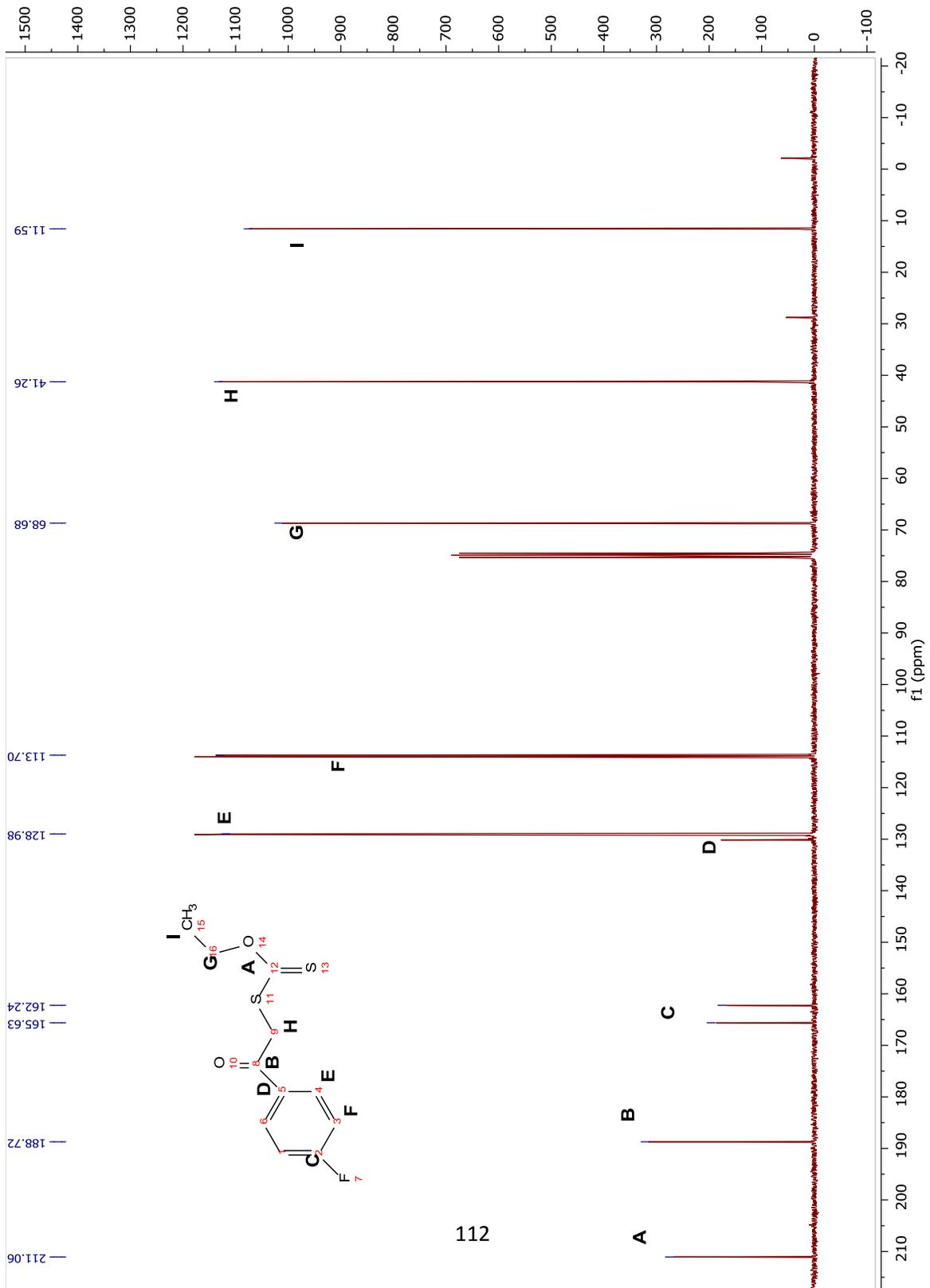








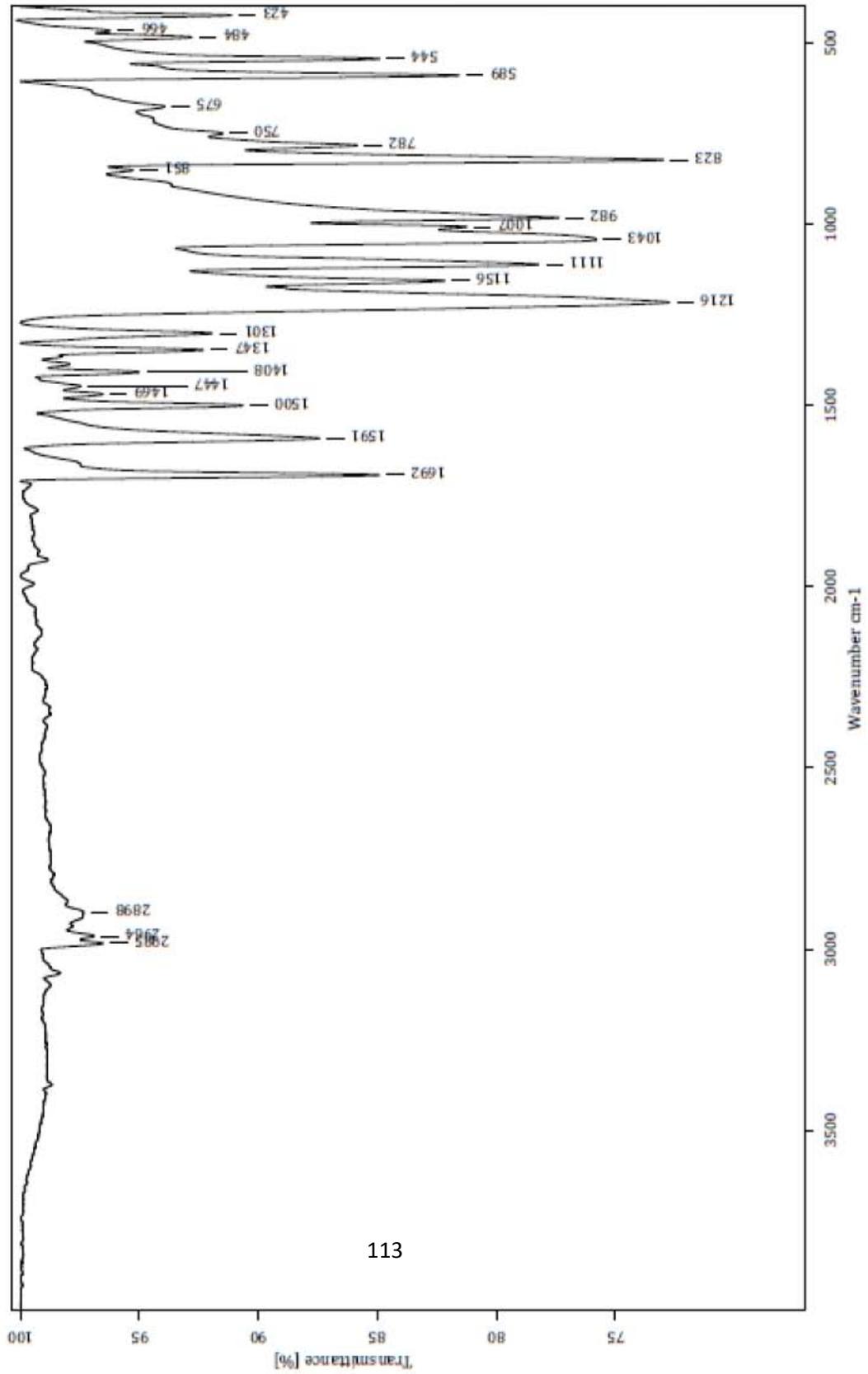


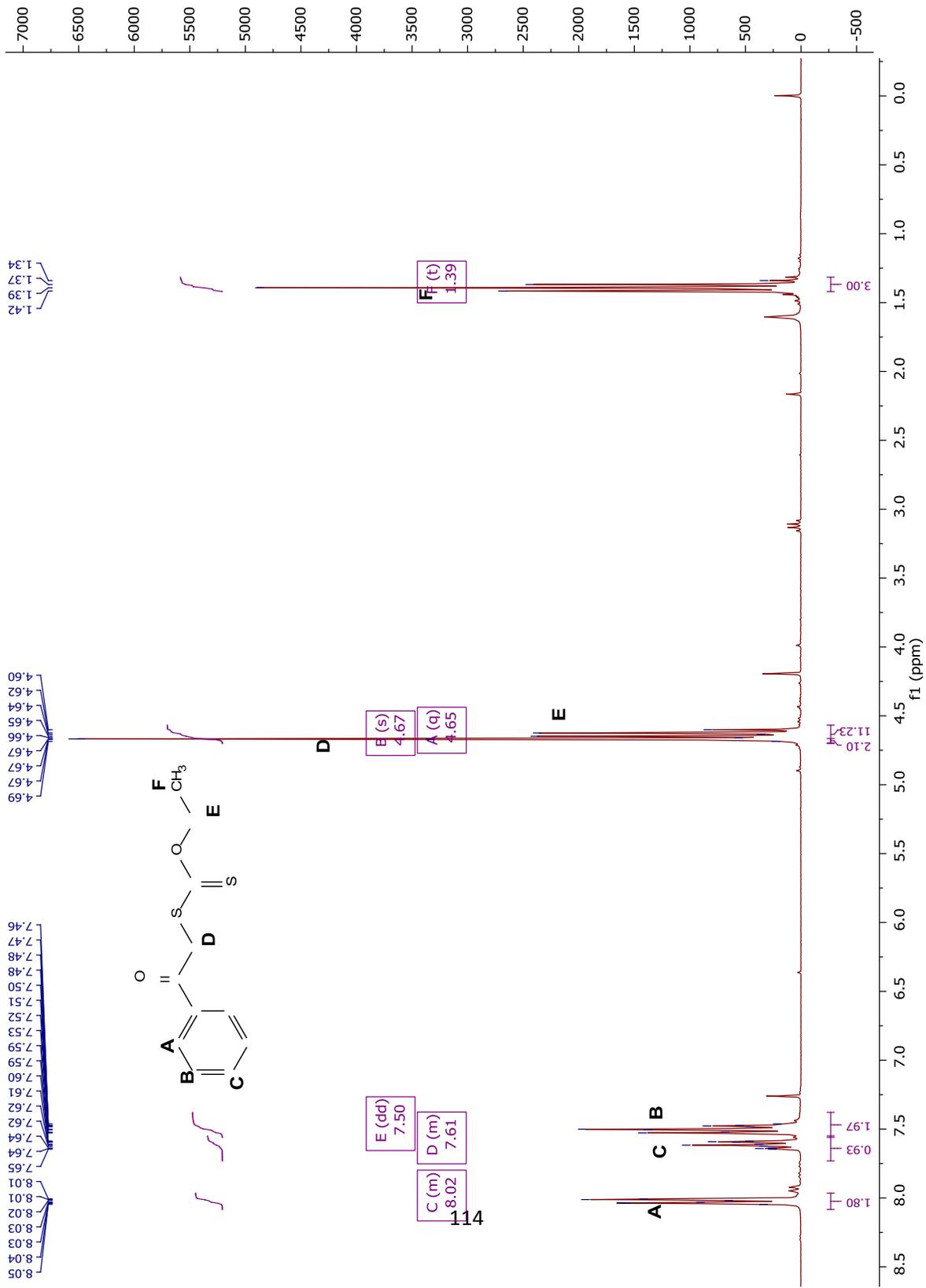


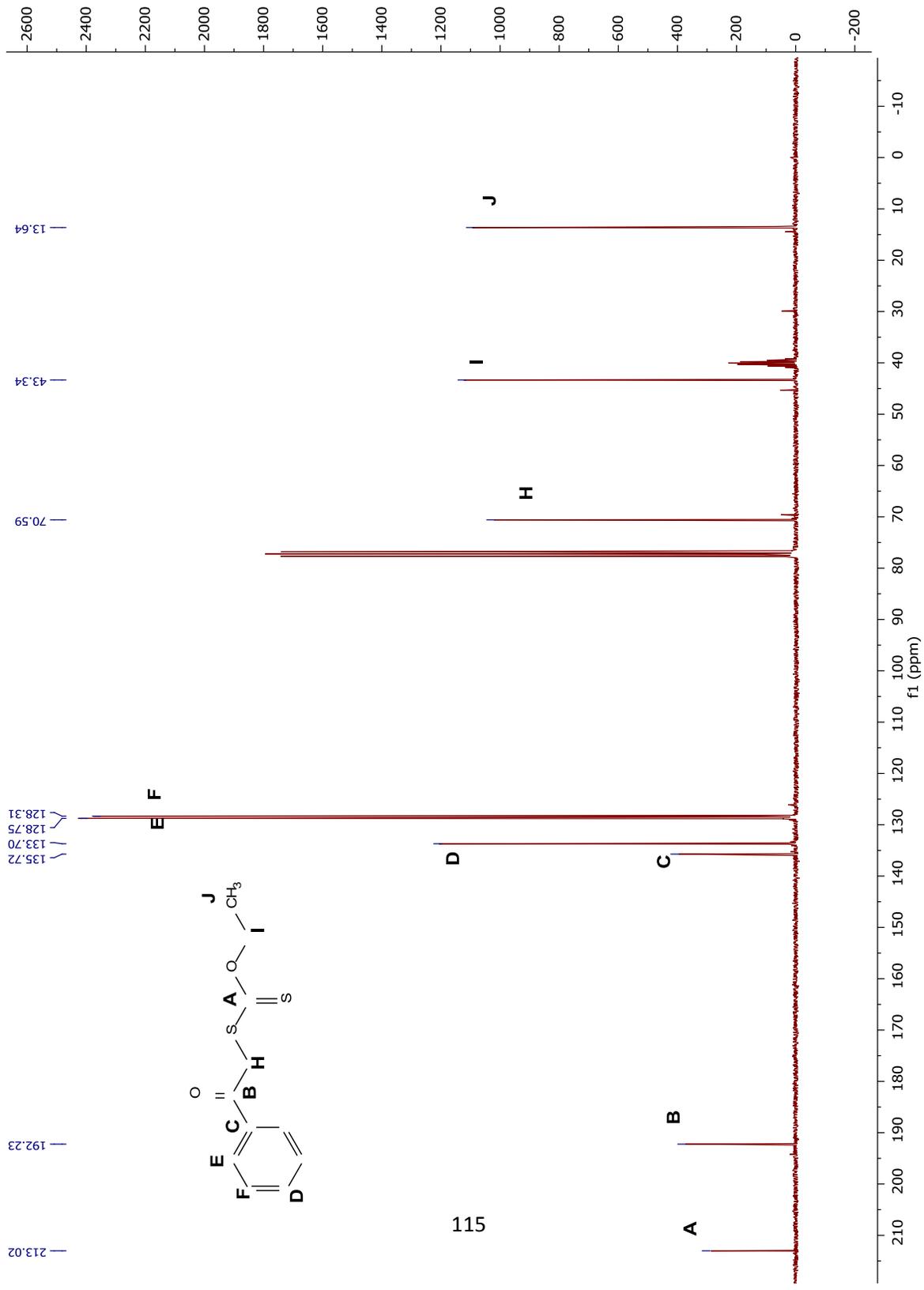


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Infrarrojo



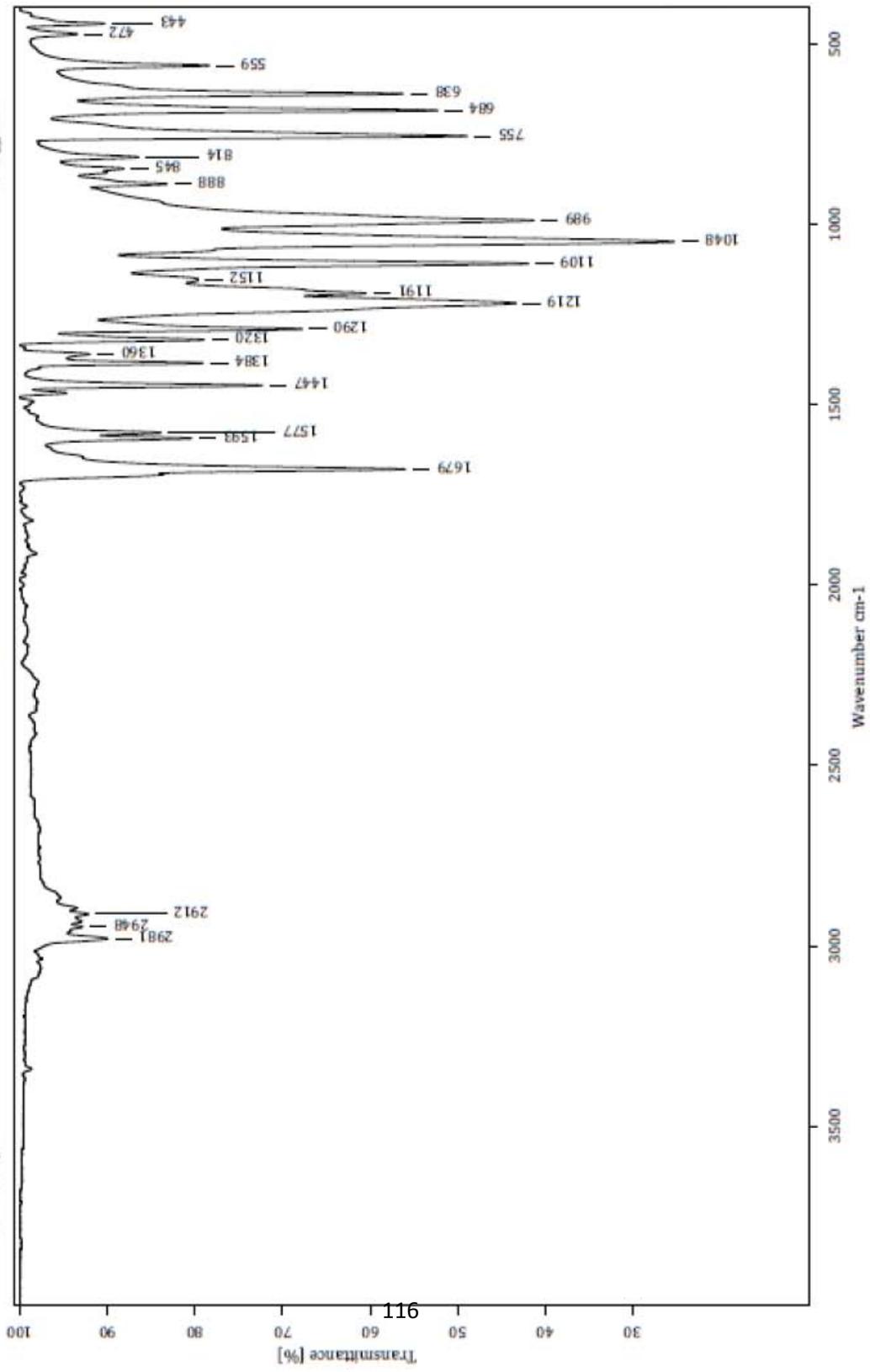


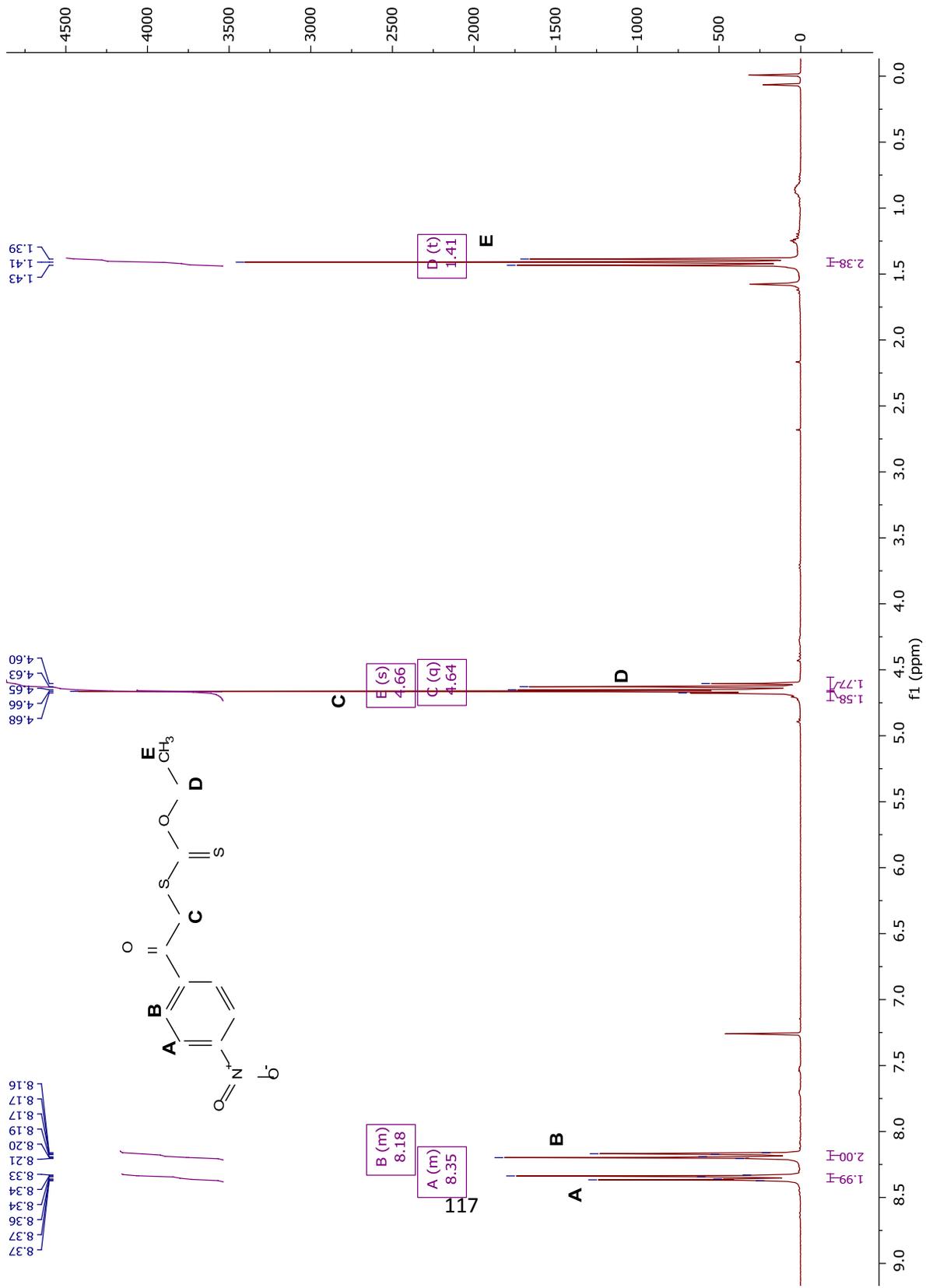


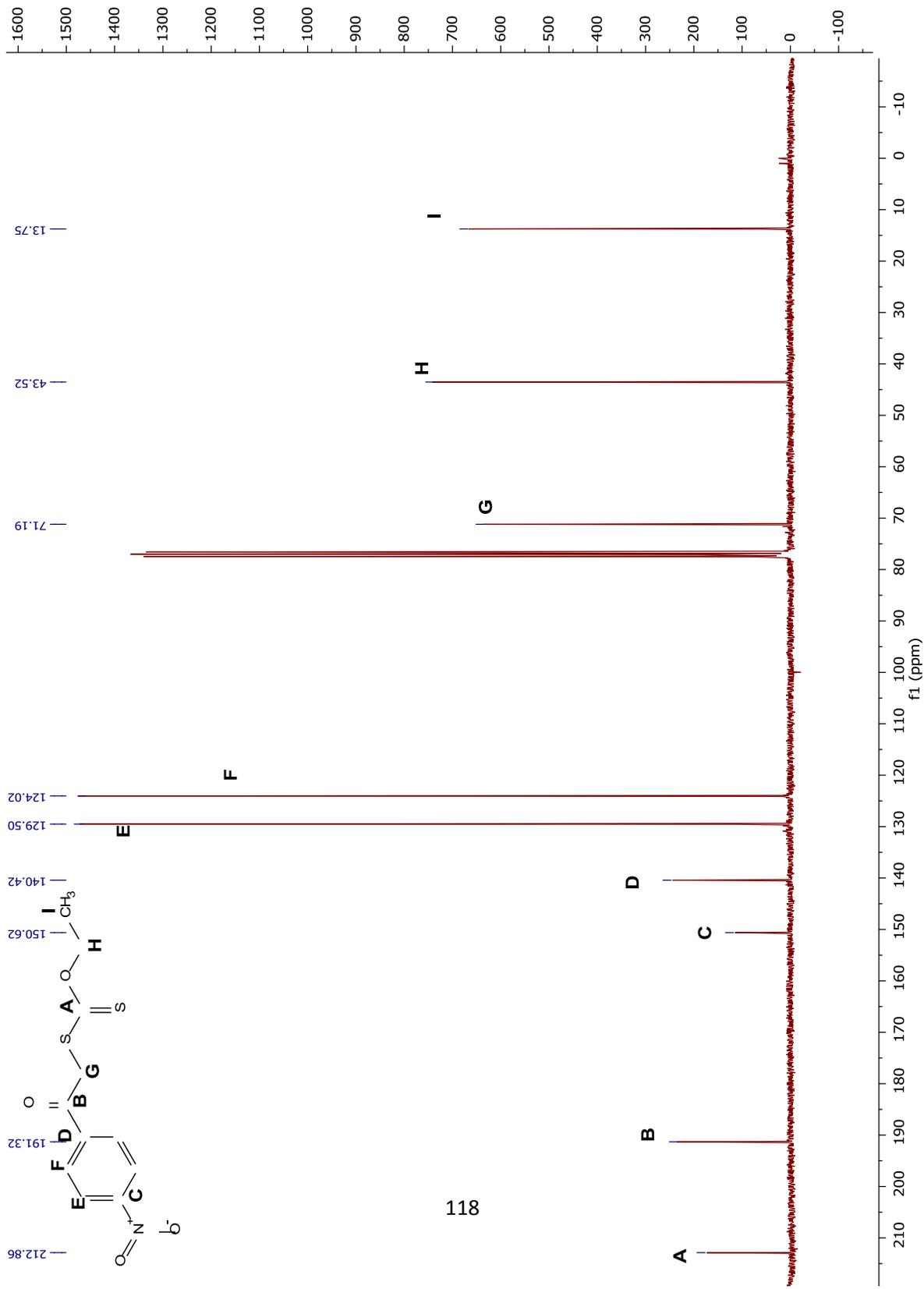


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

Laboratorio de Infrarrojo

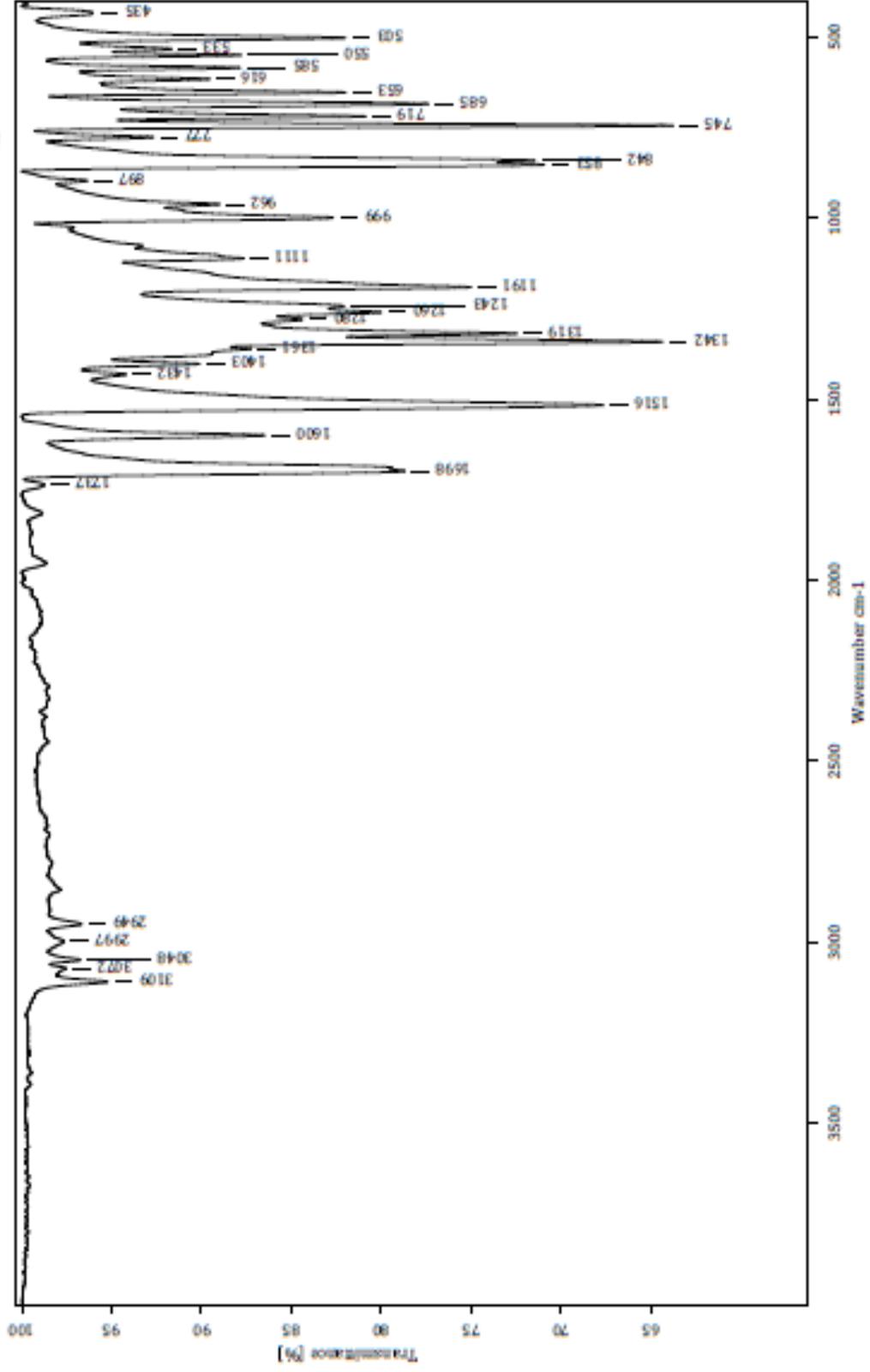


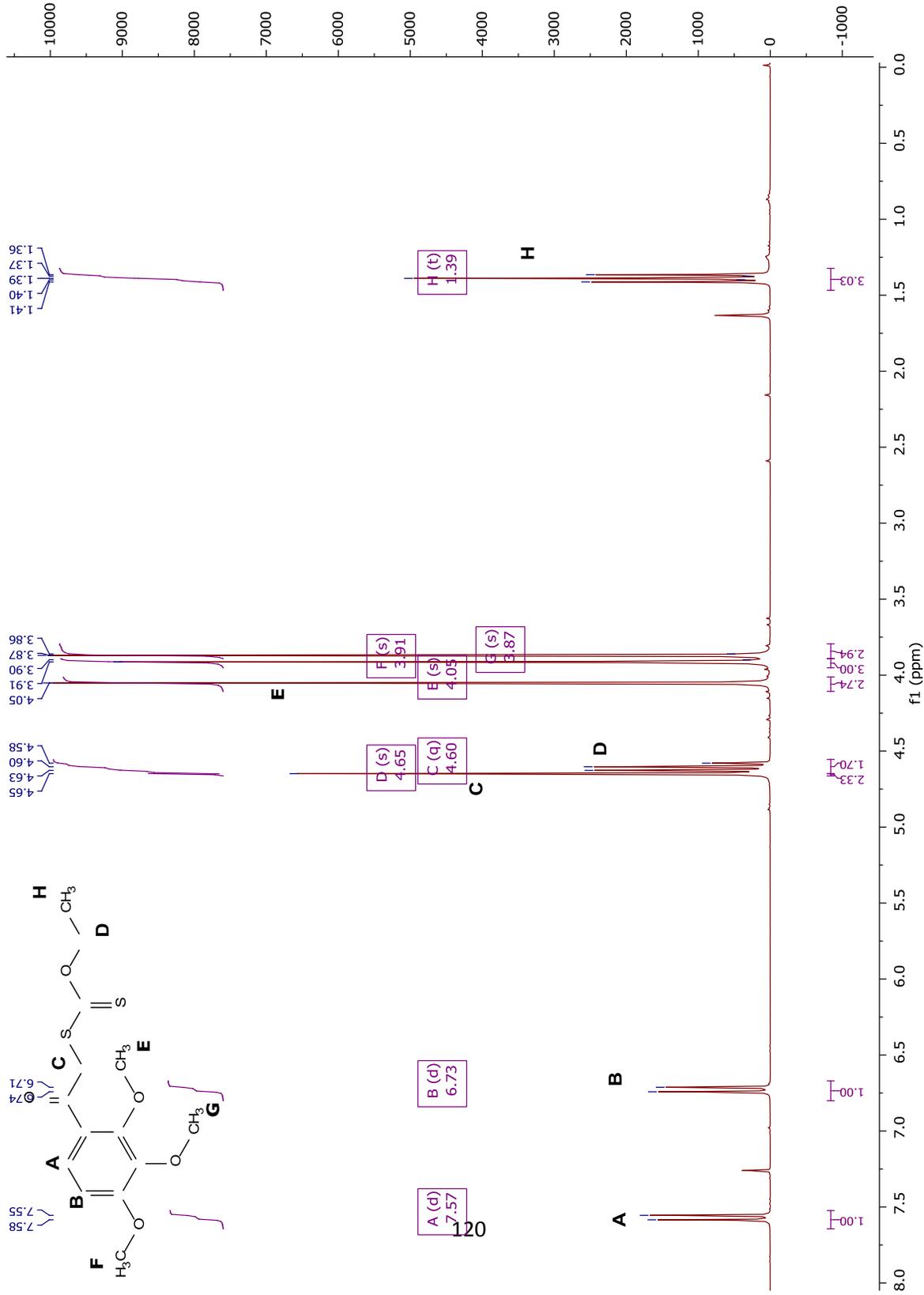


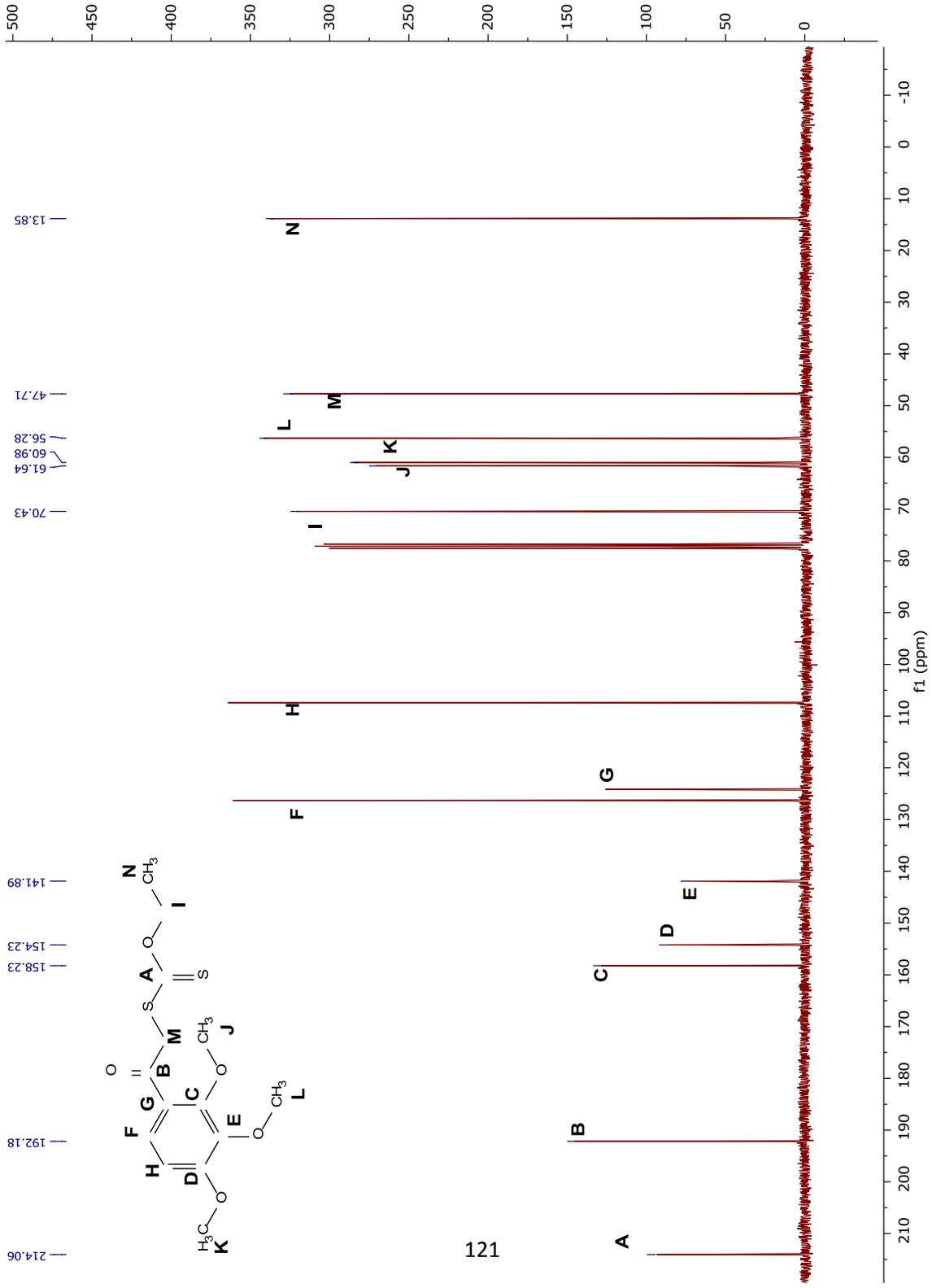




Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo



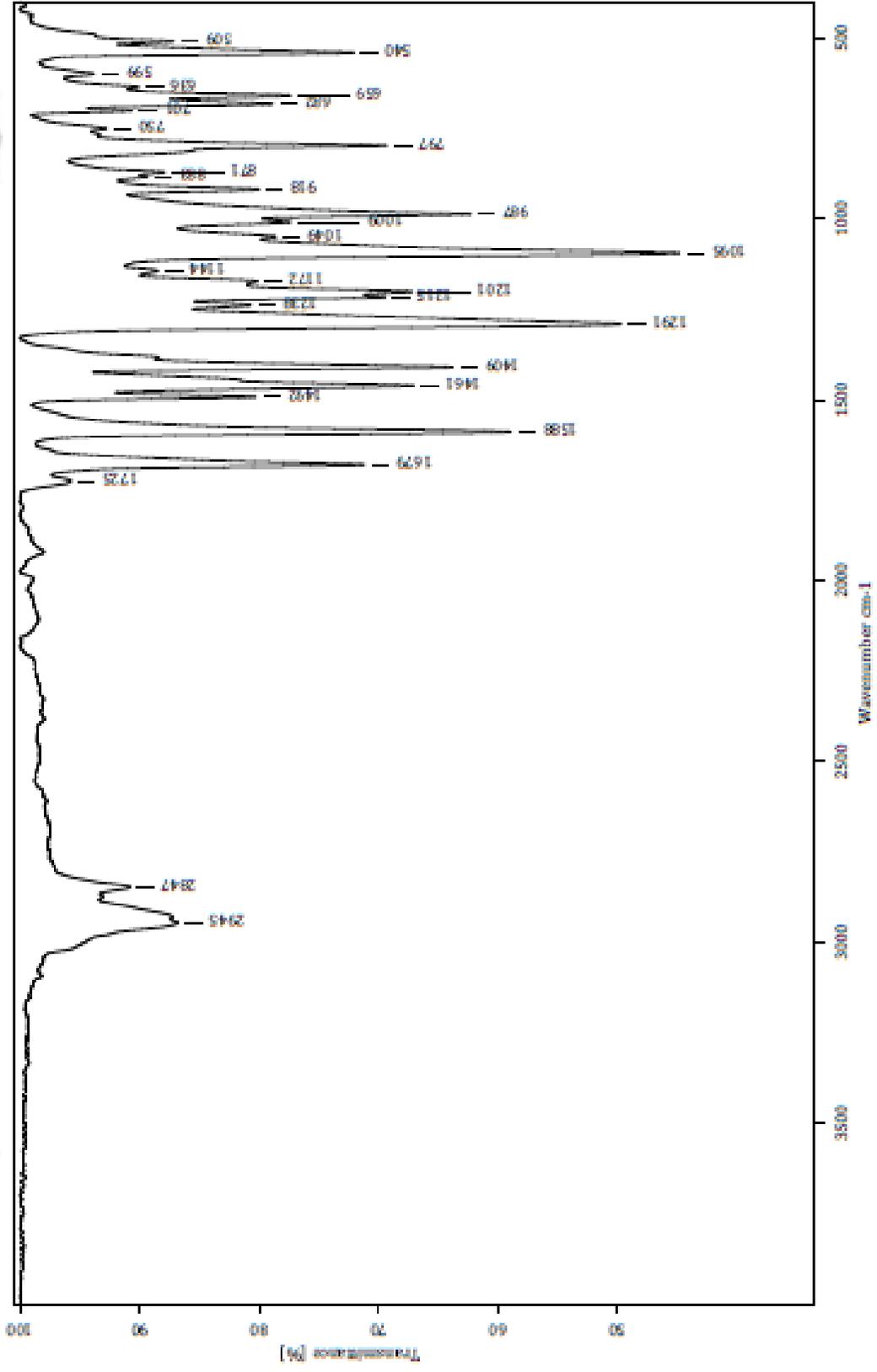


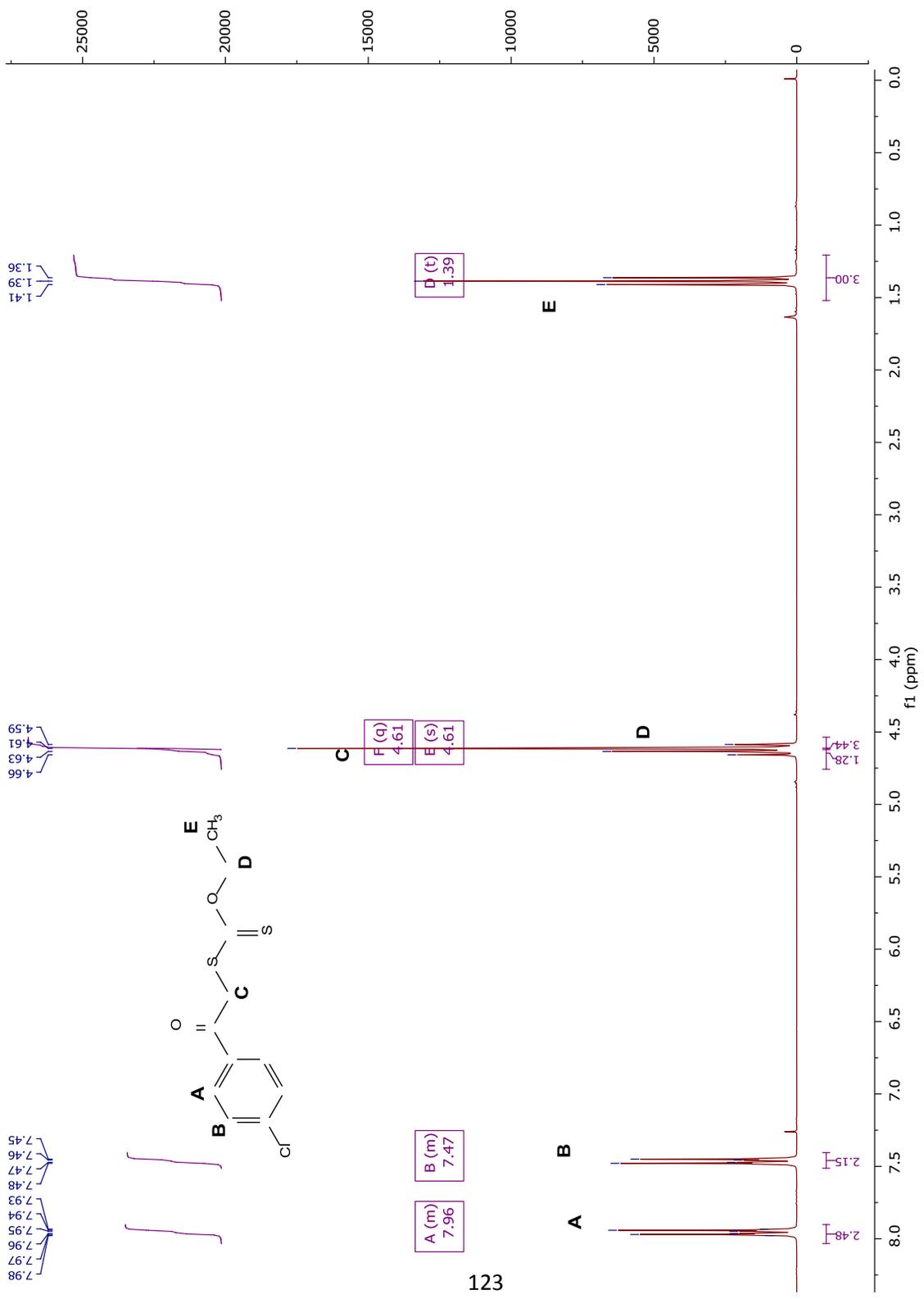


121

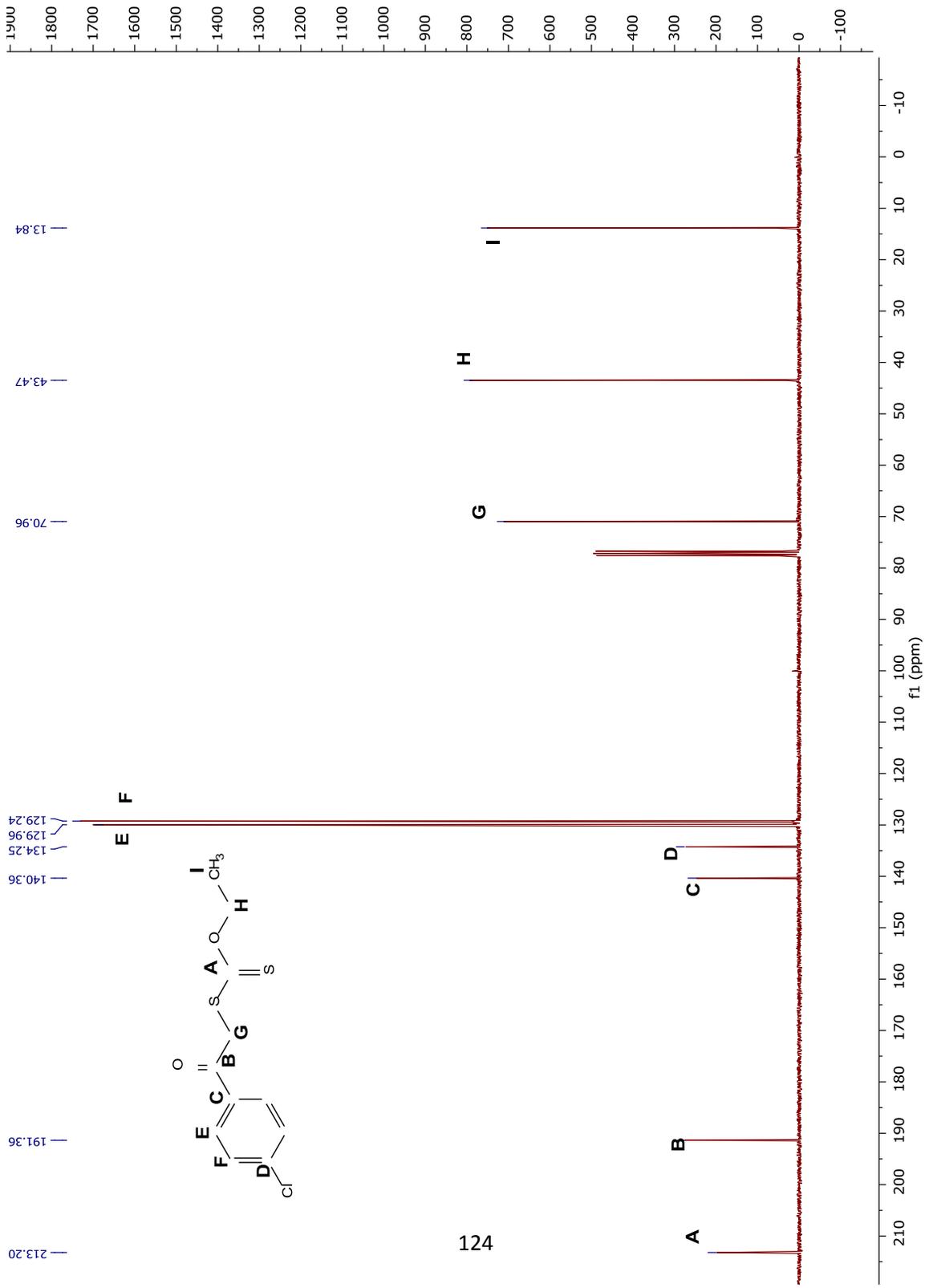


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo





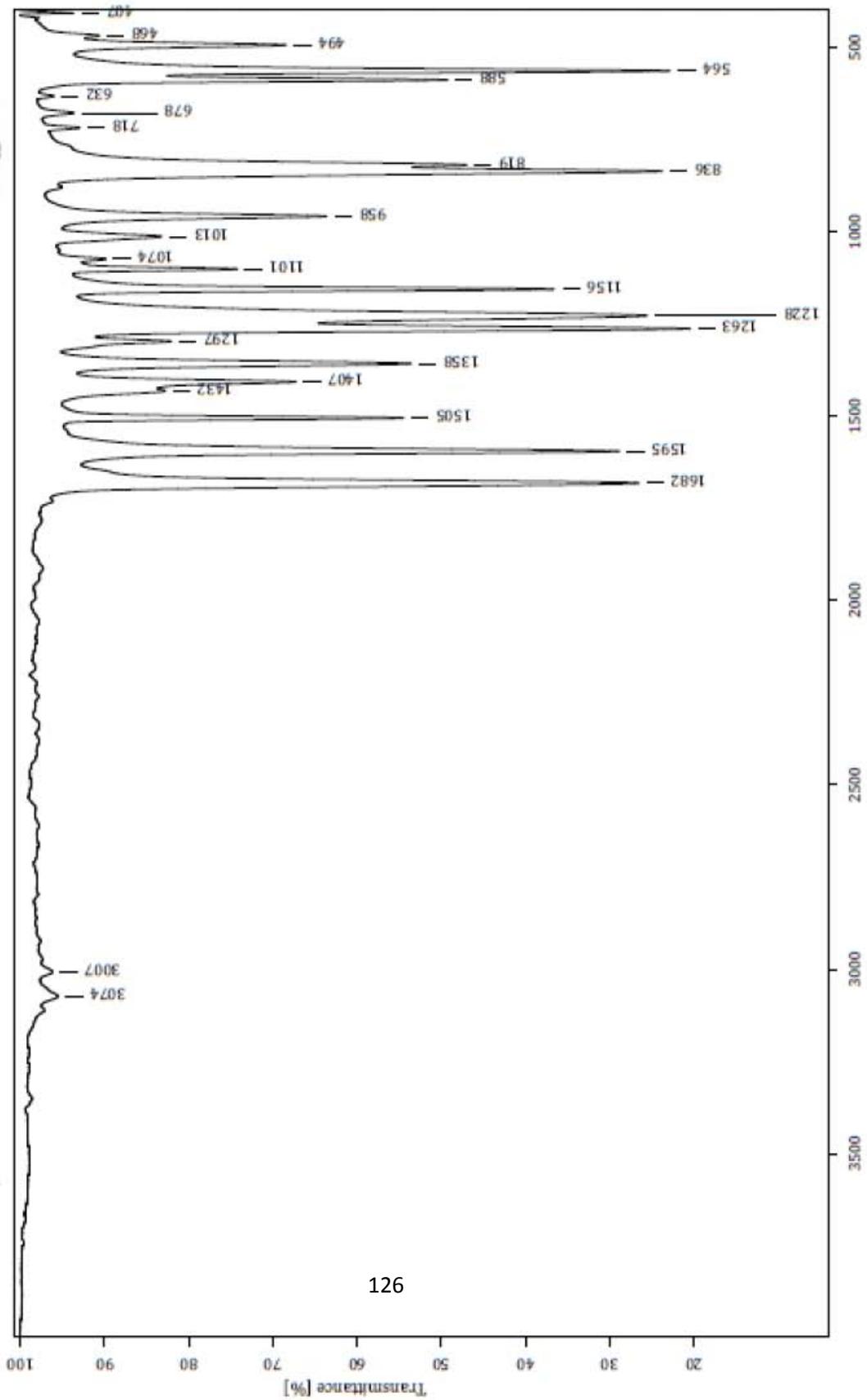
123



F

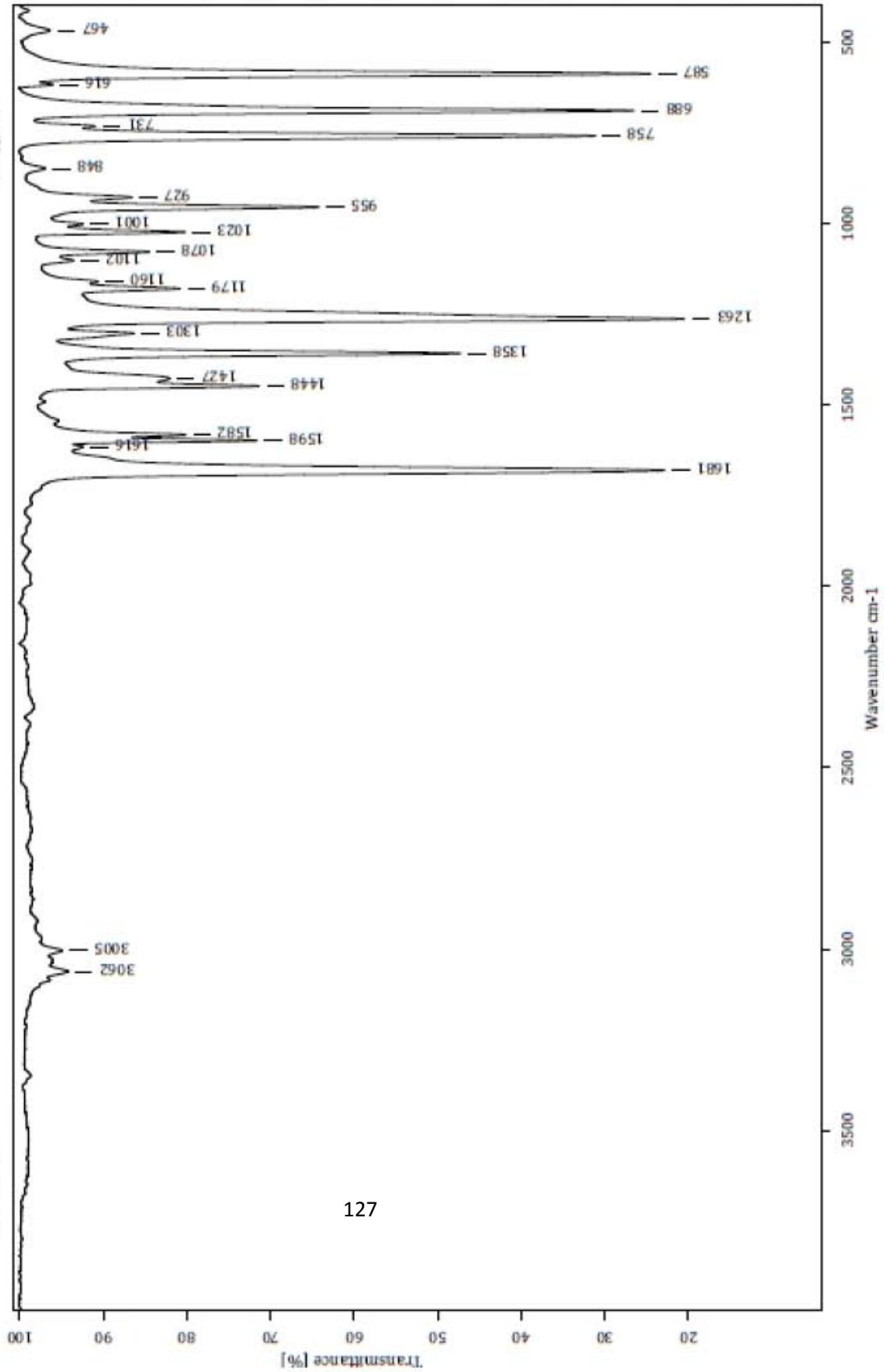


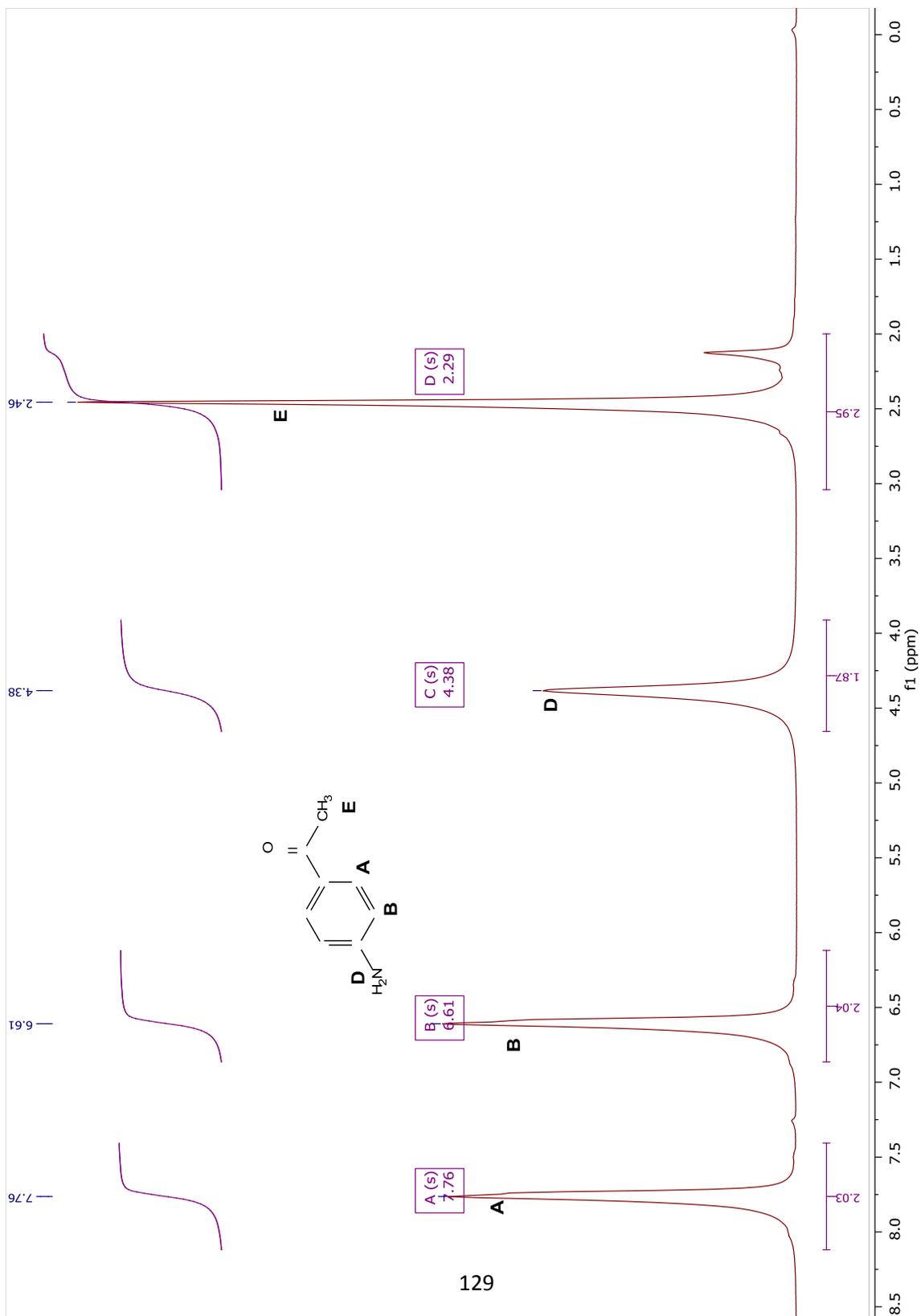
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo

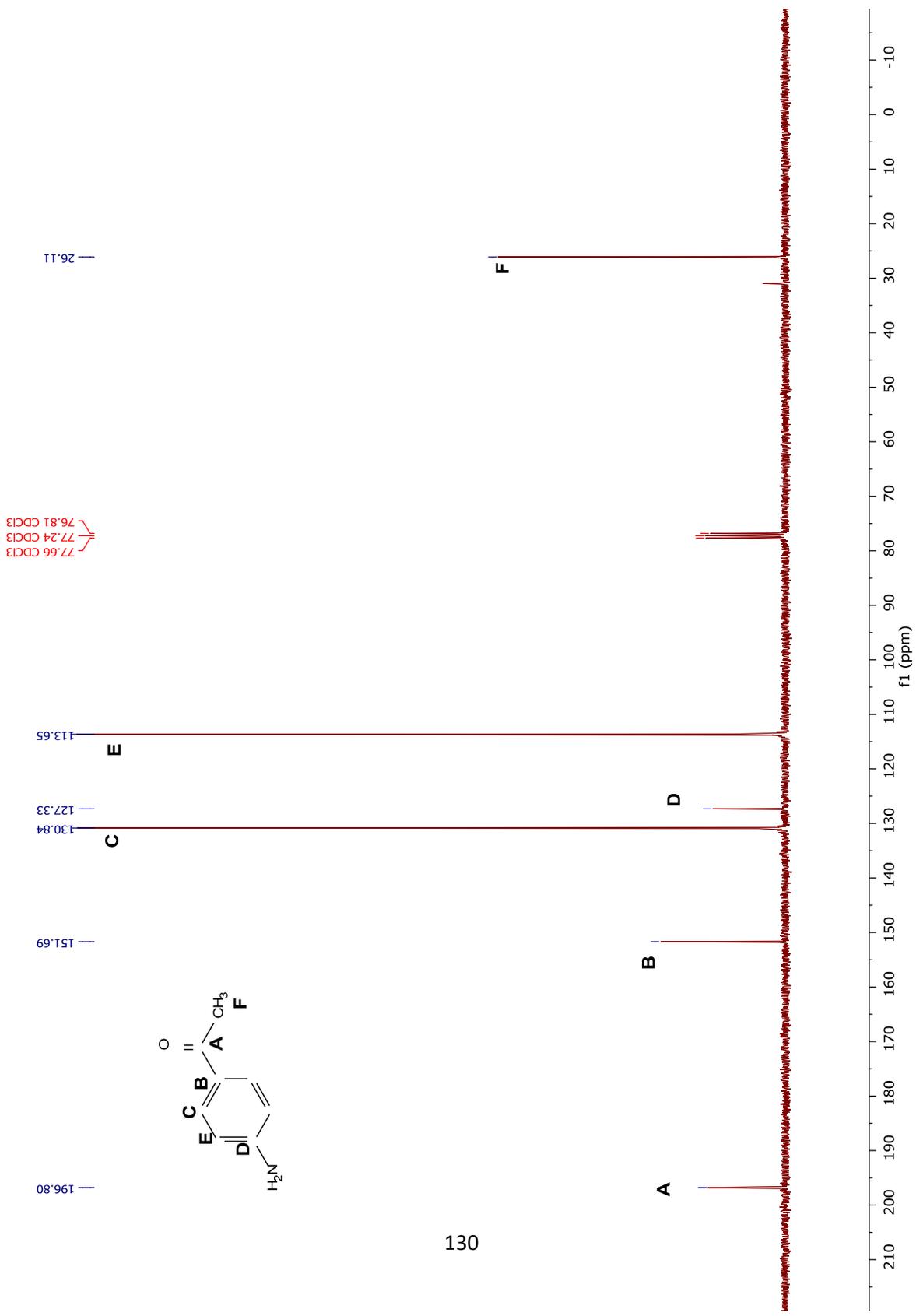


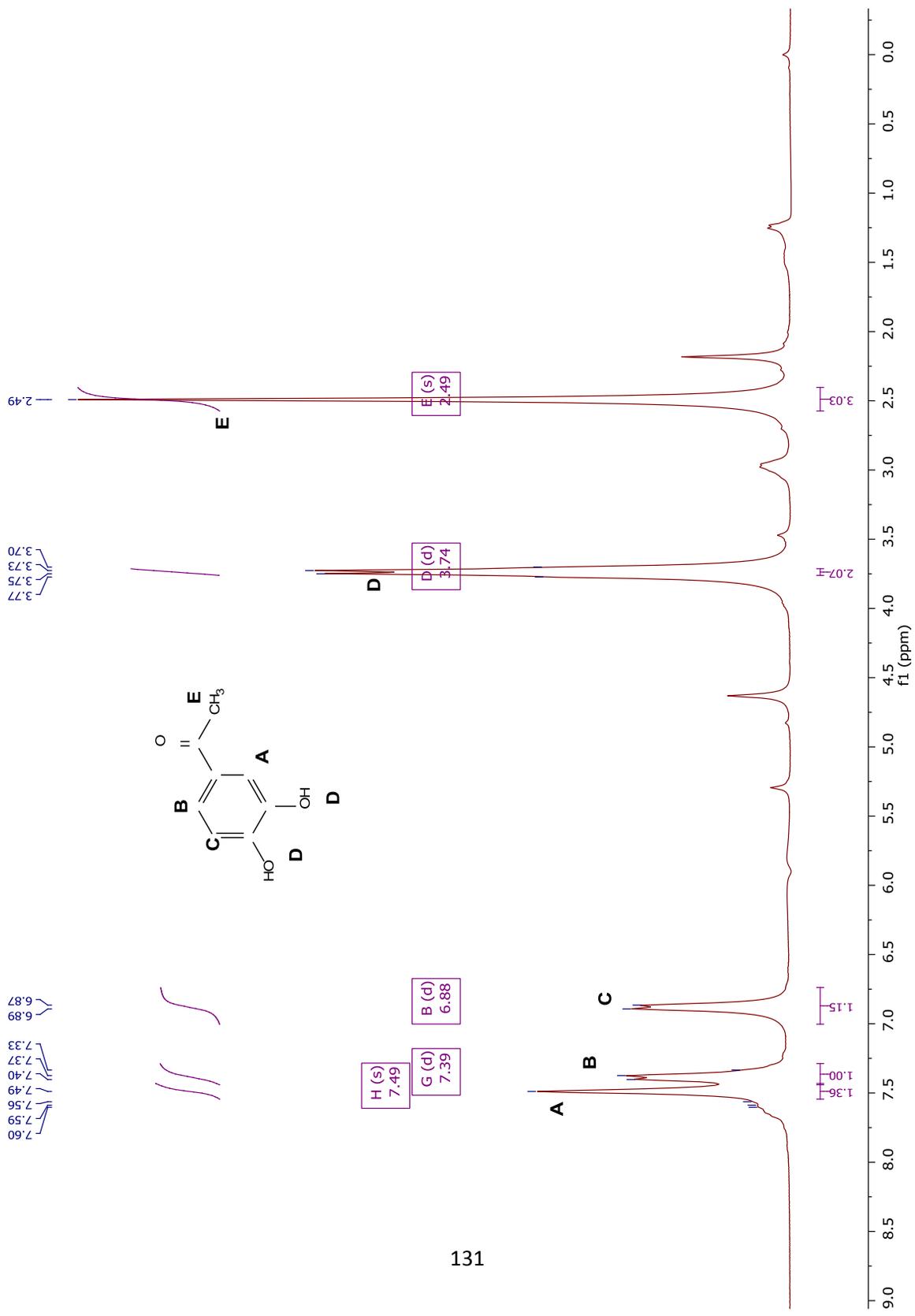


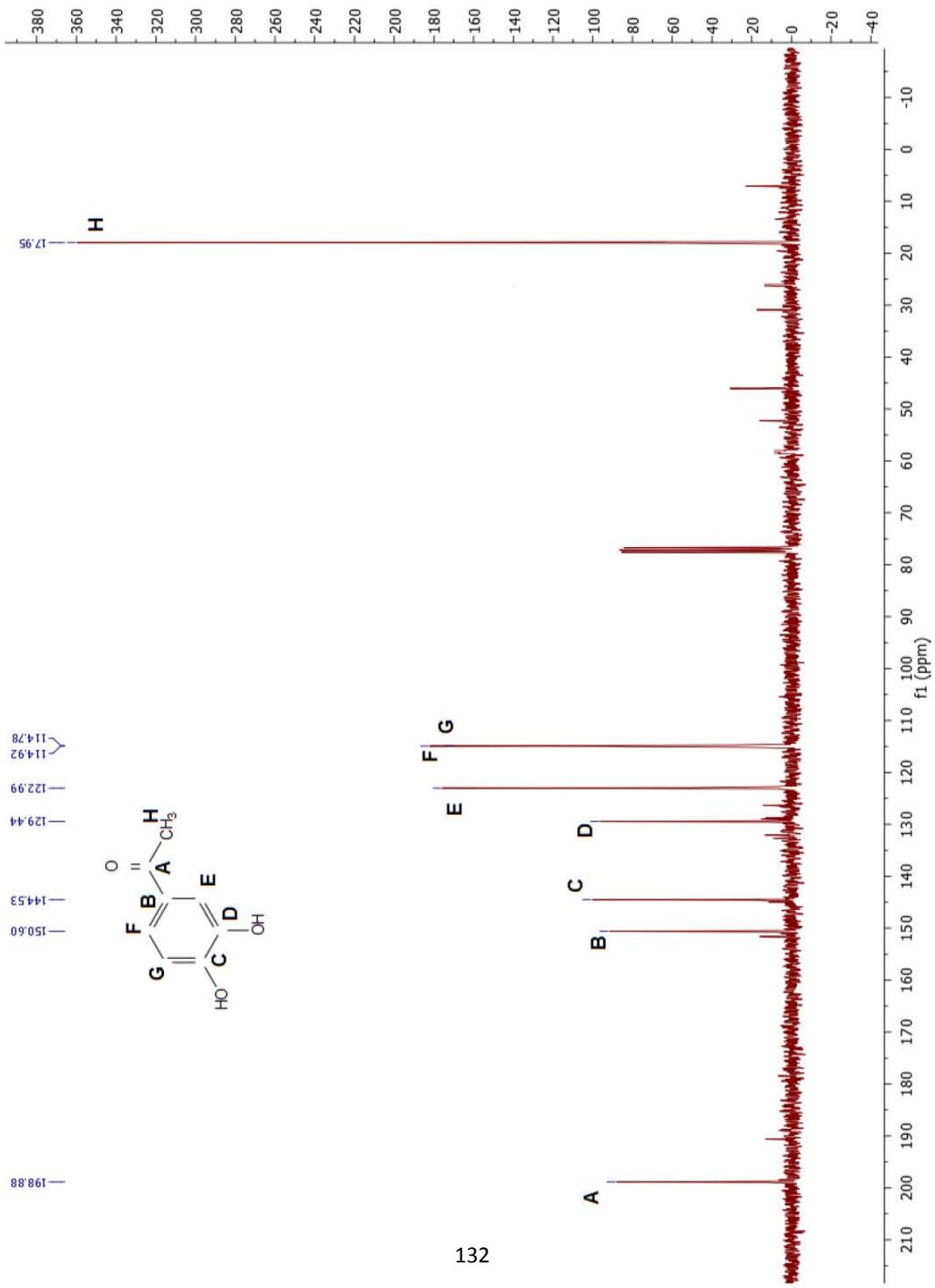
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo

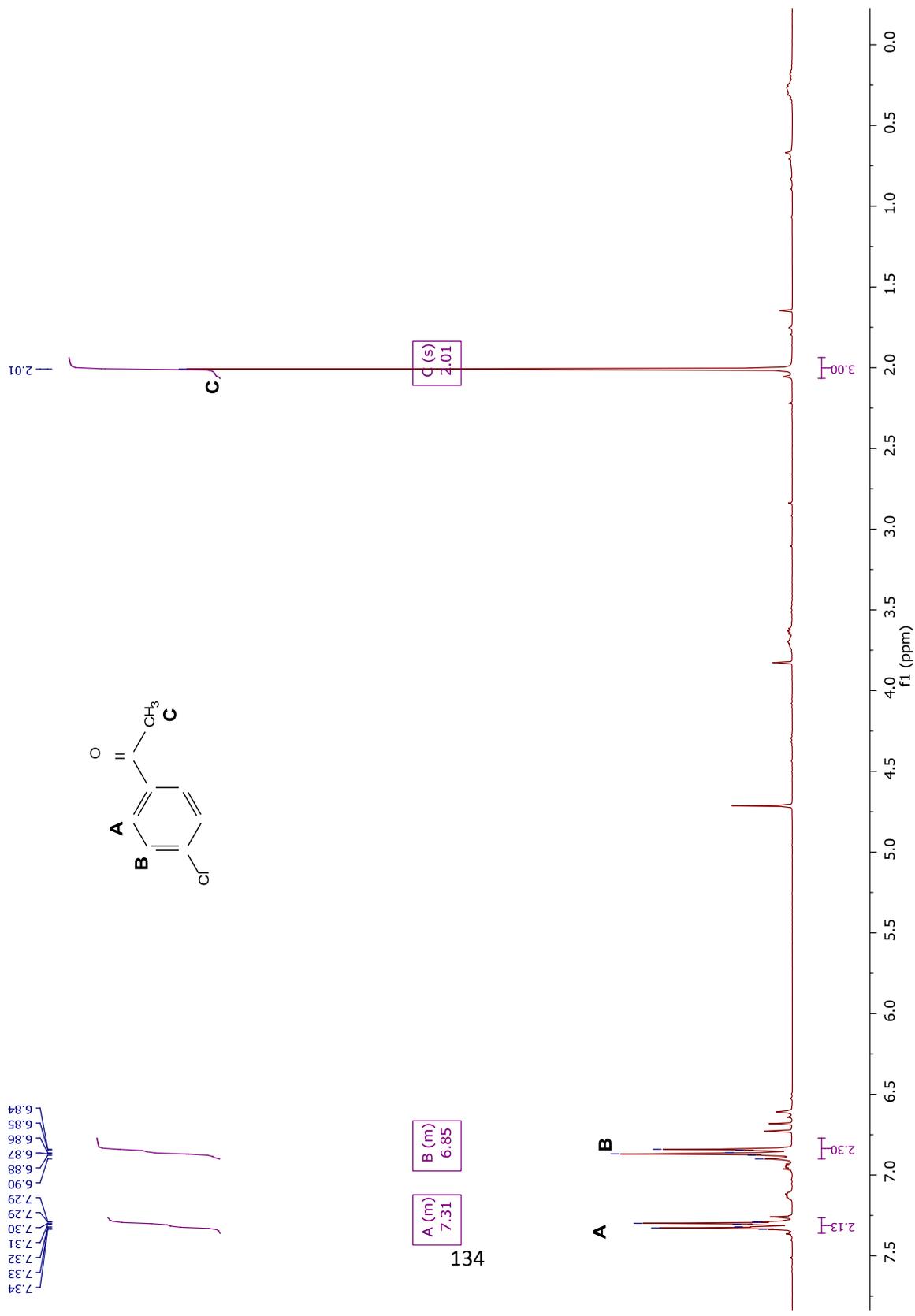










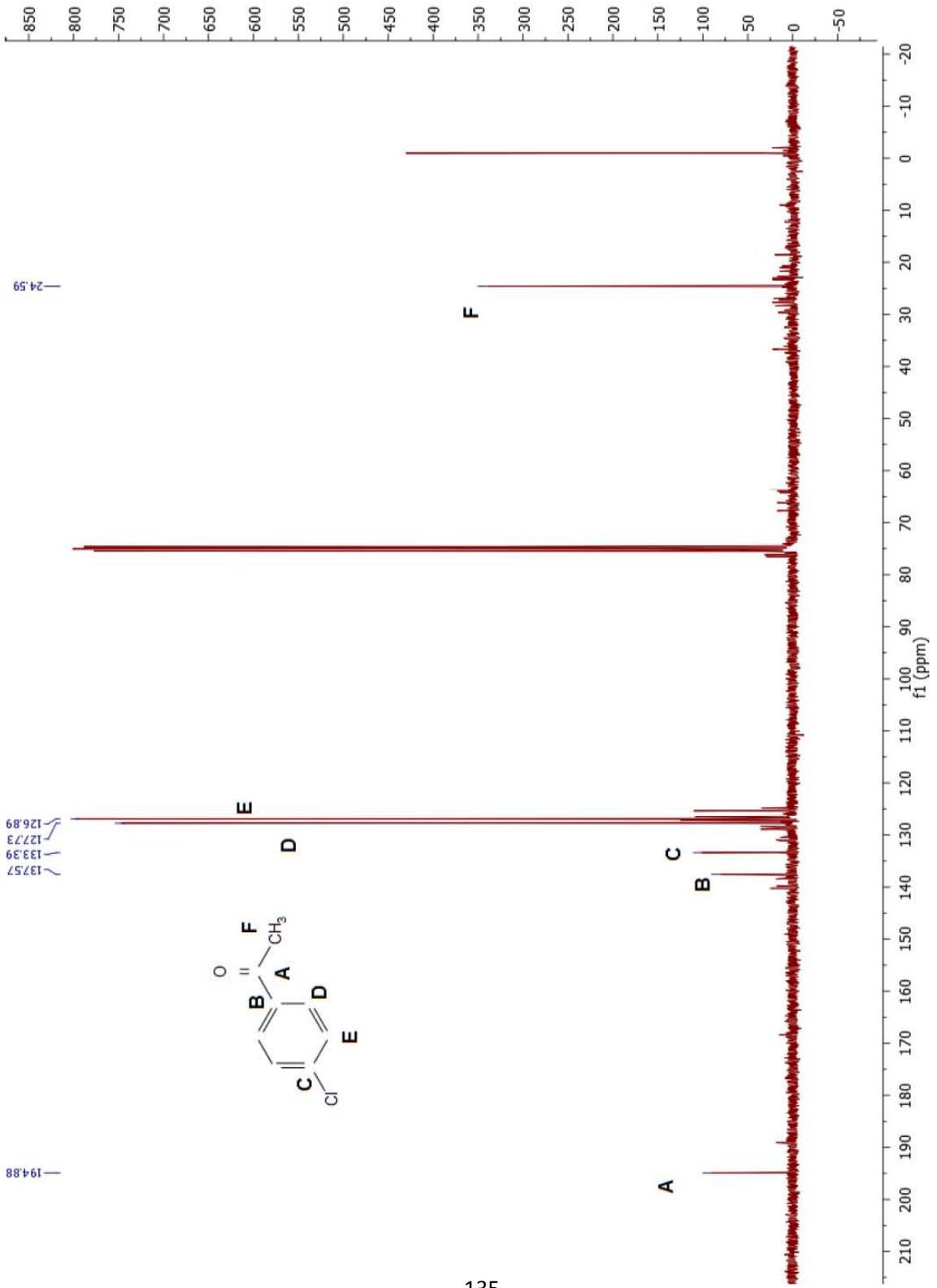


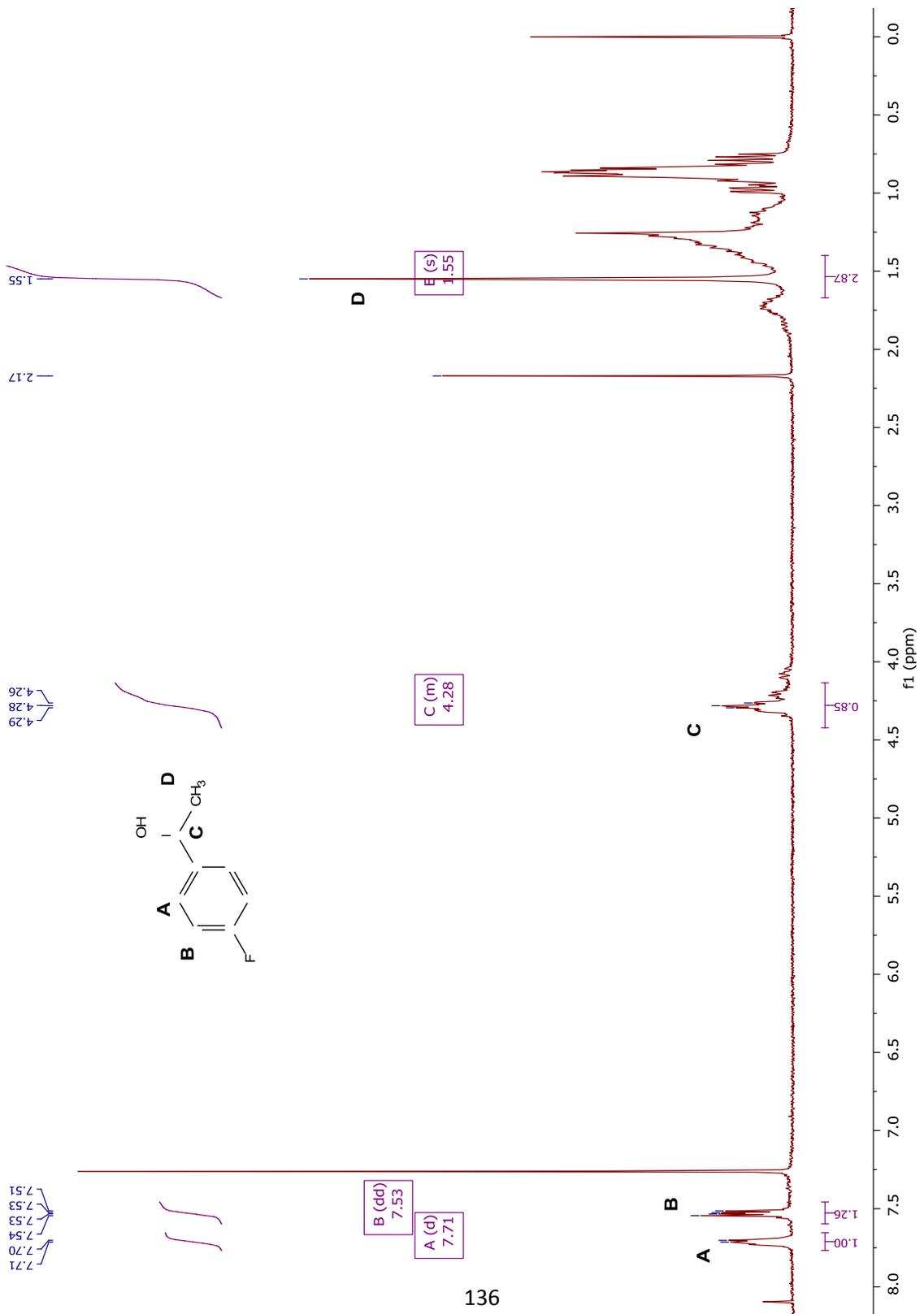
7.34
7.33
7.32
7.31
7.30
7.29
6.90
6.88
6.87
6.86
6.85
6.84

B (m)
6.85

A (m)
7.31

134





136

9.0 Anexos

9.1 Artículo publicado:

Derivado del trabajo en el laboratorio en el periodo de la realización de los estudios de maestría se desarrolló trabajo relacionado al proyecto de tesis, del cual derivó una publicación con el título: **"Electrochemical Corey–Winter reaction. Reduction of thiocarbonates in aqueous methanol media and application to the synthesis of a naturally occurring α -pyrone"** en la revista *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. *vide infra*.



Electrochemical Corey–Winter reaction. Reduction of thiocarbonates in aqueous methanol media and application to the synthesis of a naturally occurring α -pyrone

Ernesto Emmanuel López-López¹, José Alvano Pérez-Bautista²,
Fernando Sartillo-Piscil^{*2} and Bernardo A. Frontana-Uribe^{*1,3}

Letter

Open Access

Address:

¹Centro Conjunto de Investigaciones en Química Sustentable UAEMéx-UNAM, Km 14.5 Carretera Toluca Atlacomulco San Cayetano-Toluca, 50200 Estado de México, México, ²Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570 Puebla, México and ³Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito exterior, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, Mexico

Email:

Fernando Sartillo-Piscil^{*} - fernando.sartillo@correo.buap.mx;
Bernardo A. Frontana-Uribe^{*} - bafrontu@unam.mx

^{*} Corresponding author

Keywords:

Corey–Winter reaction; electrocatalysis; 6-pentyl-2H-pyran-2-ones; reduction; thiocarbonates

Beilstein J. Org. Chem. **2018**, *14*, 547–552.

doi:10.3762/bjoc.14.41

Received: 27 November 2017

Accepted: 16 February 2018

Published: 02 March 2018

This article is part of the Thematic Series "Electrosynthesis II".

Guest Editor: S. R. Waldvogel

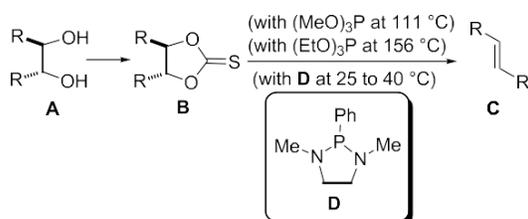
© 2018 López-López et al.; licensee Beilstein-Institut.

License and terms: see end of document.

Abstract

An electrochemical version of the Corey–Winter reaction was developed giving excellent results in aqueous methanol media (MeOH/H₂O (80:20) with AcOH/AcONa buffer 0.5 M as supporting electrolyte), using a reticulated vitreous carbon as cathode in a divided cell. The electrochemical version is much more environmentally friendly than the classical reaction, where a large excess of trialkyl phosphite as reducing agent and high temperatures are required. Thus, cathodic reduction at room temperature of two cyclic thiocarbonates (–1.2 to –1.4 V vs Ag/AgCl) afforded the corresponding alkenes, *trans*-6-(pent-1-enyl)- α -pyrone and *trans*-6-(pent-1,4-dienyl)- α -pyrone, which are naturally occurring metabolites isolated from *Trichoderma viride* and *Penicillium*, in high chemical yield and with excellent stereo selectivity.

and dangerous phosphorylated reductive reagents (e.g., trimethylphosphite employed as both reagent and solvent in the reaction) and the necessity of high temperatures, makes this synthetic protocol inappropriate for the stereospecific preparation of olefins in large scale [3]. Furthermore, the introduction of 1,3-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-diazaphospholidine (**D**, Corey–Hopkins reagent) as the reductive reagent, has resulted in the development of a milder Corey–Winter protocol, which can be now carried out near to room temperature (Scheme 1) [4]. Despite this advantage, the low availability and high cost of this reagent [5] makes this reaction difficult to be used in industry.



Scheme 1: The Corey–Winter reaction in general.

Previously, starting from the versatile chiron 7,3-lactone-xylofuranose (**7,3-LXF**) [6], the first non-biological synthesis of chiral 6-pentyl-2*H*-pyran-2-ones **1–3** was reported by our research group [7]. These molecules proved to be enantiomers of metabolites isolated from *Trichoderma spp* and *Penicillium isolates*. Unfortunately, our efforts for obtaining the natural metabolite *trans*-6-(pent-1-enyl)- α -pyrone (**5**) (isolable from *Trichoderma viride* [8]) via a Corey–Winter reaction with the cyclic thiocarbonate **4** were unsuccessful (Scheme 2).

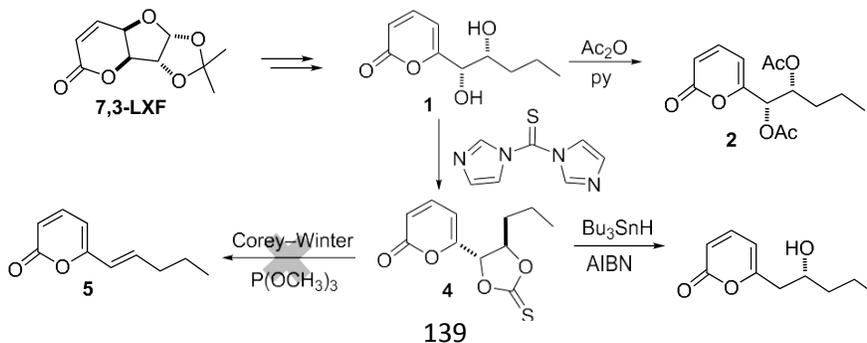
Electrochemical reactions are very useful in organic synthesis [9–14]. They possess unique features including the ability to

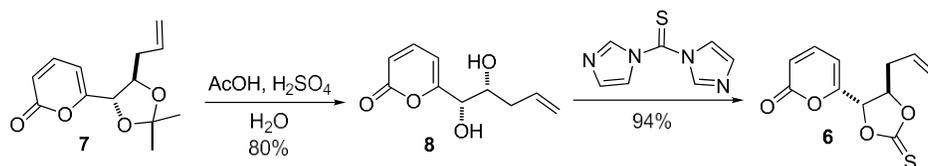
control the redox power [15], the substitution of large scale toxic or dangerous conventional redox reagents by sustainable and inexpensive electrical current [16–19], the ease with which umpolung reactivity is achieved [20–22], the access to unstable intermediates of great utility in organic synthesis [23–25], and in most of the cases, the use of mild reaction conditions. Importantly, they also represent a useful way to fulfilling important aspects of the green chemistry [26–28], making the synthetic pathways safer and more economical. Therefore, electrochemical reactions can be advantageous not only for solving synthetic problems where a redox step fails with a classical redox reagent, but also because the use of toxic-dangerous reagents is avoided [15,29,30]. Thus, a combination of the classical chemical approach with the electrochemical in a synthetic route can result in an improved final yield diminishing chemical waste [15,31].

Having in mind that the Corey–Winter reaction is in fact a reductive chemical process between the thiocarbonate moiety and the phosphorylated reagent, which oxidize P(III) to P(V), we anticipated that a cathodic reduction process applied to the same cyclic thiocarbonate **4** would provide the desired target molecule **5**. In this letter we report the electrochemical behavior of thiocarbonates **4** and **6** in aqueous methanol MeOH/H₂O (80:20) with 0.5 M AcOH/AcONa buffer as supporting electrolyte, as well as the results of several reductive electrolysis performed under green chemistry conditions.

Cyclic thiocarbonate **6** was prepared in two steps from pyrone dioxolane **7** [7]. Acid hydrolysis of **7** to 1,2-diol **8** followed by the reaction with 1,1'-thiocarbonyldiimidazole afforded thiocarbonate precursor **6** in high overall yield (Scheme 3). Compounds **6** and **8** were prepared in a similar manner as described in reference [7].

With thiocarbonates **4** and **6** in our hands, their electrochemical behavior was studied in the MeOH/H₂O media previously de-





Scheme 3: Preparation of thiocarbonate precursor **6** from pyrone dioxolane **7**.

scribed (Figure 1). This mixture of solvents has been used for the electrochemical preparation of anilines, hydroxylamines and nitroso compounds via the reduction of aromatic nitro derivatives [32,33], showing a convenient electrochemical window with graphitic electrodes (-1.75 to 1.25 V vs Ag/AgCl) and giving good environmental compatibility. Cyclic voltammetry of thiocarbonates **4** and **6** using a vitreous carbon electrode, showed two irreversible reduction peaks located at -1.18 and -1.6 V, respectively (Figure 1), indicating the possibility of reducing these compounds in two electrochemical steps under the selected conditions.

In order to determine which functional group is reduced, an electrolysis using 0.25 mmol of compound **4** was carried out under controlled potential after the first reduction peak ob-

served in cyclic voltammetry (-1.45 V vs Ag/AgCl) in a divided (sintered glass) H-type cell fitted with a reticulated vitreous carbon cathode and a stainless steel anode (see Supporting Information File 1 for details). When 2.2 F/mol were consumed (ca. 1.5 h), TLC control of the electrolytic solution showed the total consumption of the starting material and the appearance of a less polar compound without other secondary compounds.

After reaction work-up, ^1H and ^{13}C NMR spectra of the extracted product were in full agreement with compound **5**, which was previously isolated from *Trichoderma viride* [8]. This fact let us to conclude that the thiocarbonate group was reduced selectively to the *trans*-alkene in a Corey–Winter-type reaction [2,3] giving the targeted structure **5** in 95% isolated yield (Scheme 4, Table 1, entry 1). The reaction occurred stereoselec-

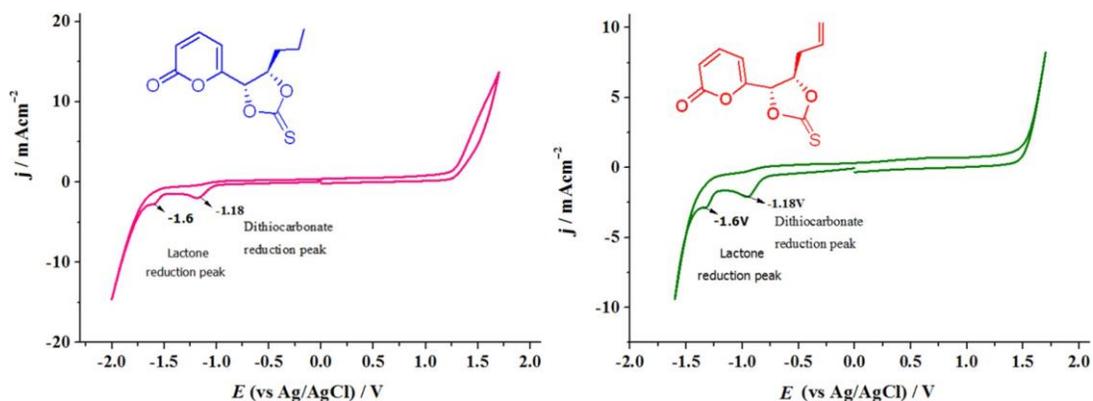
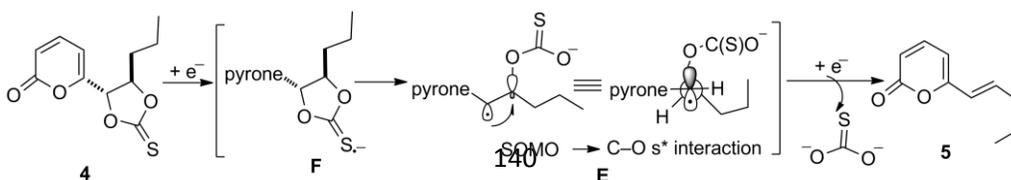
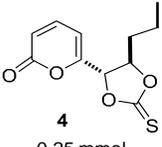
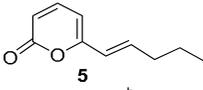
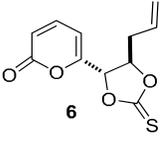
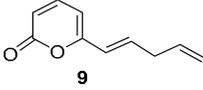


Figure 1: Cyclic voltammetry of thiocarbonates **4** (left) and **6** (right); $c = 1 \times 10^{-3}$ M, N_2 bubbling 5 min, WE = vitreous carbon, CE = Pt wire, RE = Ag/AgCl in MeO/H $_2$ O (80:20) in AcOH/AcONa buffer 0.5 M media.



Scheme 4: Putative reaction mechanism of the electrochemical Corey–Winter reaction.

Table 1: Electroreduction of thiocarbonates 4 and 6 in MeO/H ₂ O 80:20 with AcOH/AcONa buffer 0.5 M as electrolytic media. ^a			
entry	thiocarbonate	conditions	product and yield %
1	 4 0.25 mmol	potentiostatic electrolysis -1.45 V vs Ag/AgCl, 2.2 F/mol RVC cathode, 1,5 h	 5 95–97 ^b current efficiency: 90%
2	0.25 mmol	potentiostatic electrolysis -1.45 V vs Ag/AgCl, 2.2 F/mol graphite plate cathode, 1,5 h	80 current efficiency: 90%
3	0.25 mmol	galvanostatic electrolysis $I = 15\text{--}25 \text{ mA}^c$ $j = 7.5\text{--}12.5 \text{ mA/cm}^2^d$ 2.5 F/mol, RVC cathode	95 current efficiency: 80%
4	 6 0.25 mmol	potentiostatic electrolysis -1.2 V vs Ag/AgCl, 2.2 F/mol RVC cathode, 1,5 h	 9 94–97 ^b current efficiency: 90%
5	0.25 mmol	galvanostatic electrolysis $I = 15\text{--}25 \text{ mA}^c$ $j = 7.5\text{--}12.5 \text{ mA/cm}^2^d$ 2.5 F/mol, RVC cathode	93 current efficiency: 80%

^aAll the experiments were carried out with stainless steel as anode. The potentiostatic and galvanostatic experiments were carried out in a H-cell divided cell with 25 mL of electrolytic media per compartment. ^bTwo reactions under the same conditions were carried out. ^cLowest and highest current used for an efficient reaction; when the lowest is used the reaction takes 1 h to consume the starting material and with the highest 30 min are required. ^dA geometrical area of 2 cm² was used to calculate j ; see Supporting Information File 1 for calculation details.

tively with no trace of *cis*-alkene isomer. The use of graphite electrodes instead of the reticulated vitreous carbon eroded the chemical yield to 80% (Table 1, entry 2). Cyclic voltammetry analysis of **4** showed a second reduction peak at -1.6 V (Figure 1), a value that agrees with that for reduction of the α,β -unsaturated ester functionality [34], which was not reduced under the reaction conditions.

The high stereospecificity of this electrochemical Corey–Winter-type reaction might be explained in terms of the stabilizing β -oxygen effect [35,36] of the radical intermediate

E. This stereoelectronic interaction, which refers to the beneficial effect of β -oxygen substituents in radical deoxygenation [37], is dramatically favoured when the radical precursor group (or atom) is oriented antiperiplanar to the C–O bond via orbital interaction between the SOMO with the C–O σ^* orbital [35]. Therefore, stabilization of intermediate **E**, which is formed by β -fragmentation of radical anion **F**, is maximum when is locked in an antiperiplanar conformation (Scheme 4). Therefore, this electrochemical reaction represents a promising way to produce *trans*-olefins from their respective thiocarbonates, overcoming thus the toxicity and safety issues of the classical Corey–Winter reaction.

When potential-controlled electrolysis (PCE) is used a particular functional group in a molecule, in this case the thiocarbonate vs the α,β -unsaturated ester, can be selectively reduced. Under PCE feasibility and affordability of the reaction are limited by the potentiostat, because this device is rarely available in an organic chemistry laboratory and it can be expensive to acquire it. In the other hand, current controlled electrolysis (CCE), where the electrode potential control is made indirectly by the experimental conditions, requires an ordinary and easy available direct current power source, therefore, reduction of compound **4** was attempted under CCE conditions. After a series of experiments, compound **5** was satisfactorily obtained using 25 mA ($j = 12.5 \text{ mA/cm}^2$) with 95% yield using reticulated vitreous carbon in 30 min reaction in the aqueous methanol medium (Table 1, entry 3). The current efficiency decreases a little (80%) but remains in acceptable values for an attractive electrochemical reaction. This is due to the lack of potential control and when the concentration of the starting material decreases the electrode potential shifts to more negative values. The same potential controlled electrolysis protocol used for **4** was applied to the alkene thiocarbonate derivative **6**, but reducing it at -1.2 V vs Ag/AgCl, and likewise, quantitative chemical yield of the corresponding *E*-alkene **9** was obtained

(Table 1, entry 4). Also, the CCE of **6**, using the same current density previously optimized for compound **4**, gave **9** as the sole product in high yield (Table 1, entry 5). The reaction proceeds also with 15 mA ($j = 7.5 \text{ mA/cm}^2$); however, the electrolysis occurs slowly (1 h), whereas at 25 mA ($j = 12.5 \text{ mA/cm}^2$) the reaction is completed in 30 min; in both cases very good yields were obtained. When higher current density values for the electrolysis were used, TLC showed the formation of several byproducts. This indicates that the second reduction peak observed in cyclic voltammetry associated with the unsaturated ester function was reached.

There are several aspects of the reaction that are currently under study to generate a robust and general olefination electrochemical method via the thiocarbonate reduction; nevertheless, this letter shows for the first time the potential use of electrochemistry with this functional group using green reduction conditions. Application of this methodology to the synthesis of other biologically important products, the study of the reaction scope because other thiocarbonate derivatives seem to be not very reactive, as well as mechanistic details are under investigation and will be reported soon.

Conclusion

A new approach to convert thiocarbonates derived from 1,2-diols containing the 6-pentyl-2H-pyran-2-one framework to *trans*-alkenes by means of electrochemical reduction in an H-type separated cell was developed. The thiocarbonate functional group can be reduced using a vitreous carbon electrode in MeOH/H₂O 80:20 with AcOH/AcONa buffer 0.5 M as electrolytic media. We term this transformation as the “Electrochemical Corey–Winter (ECW) reaction”. This new environmentally friendly process was used to synthesize a metabolite isolated from *Trichoderma viride* in high yield. Alkenes and α,β -unsaturated ester functionalities are stable under the electrolysis conditions. The reaction can be driven by both, controlled potential and constant current electrolysis with excellent results, which is convenient for application in organic chemistry laboratories.

Supporting Information

Supporting Information File 1

Experimental procedures and analytical data.

[<https://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-14-41-S1.pdf>]

Acknowledgements

Financial support was provided by VIEP-BUAP and the Marcos Moshinsky Foundation (F.S.-P.). BAFU acknowledges the

financial support from PAPIIT-UNAM No 202011, DGAPA-UNAM. EELL and JAPB thanks to CONACYT-Mexico for their scholarships. Nieves Zavala Segovia, Alejandra Nuñez Pineda, Citlalit Martínez Soto, and Lizbeth Triana Cruz are recognized by their technical support in this work.

ORCID® iDs

Fernando Sartillo-Piscil - <https://orcid.org/0000-0002-4322-7534>

Bernardo A. Frontana-Urbe - <https://orcid.org/0000-0003-3796-5933>

References

1. Corey, E. J.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677–2678. doi:10.1021/ja00900a043
2. Corey, E. J.; Carey, F. A.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 934–935. doi:10.1021/ja01082a057
3. Mergott, D. J. *Corey-Winter olefin synthesis*. In *Name Reactions for Functional Group Transformations*; Li, J. J.; Corey, E. J., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007; pp 354–362.
4. Corey, E. J.; Hopkins, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1979–1982. doi:10.1016/S0040-4039(00)87238-X
5. Discontinued in Aldrich; available with some distributors in Asia and Europe: 5.0 g per 124-161.20 Euros or 200-390 USD.
6. Ramirez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178–2180. doi:10.1016/j.tetlet.2010.02.094
7. Pérez-Bautista, J. A.; Meza-León, R. L.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4560–4562. doi:10.1016/j.tetlet.2016.08.089
8. Moss, M. O.; Jackson, R. M.; Rogers, D. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2706–2708. doi:10.1016/0031-9422(75)85255-1
9. Sperry, J. B.; Wright, D. L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 605–621. doi:10.1039/B512308A
10. Yoshida, J.-i.; Kataoka, K.; Horcajada, R.; Nagaki, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265–2299. doi:10.1021/cr0680843
11. Waldvogel, S. R.; Janza, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7122–7123. doi:10.1002/anie.201405082
12. Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Baran, P. S. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 302–308. doi:10.1021/acscentsci.6b00091
13. Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230–13319. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00397
14. Chiba, K.; Okada, Y. *Curr. Opin. Electrochem.* **2017**, *2*, 53–59. doi:10.1016/j.coelec.2017.03.014
15. Rosen, B. R.; Werner, E. W.; O'Brien, A. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5571–5574. doi:10.1021/ja5013323
16. Anderson, L. A.; Redden, A.; Moeller, K. D. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1652–1654. doi:10.1039/C1GC15207F
17. Francke, R.; Little, R. D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492–2521. doi:10.1039/c3cs60464k
18. Broese, T.; Francke, R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5896–5899. doi:10.1021/acs.orglett.6b02979
19. Nguyen, B. H.; Perkins, R. J.; Smith, J. A.; Moeller, K. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 280–287. doi:10.3762/bjoc.11.32
20. Little, D.; Moeller, K. D. *Electrochem. Soc. Interface* **2002**, *36*–42.
21. Tang, F.; Chen, C.; Moeller, K. D. *Synthesis* **2007**, 3411–3420. doi:10.1055/s-2007-990835
22. Moeller, K. D. *Synlett* **2009**, 1208–1218. doi:10.1055/s-0028-1088126

23. Yoshida, J.-i.; Shimizu, A.; Ashikari, Y.; Morofuji, T.; Hayashi, R.; Nokami, T.; Nagaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 763–775. doi:10.1246/bcsj.20150100
24. Shimizu, A.; Hayashi, R.; Ashikari, Y.; Nokami, T.; Yoshida, J.-i. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 242–248. doi:10.3762/bjoc.11.27
25. Zhao, H.-B.; Hou, Z.-W.; Liu, Z.-J.; Zhou, Z.-F.; Song, J.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 587–590. doi:10.1002/anie.201610715
26. Steckhan, E.; Arns, T.; Heineman, W. R.; Hilt, G.; Hoormann, D.; Jörissen, J.; Kröner, L.; Lewall, B.; Pütter, H. *Chemosphere* **2001**, *43*, 63–73. doi:10.1016/S0045-6535(00)00325-8
27. Schäfer, H. J. C. R. *Chim.* **2011**, *14*, 745–765. doi:10.1016/j.crci.2011.01.002
28. Frontana-Uribe, B. A.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2099–2119. doi:10.1039/c0gc00382d
29. Mihelcic, J.; Moeller, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9106–9111. doi:10.1021/ja048085h
30. Yin, B.; Inagj, S.; Fuchigami, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 85–91. doi:10.3762/bjoc.11.12
31. Palma, A.; Cárdenas, J.; Frontana-Uribe, B. A. *Green Chem.* **2009**, *11*, 283–293. doi:10.1039/B815745F
32. Frontana-Uribe, B. A.; Moinet, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3197–3206. doi:10.1016/S0040-4020(98)00058-1
33. Frontana-Uribe, B. A.; Moinet, C.; Toupet, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 419–430. doi:10.1002/(SICI)1099-0690(199902)1999:2<419::AID-EJOC419>3.0.CO;2-V
34. Klemm, L. H.; Olson, D. R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3390–3394. doi:10.1021/jo00959a034
35. Crich, D.; Beckwith, A. L. J.; Chen, C.; Yao, Q.; Davinson, I. G. E.; Longmore, R. W.; Anaya de Parrodi, C.; Quintero-Cortés, L.; Sandoval-Ramirez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8757–8768. doi:10.1021/ja00139a008
36. Sánchez-Eleuterio, A.; Sandoval-Lira, J.; García-Sánchez, J.; Monterrosas-Pérez, L.; Hernández-Pérez, J. M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9127–9136. doi:10.1021/jo4012943
37. Barton, D. H. R.; Hartwig, W.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 447–448. doi:10.1039/C39820000447

License and Terms

This is an Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The license is subject to the *Beilstein Journal of Organic Chemistry* terms and conditions:

(<https://www.beilstein-journals.org/bjoc>)

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at:

[doi:10.3762/bjoc.14.41](https://doi.org/10.3762/bjoc.14.41)

9.2 Reporte de estancia de investigación

Y se realizó una estancia de investigación en el laboratorio del Dr. Robert Francke en la universidad de Rostock, Alemania. Con la cual se pretendía mejorar las habilidades del alumno en el área de electrosíntesis orgánica, especialidad del laboratorio del Dr. Francke, el proyecto que se desarrolló fue titulado:

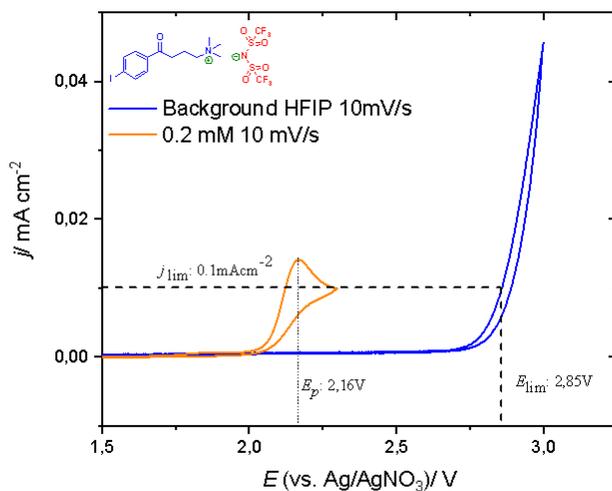
Optimización de mediadores redox basados en el par yodo(I)/ yodo (III) de utilidad en electrosíntesis.

En el laboratorio del Dr. Robert Francke se desarrolló un mediador redox con el cual se podía electrogenerar especies de yodo 3^+ que además funge como electrolito soporte y podía ser reutilizado para llevar a cabo reacciones químicas infinitas de veces^{81,82}

El trabajo realizado durante la estancia consistió en probar diferentes modificaciones en la molécula orgánica y corroborar cual era la mejor opción para futuras investigaciones con este tipo de mediador, y se probó la reactividad del mediador frente a dobles enlaces, dando excelentes resultados sobre estilbenos, provocando un rearrreglo para formar difenilacetaldehído y una muy interesante reacción de cicloadición 2+2 para formar ciclobutanos tetrasustituidos.

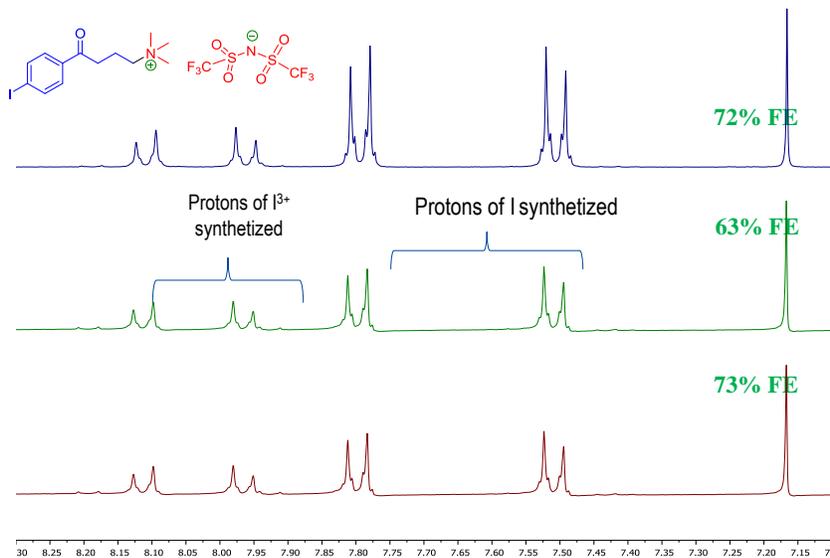
Actualmente se sigue trabajando en este proyecto en el laboratorio del Dr. Francke y los resultados serán publicados posteriormente ya que por el corto tiempo de estancia no se culminó el proyecto.

Cyclic voltammetry – NTf₂⁻

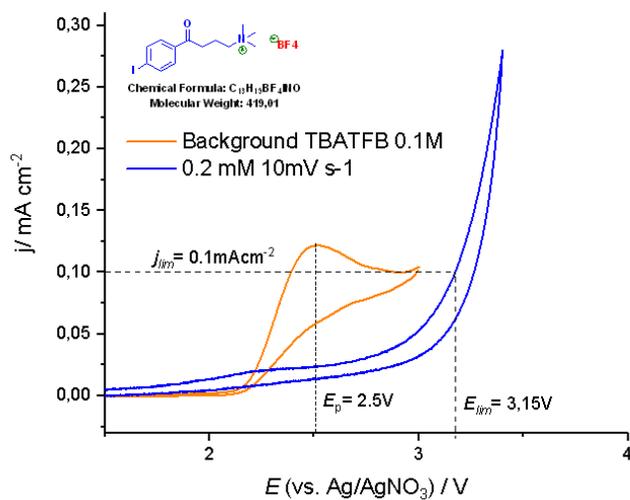


Gráfica 32 Cyclic voltammetry of APMA01 0.2 mM (orange line) in HFIP 0.1 M TBANTf₂ (blue line) $E_p = 2.16\text{ V vs. Ag/AgNO}_3$, scan rate 10 mV/s 6th c.

Faraday efficiency– NTf₂⁻

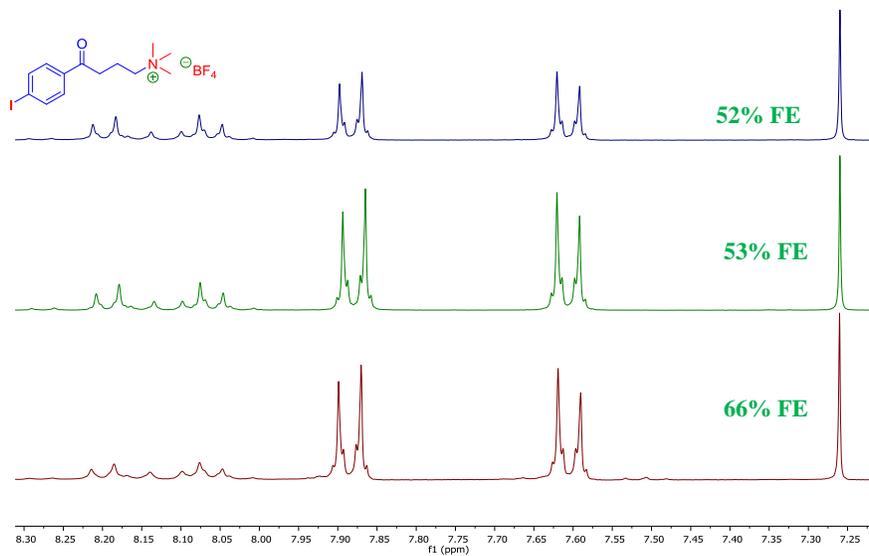


Cyclic Voltammetry– BF₄⁻

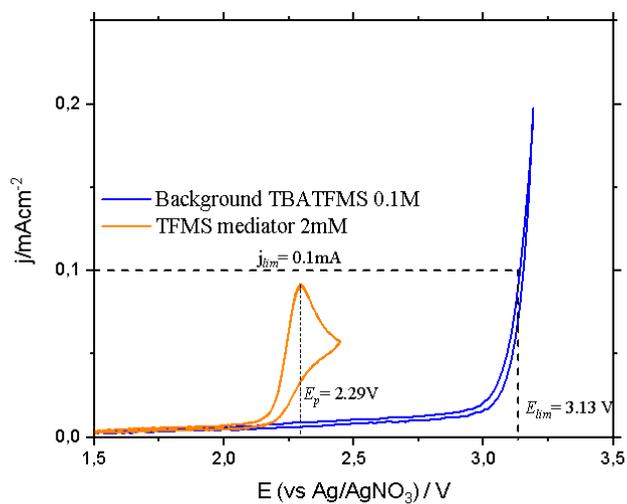


Gráfica 33. Cyclic voltammetry of APMA03 0.2 mM (—orange line) in HFIP 0.1 M TBATFB (—blue line) $E_p = 2.5$ V vs. Ag/AgNO₃, scan rate 10 mV/s 6th cycle.

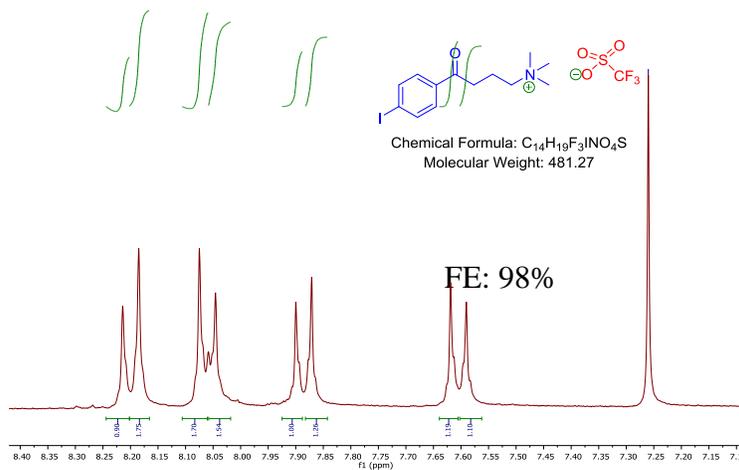
Faraday Efficiency– BF_4^-



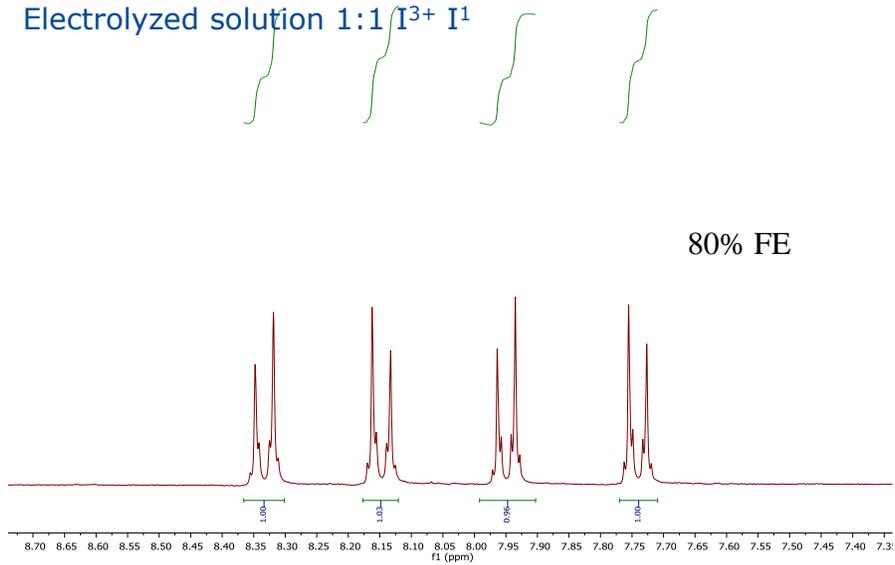
Cyclic Voltammetry– OTf^-



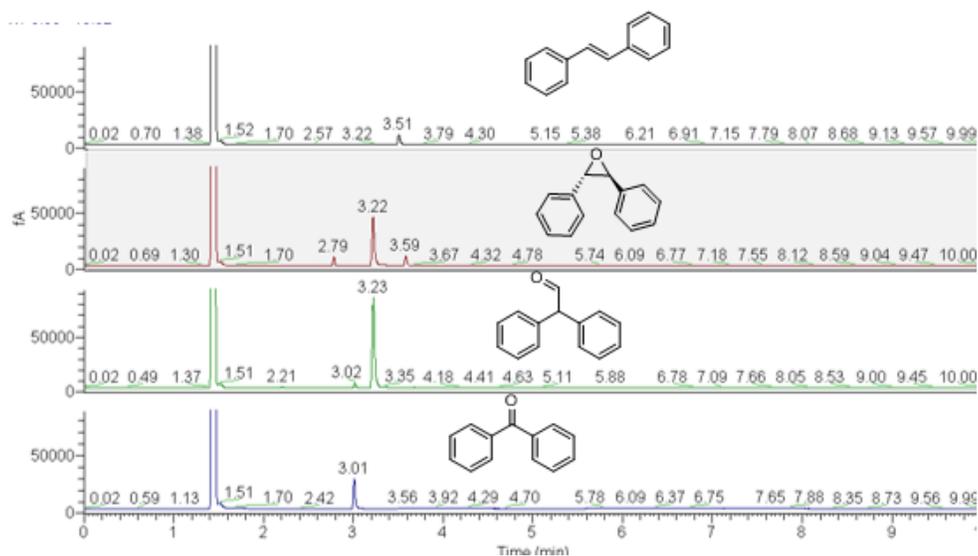
Gráfica 34 Cyclic voltammetry of Triflate 0.2 mM (–orange line) in HFIP 0.1 M TBATFB (–blue line) $E_p = 2.29\text{V}$ vs. Ag/AgNO_3 , scan rate 10 mV/s 6th cycle.



Electrolyzed solution 1:1 I³⁺ I¹⁻



Seguimiento de intermediarios por cromatografía de gases



10.0 Referencias

- (1) McMurry, J. *Organic Chemistry*, 7th ed.; CENGAGE Learning, 2008.
- (2) Li, C. J. *Organic Reactions in Aqueous Media - with a Focus on Carbon-Carbon Bond Formation*; 1993; Vol. 93.
- (3) Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*, 1st ed.; Elsevier Ltd: Japan, 2004.
- (4) Colabroy, K. L.; Begley, T. P. The Pyridine Ring of NAD Is Formed by a Nonenzymatic Pericyclic Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (3), 840.
- (5) Brahmachari, G. Design for Carbon-Carbon Bond Forming Reactions under Ambient Conditions. *RSC Adv.* **2016**, *6* (69), 64676.
- (6) Anastas, P.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford Uni.; 1998.
- (7) Tamara, P. *Radical Reactions in Aqueous Media*, 1st ed.; James, C., Ed.; United Kingdom, 2010.
- (8) Frontana-Uribe, B. a.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. Organic Electrosynthesis: A Promising Green Methodology in Organic Chemistry. *Green Chem.* **2010**, *12* (12), 2099.
- (9) Waldvogel, S. R.; Janza, B. Renaissance of Electrosynthetic Methods for the Construction of Complex Molecules. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (28), 7122.
- (10) Steckhan, E.; Arns, T.; Heineman, W. R.; Hilt, G.; Hoormann, D.; Jörissen, J.; Kröner, L.; Lewall, B.; Pütter, H. Environmental Protection and Economization of Resources by Electroorganic and Electroenzymatic Syntheses. *Chemosphere* **2001**, *43* (1), 63.
- (11) Fuchigami, T. A. M. I. S. *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry*, 1st ed.; John Wiley & Sons, Ltd., 2015.

- (12) Faraday, N. No Title. *Ann. Phys. Leipzig* **1834**, *47*, 438.
- (13) Nishinaga, T. *Organic Redox Systems: Synthesis, Properties, and Applications*; 2016.
- (14) Kolbe. No Title. *J. Prakt. Chem.* **1847**, *41*, 138.
- (15) Vijn, a. K.; Conway, B. E. Electrode Kinetic Aspects of the Kolbe Reaction. *Chem. Rev.* **1967**, *67* (6), 623.
- (16) Moeller, R. D. L. and Ke. D. Organic Electrochemistry as a Tool for Synthesis. *Electrochem. Soc. Interface. Winter* **2002**, 36.
- (17) Yoshida, J. I.; Kataoka, K.; Horcajada, R.; Nagaki, A. Modern Strategies in Electroorganic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (7), 2265.
- (18) Sperry, J. B.; Wright, D. L. The Application of Cathodic Reductions and Anodic Oxidations in the Synthesis of Complex Molecules. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35* (7), 605.
- (19) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. Synthetic Organic Electrochemical Methods since 2000: On the Verge of a Renaissance. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (21), 13230.
- (20) Rosen, B. R.; Werner, E. W.; O'Brien, A. G.; Baran, P. S. Total Synthesis of Dixiamycin B by Electrochemical Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (15), 5571.
- (21) Anderson, L. a.; Redden, A.; Moeller, K. D. Connecting the Dots: Using Sunlight to Drive Electrochemical Oxidations. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1652.
- (22) Nguyen, B. H.; Perkins, R. J.; Smith, J. A.; Moeller, K. D. Photovoltaic-Driven Organic Electrosynthesis and Efforts toward More Sustainable Oxidation Reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 280.
- (23) Tang, F.; Chen, C.; Moeller, K. D. Electrochemistry and Umpolung Reactions: New Tools for Solving Synthetic Challenges of Structure and Location. *Synthesis (Stuttg)*. **2007**, No. 21, 3411.
- (24) Moeller, K. D. Intramolecular Anodic Olefin Coupling Reactions: Using Radical Cation

- Intermediates to Trigger New Umpolung Reactions. *Synlett* **2009**, No. 8, 1208.
- (25) Yoshida, J. I.; Shimizu, A.; Ashikari, Y.; Morofuji, T.; Hayashi, R.; Nokami, T.; Nagaki, A. Reaction Integration Using Electrogenerated Cationic Intermediates. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88* (6), 763.
- (26) Shimizu, A.; Hayashi, R.; Ashikari, Y.; Nokami, T.; Yoshida, J. I. Switching the Reaction Pathways of Electrochemically Generated β -Haloalkoxysulfonium Ions - Synthesis of Halohydrins and Epoxides. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11* (Scheme 1), 242.
- (27) Zhao, H.-B.; Hou, Z.-W.; Liu, Z.-J.; Zhou, Z.-F.; Song, J.; Xu, H.-C. Amidinyl Radical Formation through Anodic N-H Bond Cleavage and Its Application in Aromatic C-H Bond Functionalization. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *201610715*, 1.
- (28) Schäfer, H. J. Contributions of Organic Electrosynthesis to Green Chemistry. *Comptes Rendus Chim.* **2011**, *14* (7-8), 745.
- (29) Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Chen, Y.; Tang, J.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. Scalable and Sustainable Electrochemical Allylic C-H Oxidation. *Nature* **2016**, *533* (7601), 1.
- (30) Francke, R.; Little, R. D. Redox Catalysis in Organic Electrosynthesis: Basic Principles and Recent Developments. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (8), 2492.
- (31) Sweeny, B. K.; Peters, D. G. Cyclic Voltammetric Study of the Catalytic Behavior of nickel(I) Salen Electrogenerated at a Glassy Carbon Electrode in an Ionic Liquid (1-Butyl-3-Methylimidazolium Tetrafluoroborate, BMIM+BF₄ⁿ⁻). *Electrochem. commun.* **2001**, *3* (12), 712.
- (32) Yoshida Ji, J.; Sugawara, M.; Tatsumi, M.; Kise, N. Electrooxidative Inter- and Intramolecular Carbon-Carbon Bond Formation Using Organothio Groups as Electroauxiliaries. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (17), 5950.
- (33) Kesselring, D.; Maurer, K.; Moeller, K. D. Building Addressable Libraries: Site-Selective Formation of an N-Acyliminium Ion Intermediate. *Org. Lett.* **2008**, *10* (12), 2501.

- (34) Roth, H. G.; Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Experimental and Calculated Electrochemical Potentials of Common Organic Molecules for Applications to Single-Electron Redox Chemistry. *Synlett* **2016**, 27 (5), 714.
- (35) Seh, Z. W.; Kibsgaard, J.; Dickens, C. F.; Chorkendorff, I.; Nørskov, J. K.; Jaramillo, T. F. Combining Theory and Experiment in Electrocatalysis: Insights into Materials Design. *Science* (80-.). **2017**, 355 (6321), eaad4998.
- (36) Steckhan, E. Organic Syntheses with Electrochemically Regenerable Redox Systems. *Top. Curr. Chem.* **1987**, 142, 1.
- (37) Francke, R.; Little, R. D. Optimizing Electron Transfer Mediators Based on Arylimidazoles by Ring Fusion: Synthesis, Electrochemistry, and Computational Analysis of 2-Aryl-1-methylphenanthro[9,10-D]imidazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (1), 427.
- (38) Jin, Y.; Yeh, C. H.; Kuttruff, C. A.; Jørgensen, L.; Dünstl, G.; Felding, J.; Natarajan, S. R.; Baran, P. S. C-H Oxidation of Ingenanes Enables Potent and Selective Protein Kinase C Isoform Activation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, 14044.
- (39) Takahashi, K.; Furusawa, T.; Sawamura, T.; Kuribayashi, S.; Inagi, S.; Fuchigami, T. Development of Triarylamine Mediator Having Ionic-Tag and Its Application to Electrocatalytic Reaction in Ionic Liquid. *Electrochim. Acta* **2012**, 77, 47.
- (40) Young, S. P.; Little, R. D. Redox Electron-Transfer Reactions: Electrochemically Mediated Rearrangement, Mechanism, and a Total Synthesis of Daucene. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (17), 6807.
- (41) Zeng, C. C.; Zhang, N. T.; Lam, C. M.; Little, R. D. Novel Triarylimidazole Redox Catalysts: Synthesis, Electrochemical Properties, and Applicability to Electrooxidative C-H Activation. *Org. Lett.* **2012**, 14 (5), 1314.
- (42) Sun, C. L.; Shi, Z. J. Transition-Metal-Free Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2014**, 114 (18), 9219.
- (43) Broese, T.; Francke, R. Electrosynthesis Using a Recyclable Mediator–Electrolyte System

Based on Ionically Tagged Phenyl Iodide and 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol. *Org. Lett.* **2016**, *18* (22), 5896.

- (44) Edmunds, J. J.; Motherwell, W. B. Observations on the Reaction of Some Electron Rich Dienes with Hypervalent Iodoarene Difluorides: A Novel Mechanism for Fluorination. **1989**, No. 1, 13.
- (45) Zupan, M. Fluorination with Xenon Difluoride. Preparation of Ariliodyne LII Difluoride. *J. Fluor. Chem.* **1976**, *7*, 445.
- (46) Cao, Y.; Hidaka, A.; Tajima, T.; Fuchigami, T. Electrochemical Partial Fluorination of Organic Compounds . 80 . Synthesis of Cyclic R -Arylthio- R -Monofluorophosphonate Esters Nonfluorinated Phosphonates . 5 It Has Also Been Suggested That the R - Monofluorophosphonates Gave Superior Results to R , R . **2005**, 2477 (c), 9614.
- (47) Vanalabhpatana, P.; Peters, D. G. Formation of Aldehydes and Ketones via Reduction of Alkyl Monohalides by Electrogenerated nickel(I) Salen in Dimethylformamide in the Presence of Water, Oxygen, and Light. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (16), 3245.
- (48) Medeiros. Electrosynthesis of Nitrogen Heterocycles Using Environmentally Friendly Métodologies. *Electrochim. Acta* **2009**, *54*, 5120.
- (49) Floner, D.; Laglaine, L.; Moinet, C. Indirect Electrolysis Involving an Ex-Cell Two-Phase Process. Reduction of Nitrobenzenes with a Titanium Complex as Mediator. *Electrochim. Acta* **1997**, *42* (4), 525.
- (50) Wolf, R.; Steckhan, E. Chromium(II) Reduction of Trichloromethyl Carbinols and Their Corresponding Ethers: One-Step Synthesis of Z-Vinyl Chlorides. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, No. 5, 733.
- (51) Gao, J.; Njue, C. K.; Mbindyo, J. K. N.; Rusling, J. F. Mechanism of Stereoselective Production of Trans-1-Decalone by Electrochemical Catalysis in Microemulsions. *J. Electroanal. Chem.* **1999**, 464 (1), 31.
- (52) Shimakoshi, H.; Tokunaga, M.; Hisaeda, Y. Hydrophobic Vitamin B12. Part 19:

- Electroorganic Reaction of DDT Mediated by Hydrophobic Vitamin B12. *Dalton Trans.* **2004**, 7 (6), 878.
- (53) Ahuja, D. K.; Gavalas, V. G.; Bachas, L. G.; Bhattacharyya, D. Aqueous-Phase Dechlorination of Toxic Chloroethylenes by Vitamin B 12 Cobalt Center: Conventional and Polypyrrole Film-Based Electrochemical Studies. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2004**, 43 (4), 1049.
- (54) Wang, Y.; Chen, Z. Z. A Novel Poly(cyanocobalamin) Modified Glassy Carbon Electrode as Electrochemical Sensor for Voltammetric Determination of Peroxynitrite. *Talanta* **2010**, 82 (2), 534.
- (55) Hilt, G.; Smolko, K. I. Electrochemical Regeneration of Low-Valent indium(I) Species as Catalysts for C-C Bond Formations. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, 40 (18), 3399.
- (56) Durandetti, M.; Périchon, J. Nickel-Catalyzed Electrochemical Coupling of Aryl, Heteroaryl or Vinyl Halides with Activated Alkyl Chlorides: Synthetic and Stereochemical Aspects. *Synthesis (Stuttg.)* **2004**, No. 18, 3079.
- (57) Durandetti, M.; Périchon, J.; Nédélec, J.-Y. Asymmetric Induction in the Electrochemical Cross-Coupling of Aryl Halides with Alpha-Chloropropionic Acid Derivatives Catalyzed by Nickel Complexes. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (23), 7914.
- (58) Holade, Y.; Servat, K.; Napporn, T. W.; Morais, C.; Berjeaud, J. M.; Kokoh, K. B. Highly Selective Oxidation of Carbohydrates in an Efficient Electrochemical Energy Converter: Cogenerating Organic Electrosynthesis. *ChemSusChem* **2016**, 9 (3), 252.
- (59) Okada, Y.; Akaba, R.; Chiba, K. Electrocatalytic Formal [2+2] Cycloaddition Reactions between Anodically Activated Aliphatic Enol Ethers and Unactivated Olefins Possessing an Alkoxyphenyl Group. *Org. Lett.* **2009**, 11 (4), 1033.
- (60) Okada, Y.; Yoshioka, T.; Koike, M.; Chiba, K. Heterogeneous Continuous Flow Synthetic System Using Cyclohexane-Based Multiphase Electrolyte Solutions. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (36), 4690.
- (61) Schulz, L.; Enders, M.; Elsler, B.; Schollmeyer, D.; Dyballa, K. M.; Franke, R.; Waldvogel, S. R.

Reagent- and Metal-Free Anodic C–C Cross-Coupling of Aniline Derivatives. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (17), 4877.

- (62) Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J. Direct C – N Coupling of Imidazoles with Aromatic and Benzylic. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4496.
- (63) Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shibata, I.; Baba, A.; Chem, C. H. A. H. Synthesis of 1,4-Diketones : Unusual Coupling of Tin Enolates with R -Chloro Ketones Catalyzed by Zinc Halides Blocks for Further Elaboration into Furans , Cyclopenten- Developed . 2 Considering the Applicability , a Linkage of Method for the Synthesis . **1997**, *3263* (15), 8282.
- (64) Nishiyama, Y.; Kobayashi, A. Synthesis of 1,4-Diketones: Reaction of α -Bromo Ketones with Tetrakis(dimethylamino)ethylene (TDAE). *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (31), 5565.
- (65) Russell, G. a; Kulkarni, S. V; Khannat, R. K. Radical and Ionic Reactions of (Benzoylmethy)mercurials. **1990**, *1* (13), 1080.
- (66) Rössle, M.; Werner, T.; Frey, W.; Christoffers, J. Cerium-Catalyzed, Aerobic Oxidative Synthesis of 1,2-Dioxane Derivatives from Styrene and Their Fragmentation into 1,4-Dicarbonyl Compounds. *European J. Org. Chem.* **2005**, No. 23, 5031.
- (67) Imachi, S.; Mukaiyama, T. Oxidative Coupling of Carbonyl Compounds by Using Pentavalent Biphenyl-2,2'-Ylenebismuth Reagents. *Chem. Lett.* **2007**, *36* (6), 718.
- (68) Tazhe Veetil, A.; Solomek, T. S.; Ngoy, B. P.; Pavlíková, N.; Heger, D.; Klán, P. Photochemistry of S -Phenacyl Xanthates. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (20), 8232.
- (69) Zeise, W. C. 1822, 35. 173, Ibid, 1822, 36, 1; . *J Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173.
- (70) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. Powerful Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Based on a Novel Radical Exchange Process. *Chem.--Eur. J.* **2006**, *12* (23), 6002.
- (71) Zard, S. Z. The Xanthate Route to Organofluorine Derivatives. A Brief Account. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (29), 6891.
- (72) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L. D.; Vieu, E.; Cano-Herrera, M.-A.; Perez-Labrada, K.

- New Xanthate-Based Radical Cyclization onto Alkynes. *Chem. Commun. (Camb)*. **2010**, 46 (14), 2489.
- (73) Osornio, Y. M.; Miranda, L. D. Formal Synthesis of (±)- γ -Lycorane. **2004**, 288.
- (74) Kalai, C.; Tate, E.; Zard, S. Z. A Short Formal Route to (±)-Lepadine B Using a Xanthate-Mediated Free Radical Cyclisation / Vinylation Sequence †. *Tetrahedron* **2002**, 1430.
- (75) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. The Xanthate Route to Amines, Anilines, and Other Nitrogen Compounds. A Brief Account. *Synlett* **2016**, 27 (5), 680.
- (76) Cadle, S. H. Electrochemical Reduction of Aromatic Nitro Compounds in the Presence of Proton Donors. **1967**, 71 (11), 3517.
- (77) Noel, M.; Anantharaman, P. N.; Udupa, H. V. K.; Udupa, H. V. K. An Electrochemical Technique for the Reduction of Aromatic Nitro Compounds. *J. Appl. Electrochem.* **1982**, 12 (3), 291.
- (78) Palacin, S.; Bureau, C.; Charlier, J.; Deniau, G.; Mouanda, B.; Viel, P. Molecule-to-Metal Bonds: Electrografting Polymers on Conducting Surfaces. *ChemPhysChem* **2004**, 5 (10), 1468.
- (79) Delamar, M.; Désarmot, G.; Fagebaume, O.; Hitmi, R.; Pinson, J.; Savéant, J.-M. Modification of Carbon Fiber Surfaces by Electrochemical Reduction of Aryl Diazonium Salts: Application to Carbon Epoxy Composites. *Carbon N. Y.* **1997**, 35 (6), 801.
- (80) Pennetreau, F.; Vriamont, C.; Vanhorenbeke, B.; Riant, O.; Hermans, S. Covalent Functionalization of Carbon Nanotubes with Xanthates and Peroxides. *European J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (8), 1804.
- (81) Broese, T.; Francke, R. Electrosynthesis Using a Recyclable Mediator-Electrolyte System Based on Ionically Tagged Phenyl Iodide and 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol. *Org. Lett.* **2016**, 18 (22), 5896.
- (82) Koleda, O.; Broese, T.; Noetzel, J.; Roemelt, M.; Suna, E.; Francke, R. Synthesis of

Benzoxazoles Using Electrochemically Generated Hypervalent Iodine. *J. Org. Chem.* **2017**,
acs.joc.7b01686.