



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“IMPORTANCIA DEL DISOLVENTE EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO ARENO-ARENO DE FENOLES EMPLEANDO OXIDACIÓN ANÓDICA”

**INFORME DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN Y EXAMEN GENERAL DE
CONOCIMIENTOS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. I. JOSÉ MANUEL RAMOS VILLASEÑOR

Dr. BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE
UNAM INSTITUTO DE QUÍMICA

Ciudad Universitaria, CD. MX. JULIO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“IMPORTANCIA DEL DISOLVENTE EN REACCIONES ELECTROQUÍMICAS DE
ACOPLAMIENTO ARENO-ARENO DE FENOLES

INFORME DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q. I. JOSÉ MANUEL RAMOS VILLASEÑOR

ASESOR

Dr. BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE
INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM



Ciudad de México, ... 2021...

AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente a mis papás Arturo y Reyna, a mis hermanos Karla y Arturo, a mi novia Yesenia por su apoyo incondicional durante esta etapa de mi vida.

Agradezco enormemente al Dr. Bernardo por sus enseñanzas y su apoyo incondicional para la realización de este proyecto y durante mi estancia en el CCIQS

Agradezco a mis compañeros de laboratorio, en especial a Diana, Roberto, Erick, Francis, Kevin y Brandon por hacer mi estancia en el CCIQS mucho más amena.

Este trabajo va dedicado especialmente a mis abuelos Celia† y Manuel† por el cariño que me brindaron toda mi vida.

Agradezco a CONACYT por la beca otorgada para la realización de este trabajo.
No. de CVU 957122

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	I
ANTECEDENTES	1
Hexafluoroisopropanol y sus propiedades.....	1
Estabilidad electroquímica de HFIP	4
Hexafluoroisopropanol en electrosíntesis	5
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	7
Objetivo General	7
Objetivos Particulares	7
MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	8
Disolventes y reactivos empleados	8
Preparación del electrolito soporte <i>N, N, N</i> -tributil- <i>N</i> -metilamonio metilsulfato <i>n</i> -BuN ₄ Me ⁺ OSO ₃ Me ⁻ (TBAMS).....	8
Voltamperometría cíclica	8
Micro y macroelectrólisis.....	8
Análisis cromatográfico.....	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
Estudio de caracterización electroquímica	9
Sistemas MeOH/HFIP TBAMS 0.15 mol/L	9
Caracterización por voltamperometría cíclica del 3- <i>tert</i> -butil-4-hidroxianisol	11
Efecto de la piridina en la oxidación del fenol A	12
Microelectrólisis preparativas para el monitoreo de las condiciones de reacción	13
Macroelectrólisis para la electrosíntesis del 3,3'-di- <i>tert</i> -butil-5,5'-dimetoxi-2,2'-bifenol	18
CONCLUSIONES.....	19
ANEXO 1	20
BIBLIOGRAFÍA	21

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

C-O	enlace carbono-oxígeno
C-C	enlace carbono-carbono
AcOH	ácido acético
ACN	acetonitrilo
MeOH	metanol
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
MeNO ₂	nitrometano
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
THF	tetrahidrofurano
L	Litro
mmol	milimoles

ANTECEDENTES

Hexafluoroisopropanol y sus propiedades

El 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropan-2-ol (HFIP) es un disolvente perfluorado que ha sido utilizado en diversas áreas de la química tales como química inorgánica, orgánica y electroquímica, ya que sus propiedades físicas y químicas permiten obtener modos únicos de reactividad de las moléculas e intermediarios.^[1] Debido a la sustitución de dos grupos trifluorometilo (-CF₃) en la molécula de HFIP, este tiene propiedades físicas y químicas muy diferentes en comparación con su análogo isopropanol (*i*-PrOH).^[2] Las propiedades que caracterizan a este disolvente son:

a) Nucleofilicidad; El HFIP es descrito como un disolvente no nucleofílico por la escala logarítmica de la solvólisis del tosilato de metilo (H₃C-OTs) el cual se denota por la sigla N_{OTs} . De esta forma, la nucleofilicidad de HFIP (N_{OTs} (HFIP) = -4.9),^[3] es mucho menor que isopropanol (N_{OTs} (*i*PrOH) = 0.09)^[4] o que agua (N_{OTs} (H₂O) = -0.26)^[4].

b) Acidez del grupo OH, la disminución de esta propiedad del (HFIP) ($pK_a = 9.3$), comparada con sus análogos *i*PrOH ($pK_a = 17$) y el trifluoroetanol (TFE) ($pK_a = 12.8$), es debida al incremento del momento dipolar causado por los grupos electroattractores trifluorometilo (-CF₃).^{[3],[5]}

c) Capacidad donadora de enlace de hidrógeno: La escala α describe la capacidad del disolvente para participar en enlaces por puentes de hidrógeno. En este contexto, el carácter electrotractor de los grupos trifluorometilo hacen a HFIP un fuerte donador de H en las interacciones puente de hidrógeno,^[6] $\alpha_{(HFIP)} = 1.96$,^[6] $\alpha_{(H_2O)} = 1.17$,^[6] $\alpha_{(EtOH)} = 0.83$.^[7]

d) Polaridad: El HFIP tiene una constante dieléctrica moderada ($\epsilon=16.7$) en comparación con otros disolventes como el agua ($\epsilon = 80$),^[8] acetonitrilo ($\epsilon = 38$)^[8] y metanol ($\epsilon = 32.6$),^[9] lo que permite ionizar sales comúnmente utilizadas en electroquímica, que funcionen como electrolitos soportes, propiciando la conducción iónica sin un exceso de calentamiento o caída de potencial.

e) Temperatura de ebullición: HFIP tiene un punto de ebullición relativamente bajo (59°), lo que lo convierte en un disolvente de fácil manipulación y permite su recuperación mediante una destilación normal a presión reducida en rotavapor^[1].

Desde la década de 1980 Ebersson y colaboradores describieron el HFIP como un excelente disolvente para estabilizar intermediarios de reacción positivamente cargados como carbocationes y radicales catiónicos generados a través de la oxidación de compuestos orgánicos con iodo hipervalente^[10] o trifluoroacetato de Th

(III).^[11] La persistencia de los radicales catiónicos generados en HFIP por trifluoroacetato de Th (III) incrementó en un factor de 100 veces comparado con ácido trifluoroacético y trifluoroetanol.^{[3],[5],[12]} La capacidad de HFIP para estabilizar y extender la vida de los radicales catiónicos está principalmente relacionado con su habilidad para donar H en interacciones puentes de hidrógeno, baja nucleofilicidad y su capacidad de formar fases microheterogéneas polares y no polares.

Los dominios ambivalentes de polaridad en la continuidad del disolvente fueron descritas a detalle mediante simulaciones de dinámica molecular por Waldvogel & Kirchnery y colaboradores,^[13] donde se estudiaron mezclas catalíticamente activas HFIP/H₂O_{2(aq.)} en la epoxidación de cicloocteno. Dichos estudios revelaron que HFIP desarrolla una estructura microheterogénea similar a la que presenta en estado sólido el compuesto fluorado α, α, α' -tetratetrafluorometil-2,2'-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (TEFDDOL), un análogo perfluorado, que en estado sólido tiene un arreglo bien definido de las regiones polares y fluoradas.^[14] En el caso del TEFDDOL este posee otra región de baja polaridad debido a la interacción entre los grupos acetónido (figura 1). Un arreglo similar se observa en las estructuras de rayos X obtenidas a partir de cristales de HFIP, además HFIP forma estructuras de agregación lineales que tienden a forma una estructura de hélice (figura 2).^[15]

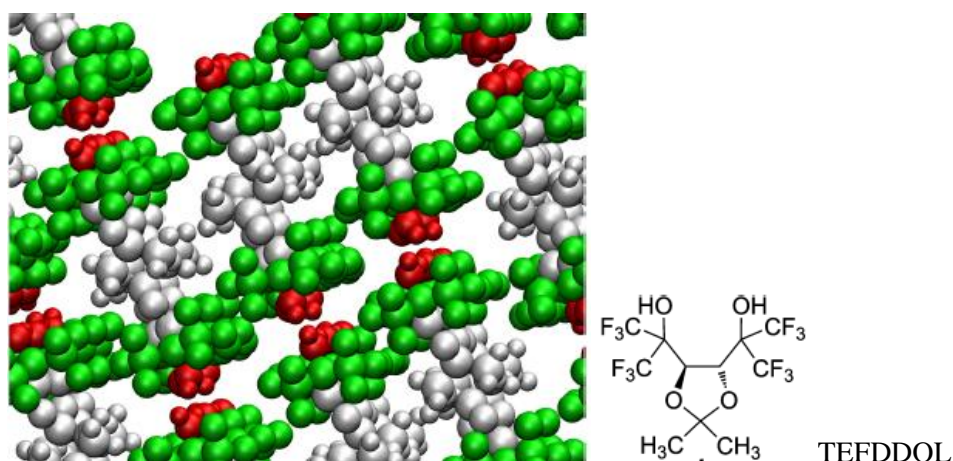


Figura 1.-Microestructura de las fases polar (grupos hidroxilo, rojo), no polar (unidades CH₃, gris), y fluorado (unidades CF₃-C-CF₃, verde) en la estructura cristalina de TEFDDOL.^[13]

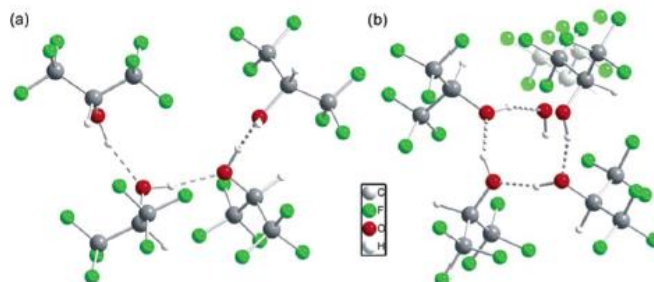


Figura 2.-Estructura de rayos X de monocristal de HFIP (a) vista perpendicular al eje de la hélice; (b) vista a lo largo del eje de la hélice.^[15]

Grupos hidroxilo actúan como donador-aceptor de enlaces puentes de hidrógeno y forman una fase continua polar dominada por enlaces puentes de hidrógeno. Los átomos de flúor de HFIP no participan en los enlaces puentes de hidrógeno a pesar de su electronegatividad, y producen una región de baja polaridad debido a la interacción entre los grupos fluorados. Estas microestructuras bien definidas de polaridad opuesta pueden contener moléculas o intermediarios en ellas de acuerdo con su polaridad.^[13] Esta estructura lineal de HFIP coincide con los estimados teóricos y experimentales, donde se muestra que los alcoholes aumentan su polaridad cuando tienden a formar estructuras de agregación lineal (figura 3), incrementando la capacidad donadora de enlace de hidrógeno en un enlace por puente de hidrógeno y, esto genera una mayor solvatación.^[16]

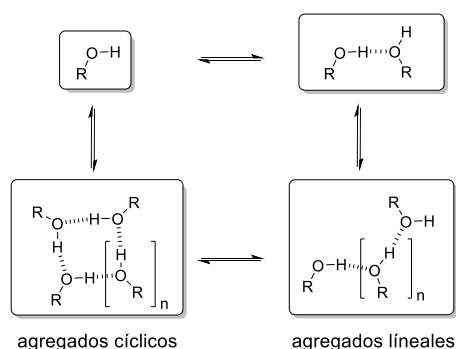


Figura 3.-Auto asociación de alcoholes en diferentes tipos de agregaciones: dímeros, cíclicos o lineales.^[16]

La habilidad de los alcoholes fluorados para donar enlace de hidrógeno en enlaces por puentes de hidrógeno y en particular HFIP depende principalmente de dos parámetros i) la conformación del monómero de alcohol a lo largo del enlace C-O^[15] y ii) agregación cooperativa de dímeros y trímeros^[15]. Recordando el punto i), la conformación termodinámicamente preferida del monómero de HFIP en fase gaseosa es *anti*-periplanar (ap) adyacente al grupo CH, la conformación sinclinal (sc) es aproximadamente 1 kcal mol⁻¹ menos estable. Este equilibrio es invertido cuando es puesto en un ambiente polar, HFIP actúa como un donador de H en enlaces puentes de hidrógeno y la conformación que se adopta es sinclinal o incluso *syn*-periplanar, las cuales son responsables de su habilidad para donar H (figura 4).^[15] Recordando el punto ii) la agregación cooperativa de HFIP, en particular dímeros y trímeros llevan a un incremento de la carga parcial positiva en el grupo hidroxilo terminal y por lo tanto incrementa la habilidad de donar H (figura 4).^[15]

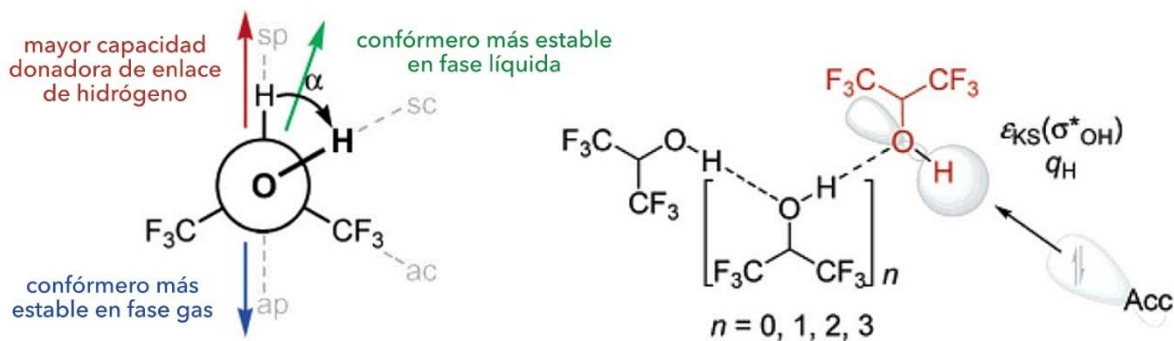


Figura 4.- Dependencia de la habilidad de HFIP para donar H en enlaces puentes de hidrógeno. (izquierda) conformación del monómero de HFIP a lo largo del enlace C-O. (Derecha) Agregación cooperativa de dímeros y trímeros en enlaces puentes de hidrógeno.^[15]

Estabilidad electroquímica de HFIP

La estabilidad de HFIP frente a especies oxidantes es especialmente otro factor importante que justifican su uso en electroquímica. Usando este disolvente y en combinación con el electrodo de diamante dopado con Boro (BDD), electrodo con alto valor de sobrepotencial de oxígeno e hidrógeno, genera una ventana de electroactividad en un rango aproximado de 5 V, valor equivalente a los obtenidos con disolventes apróticos (figura 5).^[17]

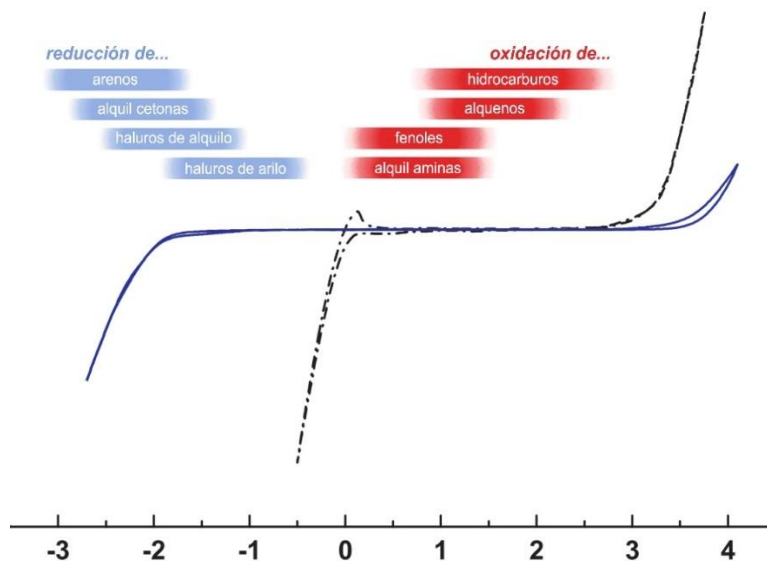


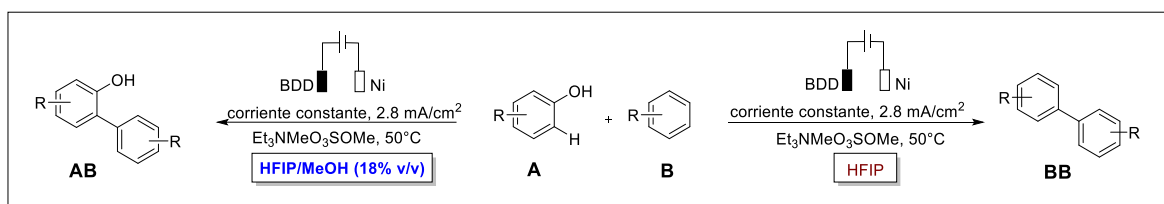
Figura 5. Ventana de electroactividad de HFIP en electrodo de BDD (línea sólida) vs electrodo de Pt (línea punteada), 0.1 mol/L de perclorato de tetrabutilamonio como electrolito soporte.^[17]

Esta combinación de solvente-electrodo permite llevar a cabo electrólisis a valores inaccesibles de potencial, con la ventaja adicional que las especies positivamente cargadas pueden ser estabilizadas a través de enlaces puentes de hidrógeno. Además, su baja viscosidad permite un conveniente transporte de masa de los sustratos y productos.

Diversos electrolitos soporte se pueden disolver y ionizar en concentración conveniente para disminuir la resistencia y con ello la temperatura y el voltaje de la celda.^{[18],[19],[20]}

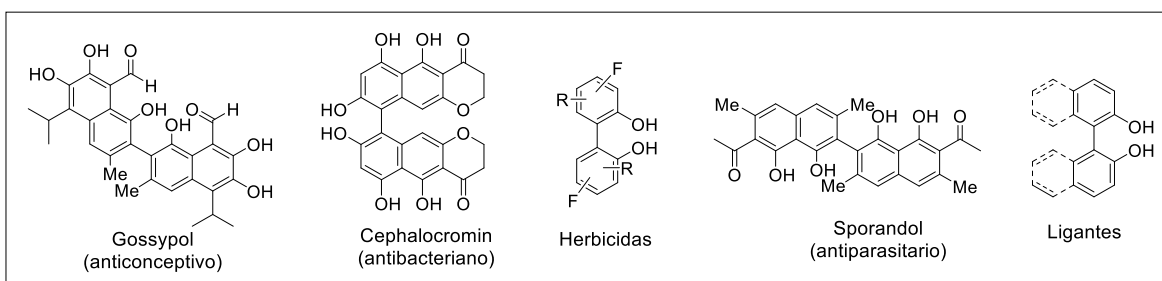
Hexafluoroisopropanol en electrosíntesis

La capacidad del HFIP para estabilizar y alargar la vida media de los radicales catiónicos junto con su estabilidad electroquímica, lo convierten en un disolvente ideal para su uso en electrosíntesis orgánica, principalmente en reacciones de oxidación. En este sentido se ha empleado HFIP como disolvente en reacciones electrosintéticas tales como: sulfonilación electroquímica de derivados de anilina, fenol^[21] y arenos,^[22] electrosíntesis de pírazolidin 3,5-dionas, *meta*-terfenil-2,2'-dioles,^[23] benzoisoxazoles,^[24] *N*-óxidos de quinolina.^[24] A pesar de las propiedades únicas de HFIP mencionadas previamente, su aplicación está limitada por su alto costo (1kg-\$135.00 USD Oakwood chemicals USA o 1kg- 99.00 Fluorochem UK, Julio 2020). Por lo tanto, para incrementar la solubilidad de compuestos orgánicos, mejorar las propiedades del disolvente o simplemente llevar a cabo reacciones de una manera más económica, una variedad de mezclas de disolventes ha sido usadas en algunas aplicaciones electrosintéticas. El uso de co-disolventes como MeOH, H₂O, CH₂Cl₂, ACN, AcOH y MeNO₂ junto con HFIP en electrosíntesis constituye una metodología más económica y accesible.^[25] Además, el uso de co-disolventes ha sido particularmente atractivo para controlar la selectividad de algunas reacciones, ya que el potencial al cual los sustratos son oxidados o reducidos puede depender de su interacción con el medio. Un claro ejemplo es la oxidación anódica entre fenoles y arenos donde usando la mezcla HFIP/MeOH (18% v/v) y BDD como ánodo^[26] se modifican los potenciales de oxidación de los compuestos empleados como materia prima (Esquema 1). Por ejemplo, en HFIP puro el areno (**B**) tiene un potencial de oxidación menor que el fenol (**A**), por lo tanto, es preferiblemente oxidado en el ánodo y favorece la formación del producto de homoacoplamiento (**BB**)^[26]. Sin embargo (Esquema 1), el uso de MeOH como co-disolvente disminuye el potencial de oxidación del fenol por debajo del potencial de oxidación del areno.^[27] Existe una interacción fuerte entre MeOH y HFIP que incrementa el comportamiento básico de MeOH, la formación cúmulos HFIP/MeOH y su interacción mediante puentes de hidrógeno con el fenol propician la desprotonación del fenol obteniendo de manera selectiva el producto de acoplamiento C-C (**AB**) con una selectividad de **AB:BB** de 100:1.^{[27],[28]}



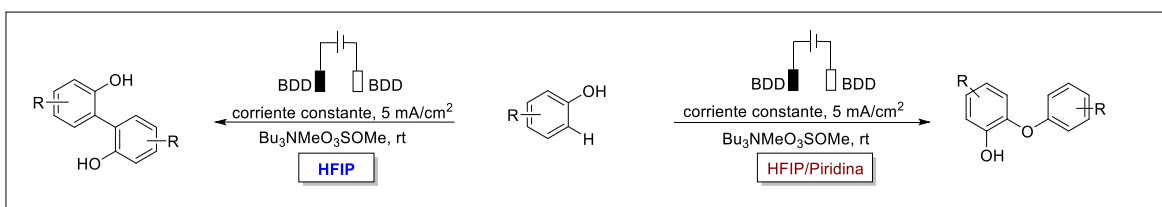
Esquema 1.- Acoplamiento C-C entre fenoles y arenos en HFIP y HFIP/MeOH 18% v/v.

Estudios previos a estos mostraron que el empleo de MeOH como disolvente en las reacciones de acoplamiento C-C entre fenoles bajo condiciones de oxidación anódica, conduce a la mineralización y obtención de una serie de oligómeros derivados de la sobreoxidación de los productos. Dado que HFIP posee una excepcional estabilidad redox, su empleo como disolvente lleva a la obtención de los productos de acoplamiento C-C *orto* selectivos de fenoles con rendimientos moderados, disminuye la cantidad de productos de sobreoxidación y previene en la mineralización.^[29] Como se describió previamente se ha reportado la formación del enlace C (sp²)-C (sp²) entre fenoles de manera electroquímica empleando oxidación anódica.^[30] Esta reacción electroquímica, conduce a la generación de bifenoles, compuestos que estructuralmente forman parte de productos naturales y que poseen actividad biológica,^[31] como anticonceptivos, parasitarios y antibacterianos.^[Error! Marcador no definido.] Entre sus aplicaciones destacan su uso como ligantes y en agricultura^[32] (esquema 3).



Esquema 3- Diversas aplicaciones de bifenoles.

Estudios realizados en nuestro grupo de investigación indican que la adición de 1 equivalente de piridina a este tipo de reacción actúa como catalizador el cual no conduce a la formación del enlace C-C, conduce hacia la formación del enlace C-O para la obtención de diaril éteres^[33] (esquema 2). Este hecho implica que es posible cambiar la selectividad de la reacción al modificar el medio de electrólisis. Por ello el estudio del efecto del disolvente y la piridina como aditivo podría resultar en una excelente manera de controlar las reacciones que ocurren durante la oxidación electroquímica de fenoles.



Esquema 3.- Acoplamiento C-C y C-O de fenoles bajo oxidación anódica.

HIPÓTESIS

- a) El 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropan-2-ol (HFIP) ha sido empleado exitosamente como disolvente en reacciones de acoplamiento anódico C-C entre fenoles, por lo que entonces, la adición de otro co-disolvente en una proporción adecuada permitirá tener la misma reactividad, disminuyendo la cantidad necesaria de HFIP para que la reacción proceda.
- b) Al adicionar piridina a la mezcla de reacción de oxidación electroquímica de fenoles en HFIP, se generará un intermediario que provocará un cambio en el mecanismo de reacción, dando lugar a productos diferentes a los obtenidos cuando no está presente.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el efecto de la mezcla de HFIP con un co-disolvente (MeOH, DMF, ACN, AcOH) en reacciones de acoplamiento areno-areno de fenoles empleando oxidación anódica con la finalidad de disminuir la cantidad del disolvente fluorado y el efecto de la piridina como aditivo para obtener el aducto de acoplamiento C-O entre fenoles empleando oxidación anódica en dichas mezclas.

Objetivos Particulares

- Estudiar el acoplamiento de un fenol en mezclas de diferentes proporciones de MeOH-HFIP, ACN-HFIP, DMF-HFIP, AcOH-HFIP a través de voltamperometría cíclica en el electrodo de BDD
- Determinar si la piridina tiene un efecto en el mecanismo de acoplamiento de un fenol en la mezcla óptima de MeOH-HFIP, ACN-HFIP, DMF-HFIP, AcOH-HFIP a través de voltamperometría cíclica.
- Realizar electrólisis preparativas de un fenol con las mezclas de disolventes MeOH-HFIP, ACN-HFIP, DMF-HFIP, AcOH-HFIP con y sin piridina, separando e identificando los compuestos obtenidos, para verificar los cambios en el mecanismo de reacción.

MATERIALES Y METODOLOGÍA

Disolventes y reactivos empleados

Metanol (MeOH, J.T. Baker 99.8%, contenido de H₂O ≤ 0.1%), ácido acético glacial (AcOH, Fermont 99.7%), *N,N* dimetilformamida (DMF, Aldrich 99.8% anhidro), acetonitrilo (ACN, Aldrich 99.8% anhidro), 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropan-2-ol (HFIP, Oakwoods Chemicals 99.5%), acetato de etilo (AcOEt, Aldrich 99.8% HPLC), hexafluorofosfato de tetrabutil amonio (TBAPF₆, Aldrich 98% grado electroquímico), tributilamina (Aldrich 98.5%), 3-*tert*-butil-4-hidroxianisol (Aldrich 98%), se utilizaron sin ningún tratamiento previo. Hexano grado técnico se destilo previo a su uso. Acetato de etilo grado técnico se destilo previo a su uso.

Preparación del electrolito soporte *N, N, N*-tributil-*N*-metilamonio metilsulfato *n*-BuN₄ Me⁺OSO₃Me⁻ (TBAMS)

Se disolvieron 48 mL de tributilamina (0.2 mol) en 200 mL de THF anhidro y 10 mL de sulfato de dimetilo (0.1 mol) en 50 mL de THF anhidro. Ambas disoluciones se enfriaron a 0 °C y, la disolución de sulfato de dimetilo se adicionó lentamente gota a gota en un intervalo de 1 hr bajo atmósfera inerte, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C y la mezcla final de reacción se dejó en agitación por 24 hr. Posteriormente se destilo el THF y el exceso de tributilamina a presión reducida. Sólido amarillo, rendimiento 94%.

Voltamperometría cíclica

Todos los experimentos de voltamperometría cíclica se realizaron con el potenciostato Autolab PGSTAT204 utilizando una celda electroquímica convencional para tres electrodos con capacidad de 15 mL, 3 mL de HFIP (0.15 mol/L de *N, N, N*-tributil-*N*-metilamonio metilsulfato (*n*-BuNMe⁺OSO₃Me⁻ TBAMS), 0.002 mol/L de 3-*tert*-butil-4-hidroxianisol. A esta disolución se le adicionaron diversos volúmenes de disolvente (DMF, ACN, MeOH, AcOH). Las voltamperometrías cíclicas se realizaron utilizando un electrodo de trabajo de BDD (d= 3mm), carbón vítreo (d= 3mm) o Pt (d= 3mm), Pt como contraelectrodo y Ag/AgCl saturado de LiCl en EtOH ($E = 0.143 \text{ V vs SHE}$)^[34] como electrodo de referencia. La temperatura de trabajo se controló a 22 °C por medio de un baño con termostato y recirculación en una celda termostática.

Micro y macroelectrólisis

Las micro y macroelectrólisis se realizaron a corriente constante con la fuente de poder R&S HMP4000 utilizando electrodos de BDD (2 cm²), carbón vítreo (2 cm²). Las micro y macroelectrólisis se detuvieron hasta que se consumió una cantidad de carga de 2.2 F/mol. Las microelectrólisis para el estudio de las condiciones de reacción

se realizaron a una densidad de corriente $j = 2.5 \text{ mA/cm}^2$, 5 mA/cm^2 y 10 mA/cm^2 , utilizando 3-*tert*-butil-4-hidroxianisol (0.38 mmol), electrolito soporte: TBAMS (0.1 mol/L) en distintas mezclas de disolvente HFIP/ (MeOH, ACN, DMF, AcOH) en celdas no divididas de teflón de un volumen de 10 mL.^[35] El producto de electrolisis se analizó por Cromatografía de Gases. Las macroelectrólisis se llevaron a cabo bajo corriente controlada con macroelectrodos de BDD (56 cm^2) y carbón vítreo (56 cm^2) utilizando 3-*tert*-butil-4-hidroxianisol (8.5 mmol), electrolito soporte TBAMS (0.1 mol/L) en celdas no divididas de vidrio de un volumen de 50 mL,^[26] los productos fueron aislados mediante cromatografía en columna.

Análisis cromatográfico

Se tomo 0.5 mL del crudo de reacción electrolizada, se eluyó a través de una micro-columna de silica gel (preparada en una pipeta Pasteur) con acetato de etilo grado HPLC para retirar el electrolito soporte del crudo de reacción. Posteriormente se llevó a un aforo de 2 mL, y esta muestra se analizó por cromatografía de gases. La cromatografía de gases fue llevada a cabo con el cromatógrafo de gases Agilent Technologies Modelo 7890B con detector FID. columna HP-5 (Agilent Technologies), gas acarreador: N_2 , Infra 99.999%, volumen de inyección = 1 μL , temperatura del puerto de inyección: 100°C , rampa de temperatura: 310°C durante 10 min.

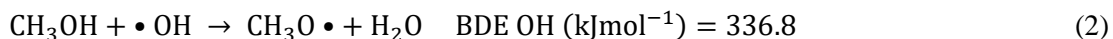
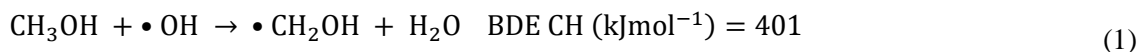
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudio de caracterización electroquímica

Sistemas MeOH/HFIP TBAMS 0.15 mol/L

La estabilidad electroquímica de las mezclas de HFIP/MeOH, se investigó utilizando electrodos de BDD, carbón vítreo y platino mediante voltamperometría cíclica. En el voltamperograma correspondiente para la mezcla de HFIP/MeOH 1:1 usando BDD como electrodo de trabajo (figura 6) se observa en el límite anódico que a partir de 1.8 V empieza la oxidación lenta del disolvente hasta alcanzar un pico de oxidación en $E_p^{ox} = 2.5 \text{ V}$, subsecuentemente alcanza la barrera de anódica. en $E = 2.7 \text{ V}$. Esto puede deberse a que sobre la superficie del electrodo de BDD ocurre la reacción de abstracción oxidativa de hidrógeno, lo que conduce a la formación de radicales altamente reactivos como los radicales hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) en medio acuoso los cuales se encuentran adheridos sobre la superficie de BDD o radicales hidroalquilo ($\bullet\text{ROH}$) o alcoxilo ($\text{RO}\bullet$) provenientes de alcoholes,^[36] por lo tanto en un medio fluoro-alcohol como HFIP/MeOH es posible que se lleve a cabo la oxidación de MeOH. En el límite catódico se observa una señal de reducción que empieza a -0.8V con un pico de reducción $E_p^r = -1.1 \text{ V}$, y la reducción del disolvente se logra hasta -1.6 V . La señal catódica observada en BDD puede deberse a la reducción de un producto de la oxidación sobre BDD. Es posible que el producto provenga de una reacción de abstracción de H entre el enlace O-H o C-H del MeOH y el radical hidroxilo OH generado por la oxidación de pequeñas cantidades de H_2O contenidas en el medio de electrólisis sobre el electrodo de BDD.^[37] La

energía de disociación del enlace (BDE) C-H^[36] es mayor que la (BDE) O-H,^[38] indicando que se prefiere la abstracción de H entre el enlace O-H para general radicales alcóxilo.



El emplear carbón vítreo como electrodo de trabajo se observa una señal de oxidación lenta que comienza a 1.7 V y el límite anódico se alcanza a 2 V, similar en BDD. En el límite catódico la reducción del disolvente ocurre en -1.9 V, no se observa alguna otra señal de reducción del disolvente. Para Pt, se observa que la reducción del disolvente comienza en $E_p^r = -0.5$ V, debido al bajo valor de sobrepotencial de reducción de H⁺ (figura 6), mientras que el límite anódico la oxidación del disolvente comienza en un valor $E = 2.5$ V. El aumento de la proporción del disolvente no fluorado presenta los mismos valores de ventana de electroactividad. Cabe destacar que las ventanas de electroactividad de la mezcla HFIP/MeOH incrementa la en la parte catódica en comparación que con HFIP puro. En la tabla 1 se resumen los valores encontrados con la mezcla MeOH/HFIP 1:1.

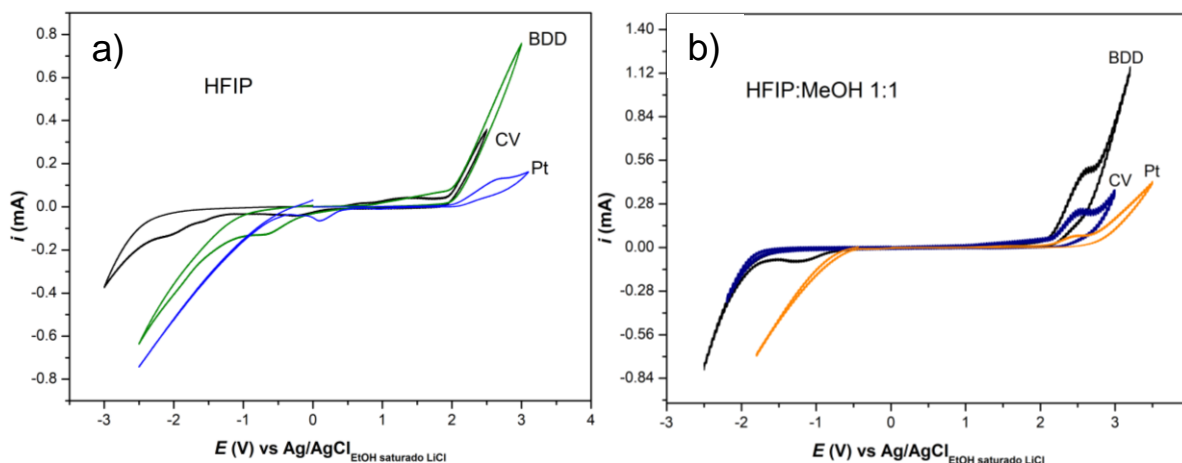


Figura 6.-Voltamperometría cíclica de HFIP (a) y las mezclas de HFIP/MeOH (b). Electrodo de trabajo = BDD, Carbón vítreo y Pt. Pt como contraelectrodo y Ag/AgCl sat. LiCl en EtOH como electrodo de referencia. Electrolito soporte 0.1M ⁿBu₄NMe⁺OSOMe⁻, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Tabla 1. Ventanas de electroactividad para el sistema HFIP/MeOH.

Disolvente	Electrodo de trabajo	Proporción (v/v)	Límite catódico (V)	Límite anódico (V)	Ventana de potencial (V)
HFIP/MeOH	BDD	1:1	-1.6	1.9	3.5
	CV	1:1	-1.5	1.7	3.3
	Platino	1:1	-0.5	2.2	2.7

Las ventanas de electroactividad con otros disolventes se encuentran resumidas en la tabla 1 en el anexo 1. Estos datos indican que los sistemas de disolventes son estables electroquímicamente en un amplio rango de potencial.

Caracterización por voltamperometría cíclica del 3-*tert*-butil-4-hidroxianisol.

El comportamiento electroquímico del compuesto fenólico 3-*ter*-butil-4-hidroxianisol (**A**) se estudió como compuesto modelo mediante voltamperometría cíclica en las mezclas de HFIP/MeOH, utilizando electrodos de BDD, carbón vítreo y platino. En la figura 7 (línea negra) se muestra la voltamperometría de (**A**) en HFIP puro utilizando BDD como ánodo. El voltamperograma indica que la oxidación de (**A**) es característico de un sistema irreversible, presenta un pico de oxidación $E_p^{ox} = 1.20$ V. En la mezcla de disolventes se observa un desplazamiento del potencial de oxidación de (**A**) hacia el sentido catódico debido a que la adición de MeOH como co-disolvente actúa como una base débil facilitando la desprotonación del radical catión del fenol mediante enlaces puentes de hidrógeno.^[27] El potencial de pico de oxidación de (**A**) en la proporción 1:1 de HFIP/MeOH es $E_p^{ox} = 1.08$ V. La forma y el tamaño de la señal de oxidación no se afecta con la disminución de la proporción del disolvente fluorado.

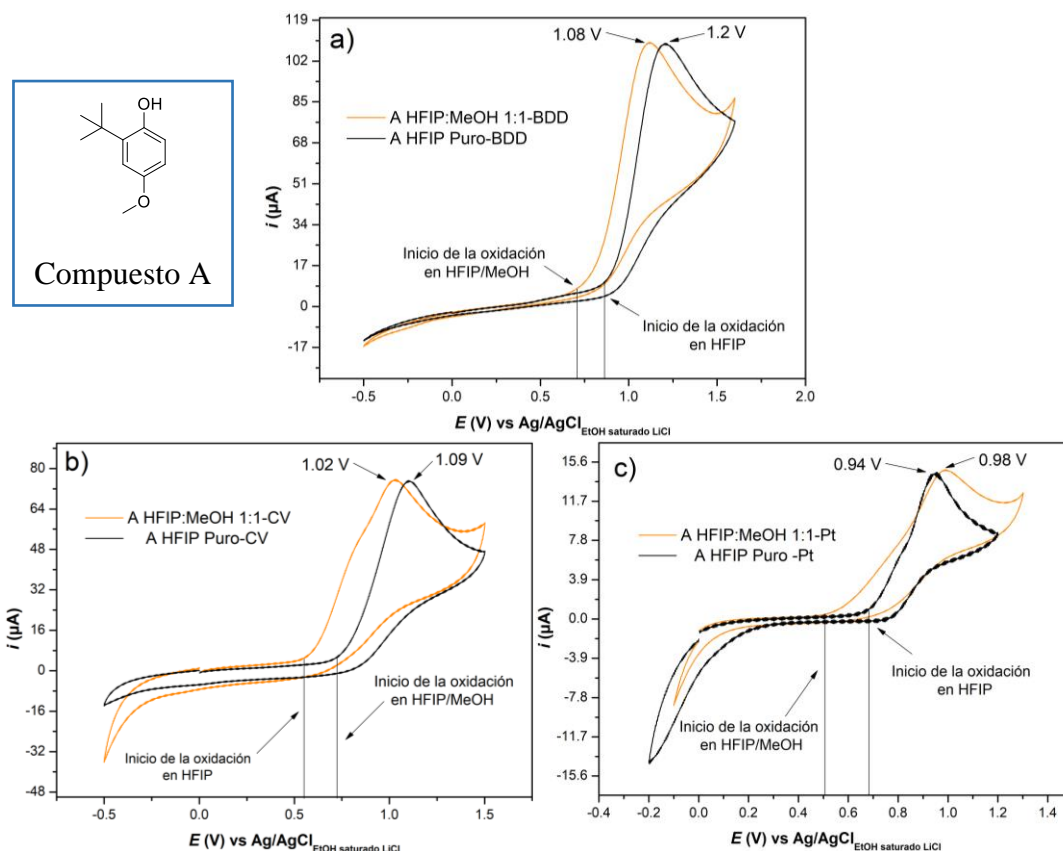


Figura 7.- Voltamperometría cíclica de 0.002 mol/L de 3-*ter*-butil-4-hidroxianisol en diferentes proporciones de HFIP/MeOH. Electrodo de trabajo: BDD (a), Carbón vítreo (b), Pt (c). Pt, como contraelectrodo y Ag/AgCl sat. LiCl . Electrolito soporte 0.15M ${}^n\text{Bu}_4\text{NMe}^+\text{OSO}_3\text{Me}$, $\nu = 100$ mV s^{-1} .

El cambio de BDD por carbón vítreo como electrodo de trabajo bajo las mismas condiciones muestra que la oxidación de (A), presenta un pico irreversible de oxidación a $E_p^{ox} = 1.09$ V en HFIP puro (figura 7 b). Al adicionar MeOH se observa un desplazamiento del potencial del pico de oxidación hacia el sentido catódico, siendo el potencial del pico de oxidación de $E_p^{ox} = 1.02$. Además, el inicio de la oxidación ocurre en potenciales más catódicos, $E = 0.55$ V y la señal muestra un hombro indicando que dos procesos de oxidación ocurren de manera silmultanea. Utilizando Pt como ánodo se tiene un potencial de oxidación del compuesto $E_{ox} = 0.94$ V en HFIP puro, y prácticamente se mantiene el potencial de pico de oxidación cuando se agrega MeOH como co-disolvente. Al igual que en carbón vítreo el inicio de la oxidación del fenol ocurre a potenciales más catódicos.

La adición de MeOH como co-disolvente puede llevar a cambios en las propiedades físicas de HFIP, en particular la viscosidad puede ser afectada. La viscosidad de la disolución puede tener mayor influencia sobre el comportamiento electroquímico de algún sustrato. La intensidad de la corriente anódica es inversamente proporcional a la viscosidad del disolvente, el coeficiente de difusión del sustrato es directamente proporcional a la intensidad de corriente como lo muestra la ecuación (2).

$$i_p = (2.99 \times 10^5) \alpha^{1/2} A C_0^* D_0^{1/2} \nu^{1/2} \quad (2)$$

e inversamente proporcional a la viscosidad mediante la ecuación de *Stokes-Einstein* (3).^[39]

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad \begin{array}{l} \text{HFIP } \eta/\text{cp} = 1.62^{40} \\ \text{MeOH } \eta/\text{cp} = 0.54^{20} \end{array} \quad (3)$$

donde k_B es la constante de Boltzmann, T es la temperatura absoluta, η es la viscosidad y r el radio de la molécula, considerada como esfera dura. Para el caso de la mezcla HFIP/MeOH esta debe poseer una viscosidad menor que HFIP puro,^[41] lo cual implica que el coeficiente difusión de las materias primas aumente en este medio y por lo tanto este efecto favorezca una reacción de transformación en una escala mayor (electrólisis preparativa).

Efecto de la piridina en la oxidación del fenol A

Al realizar la voltamperometría cíclica del 3 *tert*-butil-4-hidroxianisol junto con piridina en el electrodo de trabajo BDD utilizando la proporción 1:1 de HFIP/MeOH se modifica la forma del voltamperograma drásticamente (figura 8a). El potencial de oxidación del fenol se desplaza a potenciales anódicos hasta 1.45 V. El incremento de la corriente se debe a que se utilizó una disolución más concentrada 0.006 mol/L de (A) con la finalidad de observar mejor el comportamiento de la piridina y las señales catódicas, la adición de piridina fue de 2 eq., además, se observa un segundo pico de oxidación en $E = 1.63$ V, el cual se debe a la oxidación de un intermediario generado por la presencia de piridina en el medio. Cabe destacar que con la adición de piridina se generan 2 señales de

reducción en la parte catódica, la primera señal es un sistema irreversible con un pico de reducción en $E_p^{red} = 0.18$ V y la segunda señal se detecta a $E_p^{red} = -0.12$ V. Estas señales se deben a la reducción del algún compuesto generado en la oxidación en presencia de piridina. Bajo estas mismas condiciones con carbón vítreo como ánodo, se observa que de igual manera ocurre un desplazamiento del potencial de oxidación hacia potenciales anódicos $E = 1.32$ V debido a la presencia de piridina en el medio de electrólisis; sin embargo, las señales catódicas no se observan en este electrodo. Después de este valor de potencial, solo se aprecia la barrera de oxidación del disolvente. Lamentablemente por restricciones de tiempo derivado de la pandemia de covid-19 no fue posible realizar las voltamperometrías con el electrodo de Pt.

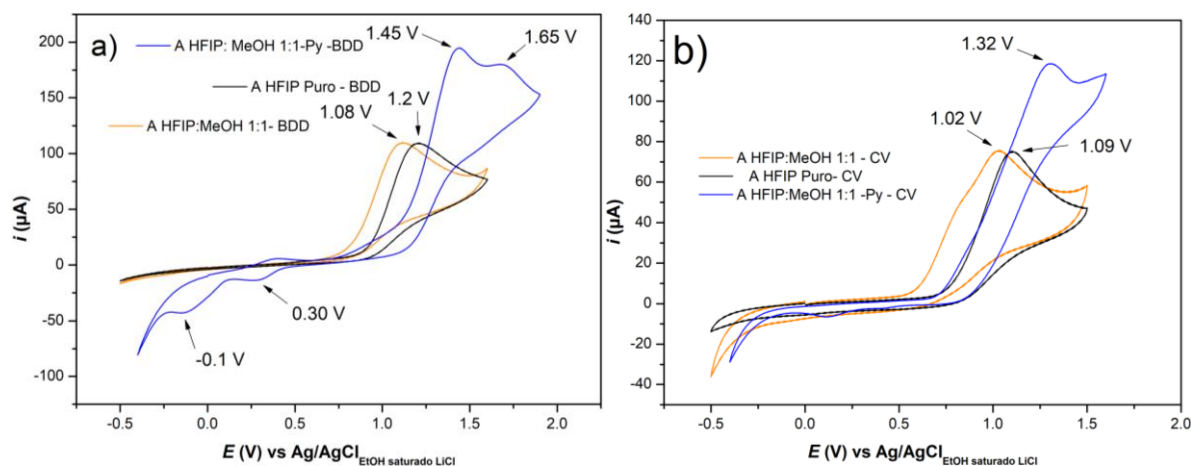
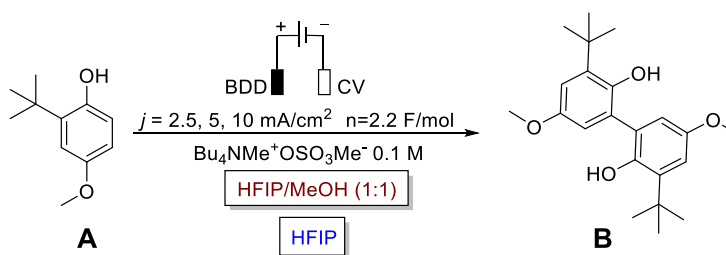


Figura 8.- Voltamperometría cíclica de 2 mM y 6 mM de 3-*ter*-butil-4-hidroxianisol, 2 eq Py en diferentes proporciones de HFIP/MeOH. Electrodo de trabajo: BDD (a), Carbón vítreo (b). Pt, como contra electrodo y Ag/AgCl sat. LiCl. Electrolito soporte 0.15M n Bu₄NMe⁺OSO₃Me⁻, $v = 100$ mV s⁻¹

Microelectrólisis preparativas para el monitoreo de las condiciones de reacción

El estudio de las microelectrólisis preparativas se llevó a cabo disolviendo 0.38 mmol del fenol en HFIP puro y en la mezcla HFIP/MeOH 1:1 en una celda de teflón sin dividir probando distintas densidades de corriente ($j = 2.5$ mA/cm², 5 mA/cm² y 10 mA/cm²), las electrólisis se detuvieron hasta que se consumió una carga de 2.2 F/mol, empleando tributilmetilamonio metilsulfato 0.1 mol/L como electrolito soporte, a temperatura ambiente, utilizando electrodo de trabajo BDD y carbón vítreo como cátodo (esquema 4)



Esquema 4.- Evaluación de las condiciones de reacción para la electrosíntesis del bifenlo (B).

La solución electrolizada se analizó mediante cromatografía de gases (CG). Previamente se determinó el tiempo de retención de una disolución de estándares conteniendo el 3-*ter*-butil-4-hidroxi-anisol (fenol (A)) y el producto esperado del acoplamiento areno-areno 3,3'-di-*ter*-butil-5,5'-dimetoxi-2,2'-bifenol (compuesto B).

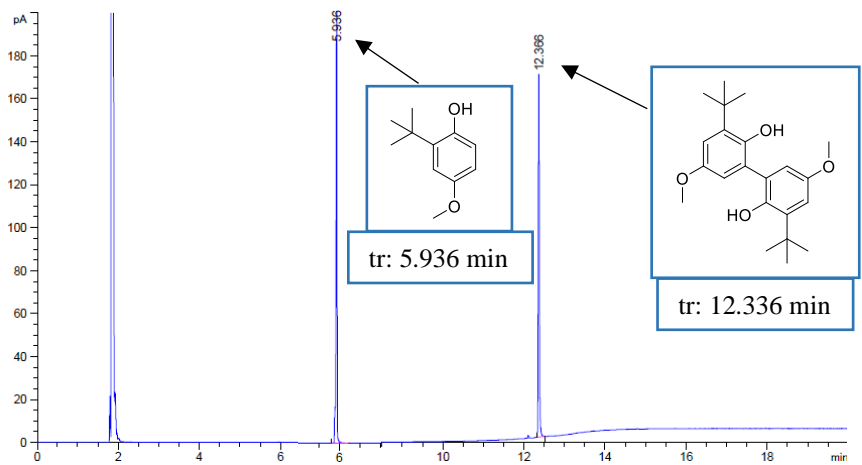


Figura 9- Cromatograma de los estándares 3-*ter*-butil-4-hidroxi-anisol y del 3,3'-di-*ter*-butil-5,5'-dimetoxi-2,2'-bifenol

En el cromatograma (figura 9) se observa la señal correspondiente al fenol de partida (A) el cual presenta un tiempo de retención $t = 5.93$ min. También se observa que la señal correspondiente al bifenol (B) presenta un tiempo de retención de 12.336 min.

En el cromatograma correspondiente a la electrólisis del fenol (A) en HFIP puro a $j = 5 \text{ mA/cm}^2$ (figura 10 a) se observa que disminuye la intensidad de la señal correspondiente al fenol (A), lo cual indica que se consume durante la electrólisis, también aparecen dos señales, una señal intensa con un tiempo de retención de $t = 3.72$ min la cual se designará como (I) y seguido de otra señal menos intensa con un tiempo de retención de 3 min la cual se designará como (II). Además, se observa una señal pequeña con un tiempo de retención de 12.84 min. que corresponde al bifenol (B). Cuando se realiza la electrólisis del fenol (A) con la mezcla HFIP/MeOH a 2.5 mA/cm^2 se puede observar en su correspondiente cromatograma (figura 10b) una señal intensa correspondiente al fenol (A), la altura de la señal indica que la conversión del fenol a 2.5 mA/cm^2 es baja. No se observa la señal cromatográfica correspondiente al bifenol (B), en cambio, se observa nuevamente la señal (I) en mayor intensidad que la señal (II). Un nuevo pico cromatográfico aparece con un tiempo de retención de 6.38 min de intensidad similar la señal (II) la cual se designará como (III). Al efectuar la electrólisis bajo las mismas condiciones aumentando solamente la densidad de corriente a 5 mA/cm^2 resulta en una disminución pequeña del pico cromatográfico correspondiente al fenol (A) (figura 10 c), lo cual indica que aumentó ligeramente la electroconversión del fenol, esto resulta en el aumento de la intensidad del pico (I) y del pico (II), siendo de mayor proporción (I) que (II).

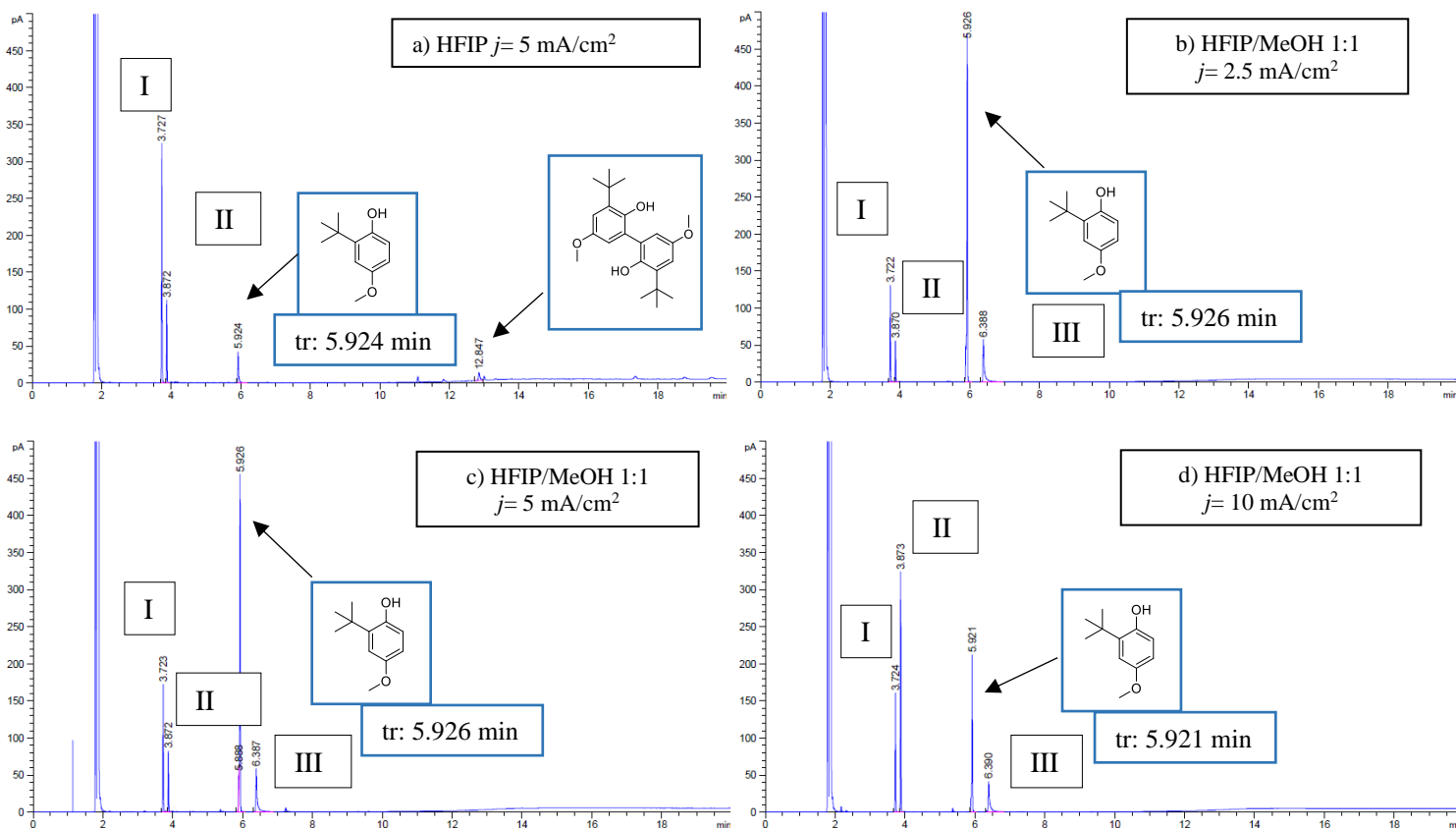
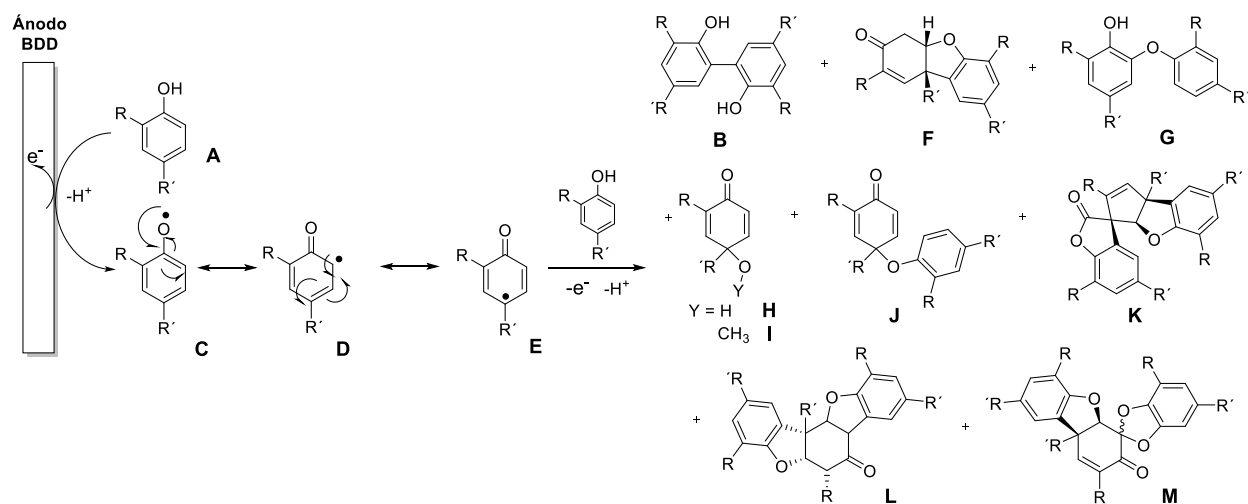


Figura 10.- Cromatogramas de microelectrólisis del fenol realizadas a diferentes densidades de corriente. a) HFIP puro como disolvente, electrolito soporte: MTBAMS 0.1 M, $j = 5 \text{ mA/cm}^2$, $n = 2.2 \text{ F/mol}$, BDD como ánodo y carbón vítreo como cátodo. b) HFIP/MeOH 1:1 como disolvente, electrolito soporte: MTBAMS 0.1M, $n = 2.2 \text{ F/mol}$, BDD como ánodo y carbón vítreo como cátodo, densidad de corriente: b) $j = 2.5 \text{ mA/cm}^2$, c) $j = 5 \text{ mA/cm}^2$, d) $j = 10 \text{ mA/cm}^2$.

Al realizar la electrólisis del fenol (A) aumentando la densidad de corriente a 10 mA/cm^2 , en su correspondiente cromatograma (figura 10 d) se puede observar que la señal correspondiente al bifenol (B) no se observa, mientras que la señal (II) ahora tiene una intensidad mayor que la señal (I), y la señal (III) permanece sin cambio alguno. Cabe destacar que la intensidad del pico correspondiente al fenol (A) disminuyó hasta la mitad, el cual indica que el fenol (A) se consume durante la electrólisis a mayor densidad de corriente. En ninguna de las condiciones empleadas se observa el pico cromatográfico correspondiente al bifenol (B). Si bien, cuando los fenoles son tratados bajo condiciones oxidantes, el producto de acoplamiento 2,2'-bifenol se lleva a cabo junto con la formación de otros subproductos, entre los productos descritos para esta reacción (Esquema 5)^[42] se encuentran quinonas (H, I, J), cetona de Pummerer (F), diaril éteres (G) y estructuras policíclicas (K, L, M). Por lo tanto, la formación del bifenol (B) se lleva preferentemente cuando se utiliza HFIP puro como disolvente. En este disolvente el fenol (A) es oxidado en el ánodo generando el radical fenoxilo (C), el cual tautomeriza hacia el intermediario (D), éste intermediario experimenta un ataque nucleofílico por parte de otra molécula de fenol generando el bifenol (B)^[29]. Debido a que la columna usada (HP-5) presenta una separación por tamiz molecular,

los productos con menor tiempo de retención son los de menor tamaño, por lo que la aparición de las señales **(I)**, **(II)** y **(III)** probablemente correspondan a los productos **(H)**, **(I)** y **(J)** derivados de la oxidación del fenol **(A)**, los cuales son estructuralmente similares a la quinona (Esquema 5). Lamentablemente por las restricciones de tiempo y laboratorio derivadas por la pandemia de covid-19, no fue posible aislarlas ni caracterizarlas.



Esquema 5.- Mecanismo reacción del acoplamiento C-C entre fenoles.^[42]

El uso de la mezcla HFIP/MeOH como disolvente para llevar a cabo la electrólisis propicie la formación de productos estructuralmente similares a la quinona como **(H)**, **(I)** y **(J)**, la formación de estos compuestos quinoicos puede deberse a que el intermediario **(E)** experimente un segundo proceso de oxidación y posteriormente reaccione con metanol, HFIP o con el agua contenida en el medio, incrementando las señales **(I)**, **(II)** y **(III)** que aparecen en los cromatogramas. Además, es posible que el bifenol **(B)** generado durante la electrólisis experimente procesos de oxidación en el ánodo o con los radicales hidroxilos generados en BDD por la oxidación de agua contenida en MeOH, dando lugar a la formación de estructuras similares a **(F)** o incluso estructuras policíclicas como **(K)**, **(L)** y **(M)**.

Debido a que el protón del fenol **(A)** es ácido, se realizó una reacción ácido-base entre el fenol **(A)** y una base orgánica como *n*-Bu₃N (pK_a(MeOH) = 10.3)^[43] para poder formar el ion fenóxido o facilitar la pérdida de H⁺ de los intermediarios formados, el cual bajo las condiciones electroquímicas favorezca el aducto de acoplamiento C-C. En este sentido, se realizaron microelectrólisis con la adición de *n*-Bu₃N a diferentes densidades de corriente ($j = 2.5 \text{ mA/cm}^2$, 5 mA/cm^2 y 10 mA/cm^2), incrementando la cantidad de carga a $n = 3.2 \text{ F/mol}$ y *n*-Bu₄N⁺PF₆⁻ como electrolito soporte y se analizaron mediante CG. El cromatograma correspondiente a la electrólisis realizada a 2.5 mA/cm^2 (figura 11a) se observa que el pico cromatográfico del fenol **(A)** disminuye drásticamente con la adición de 1 equivalente de *n*-Bu₃N, lo cual indica un aumento de la electroconversión del fenol **(A)**. Además, se observa la aparición del pico cromatográfico correspondiente al bifenol **(B)**. No obstante, se observa que la señal **(I)**

comparando la figura 10b vs figura 11b la adición de 1eq. de $n\text{-Bu}_3\text{N}$ incrementa preferentemente que la señal (II) mostrando que puede ser un subproducto mayoritario, y la señal (III) no se detecta en presencia de $n\text{-Bu}_3\text{N}$.

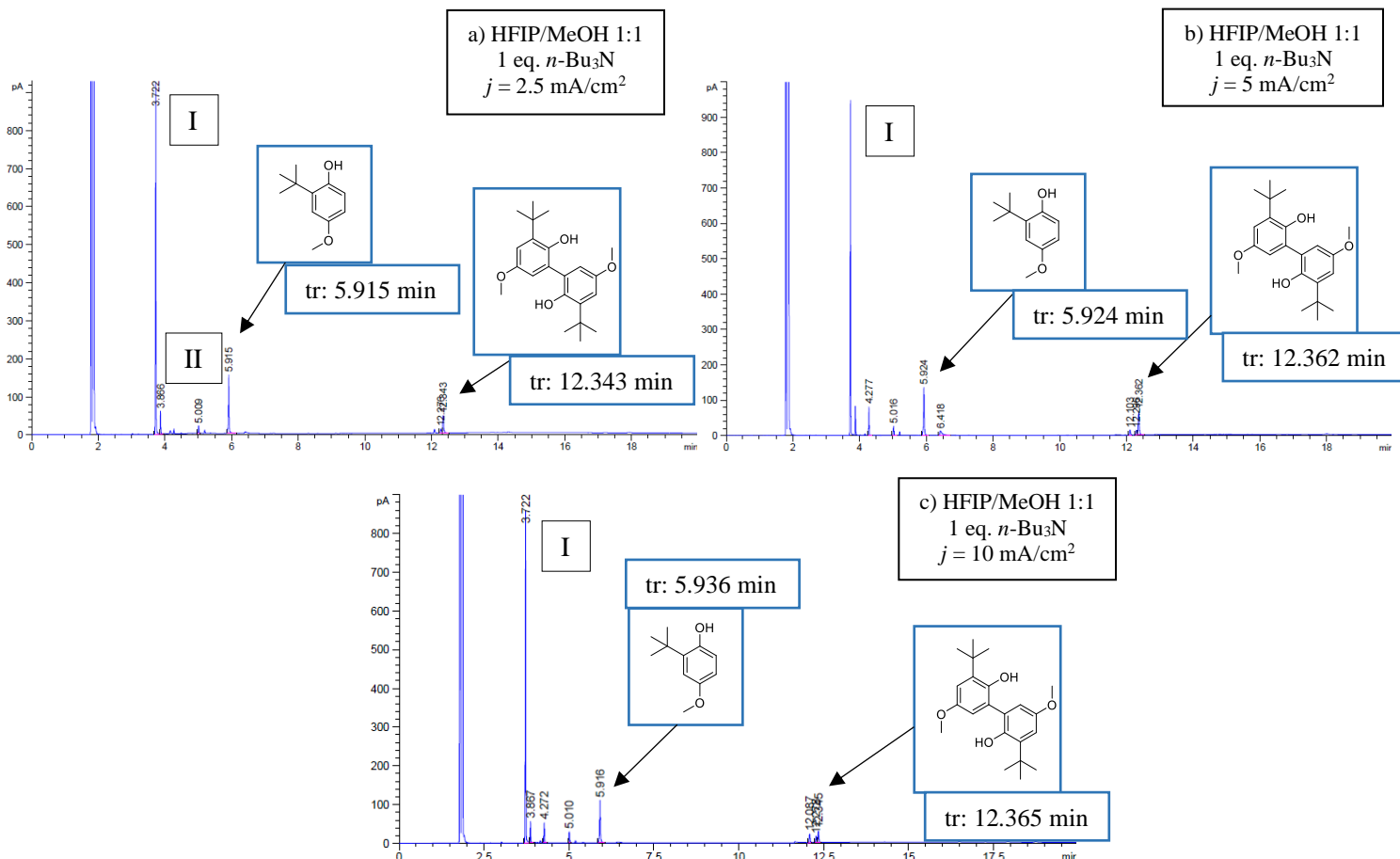
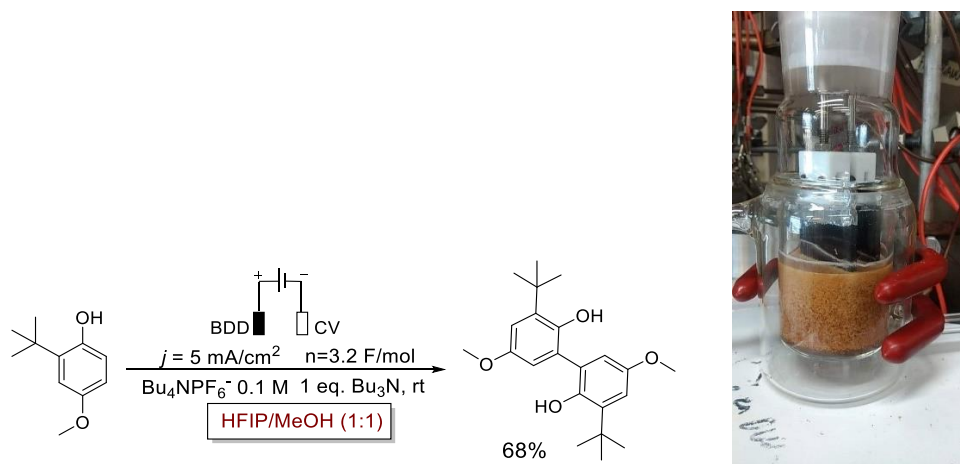


Figura 11.- Cromatogramas de electrolisis del fenol A con 1 eq. de Bu_3N en diferentes densidades de corriente. Condiciones: HFIP/MeOH 1:1, electrolito soporte: $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$ 0.1M, 1 eq. Bu_3N , $n = 3.2 \text{ F/mol}$, BDD como ánodo y carbón vítreo como cátodo. a) 2.5 mA/cm^2 , b) 5 mA/cm^2 , c) 10 mA/cm^2 .

Se observa que en el cromatograma obtenido de la electrolisis realizada a 5 mA/cm^2 en presencia de base (figura 11b) el pico cromatográfico del fenol (A) disminuye, por lo tanto, se aumenta la electroconversión del fenol (A) a dicha densidad de corriente. Se observa el pico correspondiente al fenol (A), sin embargo, el empleo de 5 mA/cm^2 resulta en una sobreoxidación del sustrato puesto que aparecen nuevos picos de poca intensidad con un tiempo de retención de $t = 4.27 \text{ min}$. y $t = 5.01 \text{ min}$., este mismo comportamiento se observa en el cromatograma (figura 11c) al utilizar una densidad de corriente de 10 mA/cm^2 . Sin embargo, la relación del área de pico entre la materia prima y el aducto de acoplamiento es mayor para este último empleando 5 mA/cm^2 , por lo que procedió a realizar una macroelectrolisis del fenol (A) para intentar obtener el aducto de acoplamiento C-C.

Macroelectrólisis para la electrosíntesis del 3,3'-di-*tert*-butil-5,5'-dimetoxi-2,2'-bifenol

Dado que el cromatograma b) de la figura 11 muestra las mejores condiciones electroquímicas para llevar a cabo la electrolisis del fenol (A), se procedió a realizar una macroelectrólisis del fenol (A) (8.5 mmol) en una celda sin dividir a temperatura ambiente, utilizando una densidad de corriente de 5 mA/cm², BDD y CV fueron utilizados como ánodo y cátodo respectivamente, hexafluorofosfato de tetrabutilamonio fue utilizado como electrolito soporte, 1 equivalente de *n*-Bu₃N como base y se empleó la mezcla de HFIP/MeOH (1:1) (50 mL) como disolvente. La electrolisis se efectuó hasta que se consumió una cantidad de carga de 3.2 F/mol (esquema 6).



Esquema 6.-Electrosíntesis del 3,3'-di-*tert*-butil-5,5'-dimetoxi-2,2'-bifenol. (Derecha)- Macroelectrólisis.

Se formó un precipitado, el cual se filtró por vacío, se lavó con MeOH frío y se recrystalizó con MeOH. Del crudo de electrolisis y las aguas madres se realizó una extracción con AcOEt. La fase orgánica se secó y se purificó el producto acoplamiento mediante cromatografía en columna. Se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 220 °C en un rendimiento del 68%, se caracterizó mediante resonancia magnética nuclear de ¹H mostrando las siguientes señales que corresponden al producto descrito en la literatura^[44] ¹H NMR (CD₃SOCD₃, 300 MHz) δ 8.54 (s, 2H), δ 6.82 (d, 2H, $J = 3.3 \text{ Hz}$), δ 6.72 (d, 2H, $J = 3 \text{ Hz}$), δ 3.75 (s, 6H), 1.40 (s, 18H). Lamentablemente por restricciones de tiempo derivado de la pandemia de covid-19 no fue posible realizar micro y macroelectrólisis con la adición de una equivalente de piridina para la obtención del producto de acoplamiento C-O.

CONCLUSIONES

- Se demuestra que las mezclas de disolventes HFIP/MeOH, HFIP/DMF, HFIP/ACN, HFIP/AcOH, presentan estabilidad electroquímica frente a electrodos de BDD, carbón vítreo y Pt y pueden ser empleadas en reacciones de electrosíntesis.
- El potencial de oxidación del 3- *tert*-butil-4-hidroxianisol disminuye hacia valores catódicos con el uso de la mezcla HFIP/MeOH (1:1) utilizando un menor volumen del disolvente fluorado lo cual permite vislumbrar futuras aplicaciones de esta mezcla en electrosíntesis orgánica.
- Se logró la síntesis del 3,3'-di-*tert*-butil-5,5'-dimetoxi-2,2'-bifenol en un menor volumen de disolvente fluorado con la mezcla HFIP/MeOH 1:1 y 1 eq de tributilamina por favorecer la abstracción de protón de los intermediarios generados.
- La adición de piridina a la mezcla de HFIP/MeOH modifica el comportamiento electroquímico del fenol, pero no fue posible demostrar el producto que se obtiene por el confinamiento debido al covid-19.

ANEXO 1

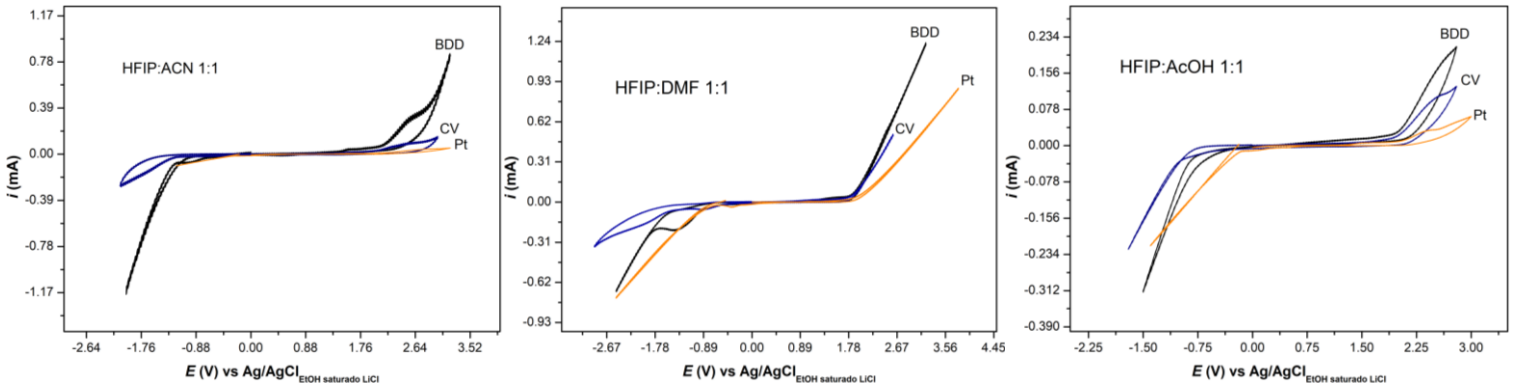


Figura A1.-Voltamperometría cíclica de las mezclas de HFIP/ACN, HFIP/AcOH y HFIP/DMF. Electrodo de trabajo = BDD, Carbón vítreo y Pt. Pt como contraelectrodo y Ag/AgCl sat. LiCl en EtOH como electrodo de referencia. Electrolyte soporte 0.1M. ${}^n\text{Bu}_4\text{NMe}^+\text{OSOMe}^-$, $v = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Tabla 1. Ventanas de electroactividad de los sistemas HFIP/ (MeOH, DMF, ACN, AcOH).

Disolvente	Electrodo de trabajo	Proporción	Límite catódico	Límite anódico	Ventana de potencial
HFIP/MeOH	BDD	1:1	-1.6	1.9	3.5
		1:2	-1.6	1.8	3.4
	Carbón vítreo	1:1	-1.5	1.7	3.2
		1:2	-1.6	1.7	3.3
	Platino	1:1	-0.5	2.2	2.7
		1:2	-0.5	2.2	2.7
HFIP/ACN	BDD	1:1	-1.2	2	3.2
		1:2	-1.3	2	3.3
	Carbón vítreo	1:1	-1.2	2	3.2
		1:2	-1.2	2	3.2
	Platino	1:1	-0.6	2.1	2.6
		1:2	-0.6	2.1	2.6
HFIP/DMF	BDD	1:1	-0.7	1.8	2.5
		1:2	-0.7	1.8	2.5
	Carbón vítreo	1:1	-0.3	1.8	2.1
		1:2	-0.5	1.8	2.3
	Platino	1:1	-0.5	1.9	2.4
		1:2	-0.5	1.9	2.4
HFIP/AcOH	BDD	1:1	-0.3	1.9	2.4
		1:2	-0.5	2	2.5
	Carbón vítreo	1:1	-0.9	2	3.2
		1:2	-0.9	1.9	2.4
	Platino	1:1	0.5	1.9	1.5
		1:2	0.5	1.9	1.5

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ I. Colomer, A. E. R. Chamberlain, and M. B. Haughey, *Nat. Rev. Chem.*, **1**, 0088 (2017).
- ² W. J. Middleton, and R. V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.*, **86** (22), 4948-4952 (1964).
- ³ L. Ebersson, M. P. Hartshorn, and O. Persson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **11**, 1131-1132 (1995).
- ⁴ F. L. Schadt, T. W. Bentley, and P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **98** (24), 7667-7675 (1976).
- ⁵ L. Ebersson, M. P. Hartshorn, O. Persson, and F. Radner, *Chem. Commun.*, **18**, 2105-2112 (1996).
- ⁶ M. J. Kamlet, J.-L. M. Abboud, M. H. Abraham, and R. W. Taft, *J. Org. Chem.*, **48** (17), 2877-2887 (1983).
- ⁷ X.-D. An, and J. Xiao, *Chem. Rec.*, **20**, 142-161 (2020).
- ⁸ C. Kingston, M. D. Palkowitz, Y. Takahara, J.C. Vantourout, B. K. Peters, Y. Kawamata, and P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.*, **53** (1), 72-83 (2020).
- ⁹ I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, and A. Börner, *Synthesis*, **19**, 2925-2943 (2007).
- ¹⁰ Y. Kita, H. Tohma, K. Hatanaka, T. Takada, S. Fujita, S. Mitoh, H. Sakurai, and S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3684-3691 (1994).
- ¹¹ L. Ebersson, M. P. Hartshorn, and O. Persson, *Acta Chem. Scand.*, **49**, 640-644 (1995).
- ¹² L. Ebersson, M. P. Hartshorn, J. J. McCullough, and O. Persson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **2**, 1735-1744 (1995).
- ¹³ O. Hollóczki, A. Berkessel, J. Mars, M. Mezger, A. Wiebe, S. R. Waldvogel, and B. Kirchner, *ACS Catal.*, **7**, 1846-1852 (2017).
- ¹⁴ A. Berkessel, S. S. Vormittag, N. E. Schlöer, and J.-M. Neudörfl, *J. Org. Chem.*, **77** (22), 10145-10157 (2012).
- ¹⁵ A. Berkessel, J. A. Adrio, D. Hüttenhain, and J. M. Neudörl, *J. Am. Chem. Soc.*, **128** (26), 8421-8426 (2006).
- ¹⁶ S. Henkel, M.C. Misuraca, P. Troselj, J. Davidson, and C.A. Hunter, *Chem. Sci.*, **9**, 88-99 (2018).
- ¹⁷ R. Francke, S. R. Waldvogel, D. Cericola, R. Kötz, and D. Weingarth, *Electrochim. Acta*, **62**, 372-380 (2012).
- ¹⁸ S. Lips, and S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem*, **6**, 1649-1660 (2019).
- ¹⁹ A. Webber, *J. Electrochem. Soc.*, **138** (9), 2586-2590 (1991).
- ²⁰ D. T. Sawyer, A. Sobkowiak, and J. L. Roberts, *Electrochemistry for Chemist*, pp. 306-339, John Wiley & Sons, New York (1995).
- ²¹ J. Nikl, D. Ravelli, D. Schollmeyer, and S. R. Waldvogel, *ChemElectroChem.*, **6**, 4450-4455 (2019).
- ²² J. Nikl, S. Lips, D. Schollmeyer, R. Franke, and S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.*, **25**, 6891-6895 (2019).
- ²³ S. Lips, A. Wiebe, B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke and S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 10872 (2016).
- ²⁴ E. Rodrigo, H. Baunis, E. Suna, and S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.*, **55**, 12255-12258 (2019).
- ²⁵ J. M. Ramos-Villaseñor, E. Rodríguez-cárdenas, C. E. Barera-Díaz and B. A. Frontana-Uribe, *J. Electrochem. Soc.* **167**. 155509.
- ²⁶ A. Kirste, B. Elsler, G. Schnakenburg, and S. R. Waldvogel, *J. Am. Chem. Soc.*, **134** (7), 3571-3576 (2012).
- ²⁷ B. Esler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, and S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 5210-5213 (2014).
- ²⁸ B. Riehl, K. M. Dyballa, R. Franke, and S. R. Waldvogel, *Synthesis*, **49**, 252-259 (2017).
- ²⁹ A. Kirste, M. Niegier, I. M. Malkowsky, F. Stecker, A. Fischer, and S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.*, **15**, 2273- 2277 (2009).
- ³⁰ R. S. Waldvogel, and B. Elsler, *Electrochim. Acta*, **82**, 434-443 (2012).
- ³¹ E. C. Linton, B. J. Morgan, M. C. Kozłowski, *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 3193 (2009).
- ³² R. Francke, R. Reingruber, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *J. Agric. Food Chem.*, **61**, 4709 (2013).
- ³³ B. A. Frontana-Uribe, C. J. Kampf, and S. R. Waldvogel, en proceso.
- ³⁴ F. Scholtz, "Electroanalytical Methods: Guide to Experiments and applications" Springer, Germany, 396 (2010)

-
- ³⁵ C. Gütz, B. Klöchner, and S. R. Waldvogel, *Org. Process. Res. Dev.* **20**(1), 26-32 (2016).
- ³⁶ S. Ayata, A. Stefanova, S. Ernst, and H. Baltruschat, *J. Electroanal. Chem.*, **701**, 1-3 (2013).
- ³⁷ K. D. Asmus, H. Moeckel, and A. Henglein, *J. Phys. Chem.* **77**(10), 1218-1221 (1973).
- ³⁸ L. A. Gribov, I. A. NOvakov, A. I. Pavlyuchko, and O. Y. Shumovskii, *J. Struct. Chem.* **48**, 607-614 (2007)
- ³⁹ A. J. Bard and L. R. Faulkner. “*Electrochemical Methods-Fundamentals and applications*” 2 ed. Wiley & Johns, USA pp. 236.
- ⁴⁰ M. A. Matesich, J. Knoefel, H. Feldman, and D. F. Evans, *J. Phys. Chem.* **77**, 366 (1973)
- ⁴¹ B. Esler, A. Wiebe, D. Scholmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, and s. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.*, **21**, 12321 (2015)
- ⁴² S. R. Waldvogel, *Pure Appl. Chem.* **82**(4), 1055-1063 (2010).
- ⁴³ Y. E. Zevastkii, d. O. Ruzanov, and D. V. Samoilov, *Russ. J. Gen. Chem.*, **79**(9), 1890-1894 (2009).
- ⁴⁴ J. Ranjan and J. A. Tung, *J. Org. Chem.* **76**, 8376-8385 (2011).