

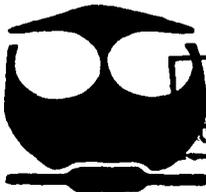


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS ELECTROQUIMICA Y TRADICIONAL DE N-ISOBUTILAMIDAS VIA ION ACILOXITRIFENILFOSFONIO: UN ESTUDIO COMPARATIVO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
JUAN CARLOS PILIADO VELASCO



TESIS CON FALLA DE ORIGEN
MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA



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.

Paginación

Discontinua

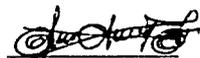
Jurado asignado:

Presidente	Prof. Ma. Antonia Dosal Gómez
Vocal	Prof. María del Rayo Salinas Vázquez
Secretario	Prof. Agustín Palma de la Cruz
1er Suplente	Prof. Marco Antonio Tafoya Rodriguez
2do. Suplente	Prof. Juan Ramirez Balderas

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Productos Naturales (2-8) y Electroquímica, Instituto de Química, UNAM

Asesor: M. en C. Agustín Palma de la Cruz



Supervisor técnico: Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe



Sustentante: Juan Carlos Piliado Velasco



A mis padres

**María Isabel Velasco López y
Francisco Piliado Romo**

Con toda mi amor y admiración; por el apoyo que me han brindado aún en las condiciones más adversas, por su ejemplo de lucha para salir adelante y quienes hicieron posible la culminación de este proyecto.

A mis Hermanos

Francisco y Jorge

Con mucho amor y porque siempre sigan el ejemplo de nuestros padres y nos una el mismo cariño que hasta hoy hemos tenido.

A

Mibe y Paquito

Por el apoyo, la comprensión, el cariño y los momentos agradables que me dedican cuando llego a casa.

A mi familia

Por el apoyo y cariño que siempre he recibido de ustedes, por el ejemplo de unión y lealtad y porque siga siendo el ejemplo perfecto de un matriarcado familiar en México.

A mis amigos

Adrián de Santiago, Adriana Garrido, Alicia Rangel, Araceli Salazar, Carlos Cañas, Carlos Reyna, Carmen Laguna, Claudia Saucedo, Francisco Rivera, Gis, Karen de la Torre, Raquel, Rosa Valdovinos, Miguel Barrera, Liliana García, Marco Vera, Miguel Martínez y Paco.

Les agradezco a todos su apoyo, su confianza, su valiosa amistad y los momentos buenos y malos que pasamos juntos.

Un agradecimiento muy especial a **Marco Antonio Cruz Suárez** por su valiosísima amistad, por hacerme la vida más llevadera y por ayudarme en momentos más difíciles.

Quiero agradecer de forma especial al **M. en C. Agustín Palma de la Cruz** y al **Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe** el haberme brindado la oportunidad de trabajar con ellos, su paciencia para la elaboración de este proyecto, su gran apoyo y su calidad humana.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	2
3. ANTECEDENTES	4
3.1. Fundamentos de la Síntesis Electroorgánica	4
3.1.1 ¿Síntesis Electroorgánica?	
3.1.2 Descripción generalizada del método de síntesis electroorgánica	
3.2. Voltamperometría	11
3.2.1 Papel de la Voltamperometría en la Síntesis Electroorgánica.	
3.3. N-Isobutilamidas	13
3.3.1 Métodos Generales en la Síntesis de amidas	
3.3.2 Síntesis vía ion Aciloxitriphenilfosfonio	
4. DESARROLLO EXPERIMENTAL	22
4.1. Generalidades	22
4.1.1 Equipo Experimental.	
4.1.2 Celdas y Electroodos	
4.1.3 Materias Primas, Reactivos y Disolventes	
4.2. Preparación de Materia Prima	25
4.3. Síntesis de N-Isobutilamidas	26
4.3.1 Procedimiento para la preparación Química de Amidas	
4.3.2 Procedimiento para la preparación Electroquímica de Amidas	

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
5.1. Síntesis Química de N-Isobutilamidas	33
5.2. Síntesis Electroquímica de N-Isobutilamidas	46
5.2.1 Estudios Voltamperométricos	
5.2.2 Electrólisis de Optimización	
5.2.3 Síntesis Electroquímica de N-Isobutilamidas	
5.3. Comparación entre el Método Tradicional y Electroquímico	54
6. CONCLUSIONES	57
7. BIBLIOGRAFÍA	58
8. APÉNDICE	A

1. INTRODUCCIÓN

Las amidas del tipo N-Isobutilamidas se encuentran distribuidas ampliamente en plantas superiores como Piperaceae, Compositae y Rutaceae. Algunos de estos tipos de amidas presentan actividad biológica. Estos compuestos se han obtenido por los métodos clásicos de síntesis orgánica, en los cuales el ácido carboxílico se transforma a un intermediario reactivo, que a su vez es atacado por la isobutilamina siguiendo un mecanismo de adición-eliminación para dar el producto final. La generación del intermediario reactivo se puede efectuar por medio de un método específico olvidado o desconocido por la mayoría de los Químicos Orgánicos: La Síntesis Electroorgánica

En este proyecto se desarrollaron dos métodos de síntesis, uno electroquímico y otro químico para la conversión directa de ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos a N-Isobutilamidas. Con el objeto de llevar a cabo una comparación, se tomó en cuenta que ambas metodologías siguieran un mecanismo similar. De esta forma se generó química y electroquímicamente el mismo intermediario: el ion aciloxitriphenilfosfonio, que reacciona con la isobutilamina para dar la amida correspondiente.

Se utilizó la técnica de voltamperometría cíclica para ver la factibilidad de las reacciones electroquímicas al utilizar distintos ácidos.

Se observó la versatilidad del ion aciloxitriphenilfosfonio cuando los ácidos utilizados para la formación de su respectiva amida presentaban distintos grupos funcionales.

Este trabajo forma parte de un programa más amplio, el cual consiste en desarrollar versiones electroquímicas de reacciones orgánicas clásicas.

2. OBJETIVO

Hacer un estudio comparativo entre la metodología química y electroquímica para la síntesis de N-Isobutilamidas empleando como intermediario común el ion aciloxitriphenilfosfonio.

ABREVIATURAS

A	Amperio
C	Culombio
CD	Corriente Directa
ccf	Cromatografía en Capa Fina
δ	Desplazamiento químico
E	Energía de Activación Química
E'	Energía de Activación Electroquímica
ECC	Electrolisis a Corriente Constante
ECS	Electrodo de Calomel Saturado
Epa	Potencial del pico anódico
Epc	Potencial del pico catódico
EPC	Electrolisis a Potencial Controlado
EM	Espectroscopia de Masas
F	Constante de Faraday ($9.648\ 530\ 9 \times 10^4$ C/mol)
Ipa	Corriente del pico anódico
Ipc	Corriente del pico catódico
IR	Infrarrojo
m/z	Relación Masa-Carga
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (13)
Ph ₃ P	Trifenilfosfina
T	Temperatura (°K)
VC	Voltamperometría Cíclica
V	Voltio

3. ANTECEDENTES

3.1. Fundamentos de la Síntesis Electroorgánica

3.1.1 ¿Síntesis Electroorgánica?

La síntesis electroorgánica no es un método nuevo, por el contrario, se ha practicado en un pequeño número de industrias y laboratorios de síntesis orgánica desde los tiempos de Faraday. Sin embargo, fue hasta mediados del siglo pasado cuando se comenzó a tratar de entender los mecanismos fundamentales de estas reacciones.¹

Una manera de nombrar la síntesis electroorgánica podría ser "reacciones de transferencia de electrones", pensando que el electrodo es una macromolécula que es capaz de dar y aceptar electrones de substratos orgánicos de una manera precisa, con solo ajustar el potencial eléctrico, para generar así intermediarios reactivos.

Éstas son reacciones heterogéneas de transferencia de electrones que ocurren en la intercara electrodo-disolución. Esta interfase se genera en una región bajo la influencia de campos eléctricos, y es la presencia de estos campos eléctricos lo que diferencia de manera general a la síntesis electroorgánica de la química tradicional. Valdría la pena en este punto hacer una comparación formal de una reacción puramente química con una electroorgánica. Consideremos la reacción química general:



Esta reacción requiere de un contacto físico entre los reactivos A y B para llevarse a cabo. El rendimiento depende en gran medida de la temperatura y de la energía de activación química (E).

Si la misma reacción se lleva a cabo electroquímicamente, se tiene esta vez dos semi-reacciones:



Así la suma de estas dos semi-reacciones electroorgánicas nos dan un resultado idéntico al de la reacción química tradicional.



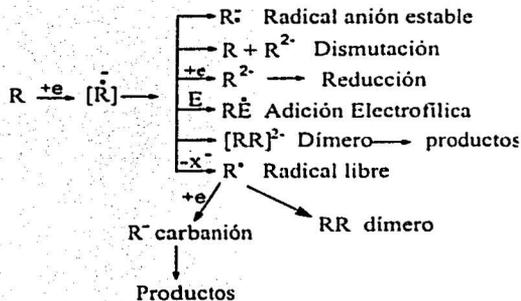
Bajo las variables antes dichas, en la reacción electroquímica los reactivos A y B no necesariamente deben estar en contacto para que se lleve a cabo la reacción, pues cambian electrones a cierta distancia por medio de un circuito externo. El rendimiento de la reacción esta vez si depende de la energía de activación electroquímica E' .

De esta forma, la energía de activación química no puede ser cambiada experimentalmente, mientras que la electroquímica puede cambiar a nuestra conveniencia con sólo variar el voltaje aplicado a la celda.

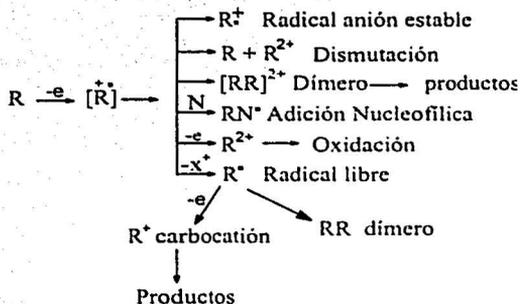
Como se podrá observar, las reacciones electroorgánicas no difieren básicamente de su contraparte, las reacciones homogéneas. La esencia en las dos es la transferencia de electrones. Es el modo físico y experimental de este movimiento de electrones lo que constituye la diferencia principal entre los dos métodos.

El proceso electroquímico genera intermediarios reactivos por óxido-reducción, como: radicales, radicales iones, carbocationes y carbaniones. Los radicales cationes pueden actuar como electrófilos mientras que los radicales aniones pueden actuar como nucleófilos o bases. Una vez formados estos intermediarios con reactividad química igual a los sintetizados por procesos químicos, éstos reaccionan de la misma forma que en los procesos tradicionales. Por esta razón casi todos los tipos de reacciones que se llevan a cabo en la orgánica tradicional se pueden llevar a cabo por el método electroquímico: adición, sustitución, eliminación, ciclación, polimerización, acoplamiento, ruptura, oxidación y

reducción de un grupo funcional, Se simbolizan las reacciones generales de síntesis electroorgánica en la Fig. 3.1.²



a)



b)

Fig. 3.1 Intermediarios formados en las reacciones de Síntesis Electroorgánica: a) Reacción Catódica e intermediarios formados, b) Reacción anódica e intermediarios formados.

3.1.2 Descripción generalizada del método de síntesis electroorgánica o electrólisis.³

Esta técnica requiere al menos de dos electrodos, el ánodo y el cátodo. Las reacciones pueden ocurrir en el ánodo que está unido a la parte positiva de una fuente de Corriente Directa (CD) o en el cátodo unido a la parte negativa de ésta. Como se describe en la Fig. 3.2.

Las reacciones anódicas son fundamentalmente oxidaciones en la cual la sustancia cede electrones al ánodo, de manera que éste actúa como un agente oxidante. Contrariamente las reacciones catódicas son reducciones en las que la sustancia acepta electrones del cátodo y actúa como si fuera un agente reductor.

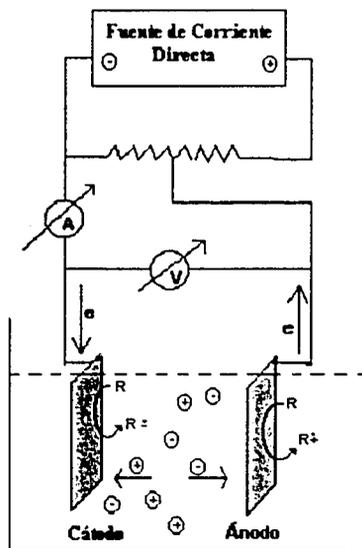


Fig. 3.2 Representación esquemática de una celda de electrólisis

Un componente básico en la electrólisis es la fuente de poder, para un laboratorio de investigación en síntesis, una fuente de 10 a 20 V con una corriente de 10 A es suficiente para medios acuosos u orgánico-acuosos, aunque también depende mucho de la conductividad del medio. Un voltamperímetro es parte del circuito externo de una electrólisis y mide el voltaje aplicado y la corriente obtenida. Para minimizar la resistencia de la disolución, la distancia entre los electrodos debe ser pequeña y varía entre 0.5 y 5cm, dependiendo de la conductividad del medio.

Las reacciones se llevan a cabo en celdas electrolíticas las cuales dependiendo de las necesidades de la reacción pueden ser divididas (en la que ocurre una separación de los electrodos) o no divididas (en las que los electrodos se encuentran en un mismo compartimento y las sustancias a reaccionar están en contacto consigo mismas).

La elección del electrodo se realiza tomando en cuenta el material y la morfología de éste y por los resultados de la experimentación directa con el mismo. Pueden ser preparados de diferentes metales y en geometría diferente (placas, cables, hojas delgadas), también pueden utilizarse otros materiales conductores como el grafito, carbón, y varios óxidos metálicos.

Las sustancias orgánicas que van a reaccionar deben estar en solución para poder intercambiar electrones con el electrodo, pero como muchas de estas sustancias no son solubles en agua, se requiere utilizar disolventes orgánicos que puedan disolverlas y que tengan constantes dieléctricas altas. En general los disolventes orgánicos como acetonitrilo, dimetilformamida o mezclas lo ofrecen, por esto es que son utilizados en muchas síntesis electroorgánicas. En muchos casos el medio de reacción elegido es un factor determinante en el curso de la reacción el cual debe ser también un buen conductor eléctrico. Para que esto último suceda, el disolvente debe contener un componente llamado electrolito soporte el cual lleva la corriente a través de la disolución (conocida como corriente iónica).

Es prudente señalar en este punto que la temperatura también influye en la solubilidad de las sustancias utilizadas, incrementa su velocidad de difusión y la conductividad de la solución electrolítica, una temperatura no controlada podría influir en el curso de toda la reacción de manera impredecible.

Otro factor clave que se debe tomar en cuenta es la agitación mecánica del medio-electrolítico, ya que el rendimiento también depende de la transferencia de masa (agitación).

La síntesis electroorgánica se lleva a cabo principalmente bajo dos procedimientos:⁴

- a) **Electrólisis a Potencial Controlado (EPC):** en este procedimiento a diferencia del ECC se ocupa una celda con tres electrodos, *electrodo de trabajo* en donde se realiza la reacción de interés, *electrodo de referencia* mediante el cual se mide el potencial del electrodo de trabajo y el *contraelectrodo* que permite que la corriente circule. En la EPC la diferencia de potencial entre el electrodo de trabajo y de referencia es constante logrando con esto una alta selectividad. Este procedimiento implica que la intensidad de corriente disminuya con el aumento de la reacción y por tanto que el tiempo de reacción aumente.

- b) **Electrólisis a Corriente Constante (ECC):** este procedimiento mantiene invariable la corriente aplicada mientras la magnitud del potencial aumenta de manera progresiva, debido a un factor conocido como *polarización de la concentración* (cuando los iones ya no se transportan hacia o desde el electrodo tan rápidamente como se producen o se consumen). Una ECC puede ser menos selectiva, ya que al ir incrementado el potencial otras especies pueden reaccionar, la solución a este problema es poner un exceso de la especie electroactiva de interés para así asegurar que sólo reaccione esa especie y también poner la cantidad exacta de corriente sólo para electrolizar la cantidad de la especie electroactiva que necesitamos. Un 100% de eficiencia de corriente en este método se logra cuando sólo se electroliza nuestra especie de interés; la ventaja de este procedimiento es que la reacción es rápida y la fuente de poder no es tan costosa en comparación al procedimiento anterior.

La síntesis electroorgánica se recomienda en una o más de las siguientes situaciones:

- ◆ Cuando ningún método químico o catalítico es conocido.
- ◆ Cuando los otros métodos existen pero son técnicamente o económicamente desfavorables.
- ◆ Cuando hay problemas de contaminación ambiental que pueden ser minimizados por este método.
- ◆ Cuando se desea obtener compuestos organometálicos o dímeros de oxidaciones y reducciones.

3.2. Voltamperometría

Por medio de métodos como la polarografía o la voltamperometría cíclica se puede determinar si es viable la síntesis electroorgánica y también se puede predecir las condiciones de realización de ésta; estas dos técnicas permiten estudiar la relación que tiene la corriente con el potencial durante los procesos electroquímicos. En este trabajo sólo se utiliza la voltamperometría cíclica enfocada a la síntesis electroquímica para ayudar a caracterizar las propiedades electroactivas de compuestos.⁴

3.2.1 Papel de la Voltamperometría en la Síntesis Electroorgánica⁵

La voltamperometría cíclica aplicada a la síntesis electroorgánica, ayuda a obtener los potenciales de las especies electroactivas de interés para la síntesis. También ayuda a determinar el dominio de electroactividad del sistema, es decir el intervalo de potencial en el que existe la posibilidad de oxidar o reducir las especies de interés. Este estudio se hace antes de llevar a cabo la reacción de síntesis para poder descartar reactivos que son electroactivos y que pueden interferir con la especie que se desea transformar. El no hacer este tipo de estudio puede provocar la obtención de productos no deseados o bajos rendimientos con respecto a los esperados.

La voltamperometría cíclica está dentro de un grupo de técnicas que basados en las condiciones a las que se trabaja se les conoce como "de condiciones pequeñas de A/V ", se refieren a un área del electrodo pequeña (A) y un volumen (V) lo suficientemente grande como para que el paso de corriente no altere las concentraciones de la especie electroactiva en el seno de la reacción, se trabaja también a régimen de difusión pura, en las que no hay agitación que intervenga en la transferencia de masa, estas condiciones permiten llevar a cabo estudios de mecanismos de reacción.

En los métodos exhaustivos utilizados para la síntesis electroorgánica, la relación A/V es mayor y no hay regímenes de difusión pura, la transferencia de masa es importante por lo que hay que agitar para asegurar que el aporte de sustancia al electrodo sea mayor. El

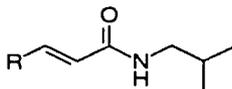
método exhaustivo también se caracteriza por utilizar grandes corrientes y tiempos largos, se puede lograr casi que la totalidad de las especies electroactivas sean electrolizadas en orden de minutos u horas.

Las condiciones de corriente (I) vs potencial (E) obtenidas por microelectrólisis permiten elegir las condiciones de macroelectrólisis.

3.3. N-Isobutilamidas.

Muchos compuestos que contienen el grupo funcional amida son utilizados en diversas áreas del desarrollo humano. Se les ha encontrado propiedades antifúngicas, antitumorales, antihipertensivas, analgésicas, como cofactores enzimáticos, entre muchos otros,⁶ también se les ocupa en la industria como colorantes textiles, disolventes, plastificantes, y muchos más. Específicamente, las N-Isobutilamidas han demostrado en general actividad antibacteriana, antiparasitaria, anestésica e insecticida.⁷

Las N-Isobutilamidas con estructura general señalada en la Fig.3.5. se encuentran en la naturaleza dentro de varias familias de plantas superiores como Compositae, Piperaceae y Rutaceae.⁸ Para muchas de estas amidas insaturadas de origen natural se han reportado diferentes tipos de actividad biológica como: antiinflamatorios, antituberculosos, anestésicos, inmunoestimulantes, antioxidantes, vasodilatadores coronarios, molusquicidas e insecticidas.⁹ Este proyecto tiene como objetivo sintetizar amidas que contengan una estructura similar a la de la Fig.3.5 que sirven como materia prima o como intermediarios en la síntesis de N-Isobutilamidas más complejas.



R = puede ser cadenas alifáticas largas con insaturaciones o sin ellas.

Fig.3.5. Estructura general del tipo de N-Isobutilamida sintetizada.

Por ejemplo la planta *Spilanthes mauritania* (Compositae), colectada en Kenia, se usa tradicionalmente en el tratamiento de dolor de muelas, diarrea y también para el control del mosquito *Anopheles*.¹⁰ De esta planta se aisló el compuesto con estructura (I) de la Fig. 3.6.

Particularmente en México, una planta medicinal conocida como Colophatle cuyo nombre científico es *Zanthoxylum liebmannianum* es utilizada en Tehuacan, Puebla como amebicida y antihelmíntico.¹¹ De esta planta se aisló el compuesto identificado como α -Sanshool (II) conocido también como neo Herculina o Echinaceina, que también presentó actividad insecticida en la mosca doméstica,¹² y como larvicida en *Culex quinquefasciatus*.¹¹ (Fig.3.6). Se encontró que la mayoría de los estudios reportados sobre actividad biológica de este tipo de amidas se enfoca hacia la actividad insecticida. El reto con este tipo de compuestos no sólo ha sido descubrirlos, extraerlos y purificarlos, también ha sido el tratar de obtener cantidades mayores para su comercialización y la respuesta a ésto ha sido la síntesis química.

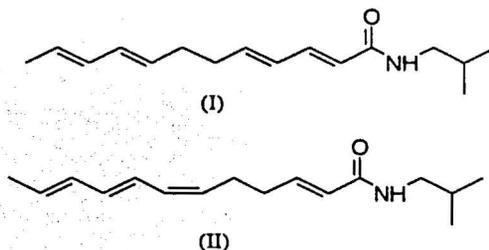
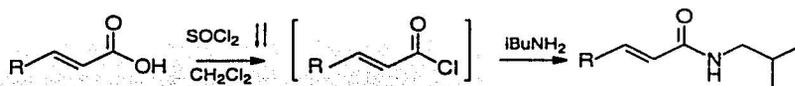


Fig. 3.6 N-Isobutilamidas con actividad biológica.

3.3.1 Métodos Generales en la síntesis de Amidas.¹³

A partir de Cloruros de Acilo.

Los cloruros de acilo se preparan fácilmente a partir de ácidos carboxílicos. Las aminas primarias, secundarias y el amoníaco reaccionan fácilmente con estos cloruros por medio de sustituciones nucleofílicas. En este método se utiliza un exceso de amoníaco o amina para neutralizar el HCl que podría formarse. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o por debajo de ella. La amida se obtiene en alto rendimiento. Este procedimiento se ha utilizado en la síntesis de N-isobutilamidas, un ejemplo lo podemos ver en el Esquema 3.1.



Esquema 3.1 Isobutilamida a partir de Cloruro de Acilo¹⁴

A partir de Ésteres.

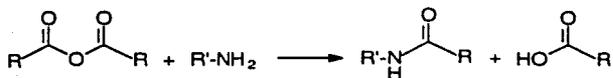
Los ésteres de igual forma reaccionan con amoníaco (amonólisis), aminas primarias y secundarias por medio de sustituciones nucleofílicas. La desventaja de este tipo de reacciones sobre las anteriores es la lentitud con la que se lleva a cabo la reacción, pero no dejan de poseer utilidad sintética, Esquema 3.2.



Esquema 3.2 Amida a partir de Ésteres

A partir de Anhídridos Carboxílicos

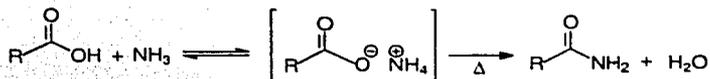
Los anhídridos de ácidos carboxílicos reaccionan con el amoníaco, aminas primarias y secundarias de forma análoga a los cloruros de acilo, Esquema 3.3



Esquema 3.3 Amida a partir de Anhídrido Carboxílico

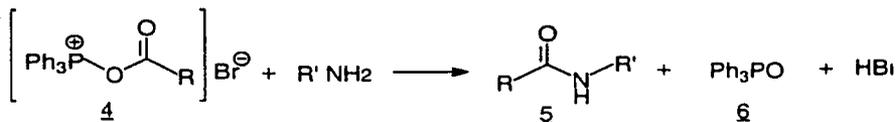
A partir de Ácidos Carboxílicos y Carboxilatos de Amonio.

Los ácidos carboxílicos se hacen reaccionar con el amoníaco acuoso para formar la sal correspondiente de amonio. Una vez terminado esta reacción, se evapora el agua y se calienta la sal seca, esto produce la deshidratación de la molécula y la formación de la amida. Normalmente este es un mal método para la preparación de amidas, pero cabe señalar que en la industria se suele utilizar el calentamiento de sales de amonio para la preparación de amidas.



Esquema 3.4 Amida a partir de Ácido Carboxílico y/o Carboxilato de Amonio

Otro tipo de métodos que actualmente se utilizan son los que nombran “*in situ*” en donde se acoplan agentes reactivos (N,N'-carbonildiimidazol, benzotriazol-1-dietilfosfato, Reactivo de Lawesson)¹⁵, o complejos metálico-amínicos.¹⁶



Esquema 3.6

Este método ofrece varias ventajas:

- ◆ La transformación ocurre bajo condiciones experimentales simples.
- ◆ Produce altos rendimientos del producto.
- ◆ El método puede ser utilizado para una variedad de sustratos incluyendo ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos y aminas primarias o secundarias.
- ◆ La sal aciloxitriphenilfosfónica actúa selectivamente como reactivo alquilante.¹⁷

Cabe mencionar que la síntesis de amidas ya se había llevado a cabo mediante la utilización de la trifenilfosfina y tetracloruro de carbono para formar el ion aciloxitriphenilfosfonio, pero en ningún caso se utiliza N-halosuccinimidas para llegar a dicho intermediario como se hace en este proyecto.^{18, 19}

3.3.2.2 Ion Aciloxitriphenilfosfonio en la Síntesis Electroorgánica

Dentro de la *electroquímica* la síntesis de amidas vía la formación del ion aciloxitriphenilfosfonio, se lleva a cabo por medio de una electrólisis a corriente constante de trifenilfosfina, en una celda no dividida, bajo atmósfera inerte, con la presencia del ácido carboxílico y el electrolito soporte en el respectivo disolvente anhidro, lo que lleva a la generación del ion aciloxitriphenilfosfonio (4). El ataque *in situ* de la amina y su adición al ion aciloxitriphenilfosfonio produce la correspondiente amida; el mecanismo que a continuación se muestra en el Esquema 3.7 fue elucidado en trabajos anteriores y descrito por Ohmori.²⁰

Como se mencionó la electrólisis se lleva a cabo normalmente a corriente controlada y en una celda no dividida pues Ohmori describe que se obtienen mejores rendimientos de esta manera que a potencial controlado y celda dividida, además de que no existe la alta formación de trifenilfosfina protonada²¹, mostrada en el Esquema 3.8.



Esquema 3.8 Protonación de Ph_3P en una electrooxidación.²²

Como se observa en el Esquema 3.7, el radical catión (2) es generado por la oxidación de la Ph_3P (1), quedando como un electrófilo lo suficientemente fuerte como para ser atacado por nucleófilos de baja reactividad. Para asegurar que la electrólisis comienza con la transferencia de un electrón de la trifenilfosfina, los estudios voltamperométricos descartarán aquellos reactivos que sean electroactivos alrededor de 1.0V vs. Electrodo de calomel saturado (ECS) que es el potencial donde inicia la oxidación de la trifenilfosfina.

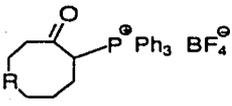
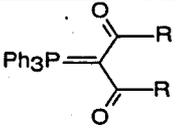
La formación del ion aciloxitriphenilfosfonio (4) se da cuando el radical catión (2) reacciona con el ácido carboxílico (3), tomando como contra ion de (4) la parte negativa del electrolito soporte que se utilice, el cual nucleofilicamente debe ser poco activo.

Las aminas son nucleófilos más activos que los ácidos carboxílicos, y teóricamente habría competencia entre la amina y el ácido por el radical catión (2) provocando además de la formación de (4), la formación de un ion alquilaminofosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{NHR}'$). Lo anterior en realidad no sucede, porque en disolución la amina se encuentra protonada por el ácido dando la especie (8) y también estabilizada por la parte positiva del electrolito soporte. Cabe mencionar que durante la electrólisis se puede dar la formación del anhídrido simétrico (7) como se señala en la Esquema 3.7, no siendo ésto ningún problema si se adiciona un pequeño exceso de amina para que reaccione con este anhídrido.

Por último en solución, el ataque nucleofílico por parte de la amina hacia el carbonilo del ión aciloxitriphenilfosfonio (4) provoca la salida y formación del oxido de trifenilfosfina (6). El óxido de trifenilfosfina es buen grupo saliente.²²

En la síntesis electroorgánica los iones aciloxitriphenilfosfonio además de ser intermediarios clave en la formación de amidas, también lo son en la conversión de ácidos carboxílicos a ésteres y β -lactamas, cabe mencionar que la oxidación electroquímica de la triphenilfosfina no sólo tiene como producto este ion, podemos obtener una variedad de iones dependiendo del nucleófilo utilizado por medio de procedimientos simples y sin aditivos especiales o caros,²⁰ ver Tabla 3.1.

Tabla 3.1 Productos de la electrooxidación de la Triphenilfosfina utilizando diferentes nucleófilos.

Ion fosfonio	Nombre	Función
$\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}-\text{OR ClO}_4^{\ominus}$	Perclorato de Alcoxitriphenilfosfonio	Actúa como agente alquilante
$\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}-\text{SR ClO}_4^{\ominus}$	Perclorato de Tioalcoxitriphenilfosfonio	Para la preparación de disulfuros asimétricos
	Tetrafluoroborato de 2-oxocicloalquiltriphenilfosfonio	Para reacciones de Wittig
	Oxometiltriphenilfosforano	Para la preparación de equivalentes cicloacil-2-ona

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1. Generalidades

4.1.1 Equipo Experimental

Los puntos de fusión se determinaron en °C con un aparato de "Fisher-Johns" y no están corregidos.

Los espectros infrarrojos fueron obtenidos con un espectrofotómetro "Nicolet Magna 750"

Los espectros de masas fueron obtenidos a 70eV por inyección directa con un "Jeol JMS-AX505HA"

Los espectros ^1H y ^{13}C fueron determinados en cloroformo deuterado con tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, con un espectrofotómetro "Varian Unity 300" a 300 MHz y 75 MHz, respectivamente.

Los voltamperogramas fueron obtenidos con un potencióstato-galvanostato EG&G Princeton Applied Research Modelo 273 A.

La ECC se llevó a cabo usando un potencióstato-galvanostato EG&G Princeton Applied Research Modelo 173.

Para la agitación en la ECC fue ocupada una barra magnética de 0.5cm \varnothing X 1.0cm. Ver Fig.4.1.

Para asegurarse que la corriente obtenida fuera la que se necesitaba se utilizó un multímetro Fluke 87.

La temperatura de la ECC se mantuvo constante con un circulador de agua Cole Parmer Polistat y un baño de agua Ver Fig.4.1.

4.1.2 Celdas y electrodos

La celda con capacidad de 30 mL utilizada para hacer los voltamperogramas se muestra en la Fig.4.2.

Los electrodos para los estudios voltamperométricos fueron: el ánodo y cátodo de platino y el de referencia de $\text{Ag}^{\circ}/\text{AgCl}$. Ver Fig. 4.2.

La celda con capacidad de 50 mL utilizada para la ECC se muestra en la Fig. 4.1.

Los electrodos para la ECC eran mayas cilíndricas: el cátodo de platino con 3.5cm \varnothing X 1.95cm, el ánodo de platino con 1.9cm \varnothing X 2.3cm. Ver. Fig. 4.1

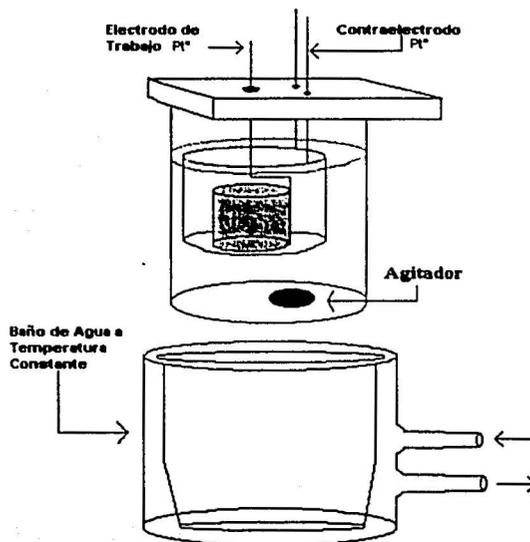


Fig. 4.1 Celda preparativa, esquema de la celda montada

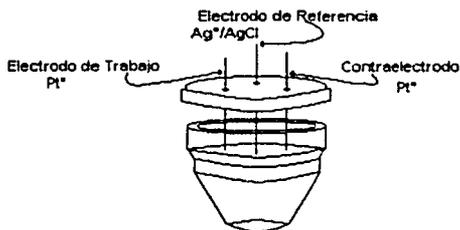


Fig. 4.2 Celda analítica, esquema de la celda montada.

4.1.3 Materias Primas, Reactivos y Disolventes

El ácido 6-cloro-2(E)-hexenoico (**3a**) fue preparado de acuerdo a la técnica descrita en la literatura¹⁴ y secado en una cámara de vacío con P₂O₅ por 2 días.

El ácido 2-benzoilbenzoico (**3c**) fue recrystalizado de etanol-agua y secado en una cámara de vacío con PO₅ por dos días.

El ácido bencílico (**3d**) fue recrystalizado de agua y secado en una cámara de vacío con P₂O₅ por 3 días.

La trifetilfosfina y el N-bromosuccinimida se utilizaron tal y como venían de fuentes comerciales (Aldrich)

La Isobutilamina fue destilada y se mantuvo en KOH.

El electrolito soporte Perclorato de Lutidinio se preparó agregando (160g) de HClO₄ (70%) gota a gota a (110g) de 2,6-lutidinio (2,6-dimetilpiridina) a 0°C. Los cristales formados fueron filtrados y recrystalizados de Acetato de Etilo-Etanol, secados bajo presión reducida en una cámara de vacío a temperatura ambiente por 3 días y con P₂O₅, se guardó en atmósfera inerte de Argón.²³

El CH₂Cl₂ ocupado para los estudios voltamperométricos y las ECC fue secado a reflujo por 8 horas con CaH₂, destilado y desoxigenado. Se guardó en atmósfera inerte de argón.

Los disolventes utilizados para seguir el curso de las reacciones por cromatografía en capa fina así como para purificar los productos por cromatografía en columna se destilaron antes de utilizarlos.

La cromatografía en capa fina se realizó en hojas de aluminio con revestimiento de sílica gel (Merk sílica gel 60, F-254) de 2.0 X 4.0cm.

La cromatografía en columna se realizó en sílica gel (Macherey-Nagel, malla 70 – 230).

4.2. Preparación de materia prima

4.2.1 Síntesis del ácido 6-cloro-2(E)-hexenoico (**3a**)

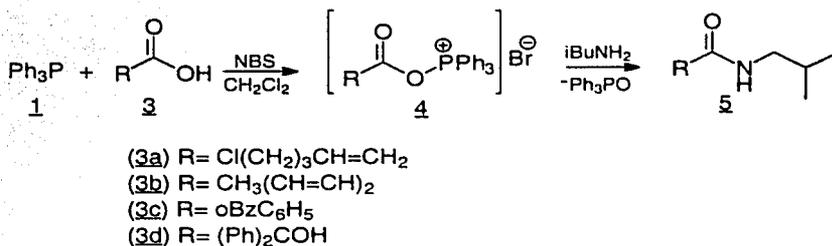
Se adicionan 10mL de LiOH.H₂O (16.6 mmol) acuoso a 20mL de una disolución que contiene el éster α,β -insaturado (15.1 mmol/20 mL THF). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 22 horas. Al término de este tiempo se evapora el THF. El residuo obtenido se basifica adicionando 3mL de disolución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa resultante se lava con CH₂Cl₂ desechando la fase orgánica y acidulando la fase acuosa con HCl al 10% hasta llegar a pH 4. Esta fase acuosa se extrae 2 veces con CH₂Cl₂ y las fracciones de fase orgánica resultante se lavan con salmuera. Se les agrega Na₂SO₄ anhidro y se evapora el CH₂Cl₂. El producto obtenido se cristaliza de hexano.

ácido 6-cloro-2(E)-hexenoico (3a**)**: sólido blanco en forma de agujas, con punto de fusión 36-37°C, de rendimiento 91%. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃): δ 1.96(m, 2H, CH₂), 2.43(c, 2H, CH₂), 3.57(t, 2H, CH₂), 5.89(dt, 1H, CH), 7.05(dt, 1H, CH), 11.28(s, 1H, OH); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃): δ 171.80, 149.96, 121.79, 43.85, 30.56, 29.29; MS(70eV):m/z(%) 150(5, M²⁺), 148(15, M⁺), 131(2.86), 130(0.71), 113(8.57), 99(100), 97(21.43), 67(23.57), 55(8.57), 41(23.57), 39(22.14), 27(13.57), 18(2.14), 15(0.71); IR(KBr/Pastilla)cm⁻¹ 2966(COOH), 1697.3(C=O), 1655(C=C).

4.3. Síntesis de N-Isobutilamidas

4.3.1 Procedimiento general para la preparación química de amidas

La trifenilfosfina y el ácido carboxílico (2.5 mmol de cada uno) se disuelven en diclorometano (4 mL). La mezcla se enfría en baño de hielo, se agrega poco a poco la NBS (1.49 g, 2.75 mmol). Se retira el baño de hielo y se agita aproximadamente 20 min. hasta que la mezcla llega a temperatura ambiente. En ese momento se agrega gota a gota la amina (5.25 mmol) previamente diluida en diclorometano (4 mL) con una jeringa. Se deja agitar por espacio de 50 min. con atmósfera de argón. La mezcla de reacción se lava con agua, después con una solución de ácido clorhídrico al 10%, seguido de un lavado con una solución saturada de bicarbonato de sodio y por último con salmuera. Para evitar pérdidas al momento de hacer los lavados, antes de iniciarlos se agrega más diclorometano (20 mL). A la fase orgánica resultante se le agrega sulfato de sodio anhidro, el sólido se retira por medio de filtración. El disolvente se evapora a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexano-acetato de etilo como eluyente. Los productos fueron recristalizados con las mezclas de disolventes apropiadas. La reacción general y los ácidos utilizados se pueden observar en el Esquema 4.1.



Esquema 4.1 Reacción general de la preparación química de amidas.

N-Isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida (5a): Sólido blanco que cristaliza de éter/hexano con p.f. 55-57°C y rendimiento del 24.6%. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ 0.93(d, 6H, CH_3), 1.74-1.85(m, 1H, CH), 3.15(t, 2H, CH_2), 6.80(dt, 1H, CH) 5.84(dt, 1H, CH), 2.36(c, 2H, CH_2) 1.93(m, 2H, CH_2), 3.55(t, 2H, CH_2), 5.59(s, 1H, NH); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3): δ 20.09, 28.55, 44.06, 142.35, 124.89, 28.93, 30.89, 46.85, 165.62; MS(70eV):m/z(%) 205(6.43, M^{2+}), 203(19.28, M^+), 188(10), 168(2.14), 160(12.14), 148(17.14), 131(100), 126(8.57), 112(3.33), 84(3.57), 67(7.85), 55(7.14), 41(10.71), 39(5), 28(3.21), 27(3.21), 18(2.14); IR (KBr/pastilla) cm^{-1} 3297.2 (NH), 2871.9-2958.4(CH alif.), 1668 (C=O), 1626(C=C).

N-isobutil-2,4-(E,E)-hexadienamida (5b): Sólido blanco con p.f. 103-105°C, cristaliza de hexano/acetato de etilo y rendimiento del 27.3%. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ 0.93(d,6H, CH_3), 1.74-1.87(m, 1H, CH), 3.16(t, 2H, CH_2), 7.20(m, 1H, CH), 5.76(d, 1H, CH),6.01-6.20(m, 4H, CH=), 5.68(s, 1H, NH); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3) δ 20.09, 28.61, 46.91, 166.40, 141.04, 137.53, 129.66, 121.65, 18.54; MS(70eV):m/z(%), 167(25.94, M^+), 152(8.22), 138(0.63), 124(5.69), 113(3.48), 95(100), 94(0.63), 67(18.35), 65(3.79), 41(11.07), 39(4.74), 27(1.26), 18(1), 17(0.6); IR (KBr/pastilla) cm^{-1} 3301 (NH), 2956.6-2871.4(CH alif.), 1659 (C=O), 1628(C=C), 1552(C=C-C=C).

N-Isobutil-2-benzoilbenzamida (5c): Sólido blanco con p.f. 135-136°C, que cristaliza de hexano-acetato de etilo y rendimiento del 21.4%. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 0.83(dd, 6H, CH_3), 1.91(m, 1H, CH), 2.74(dd, 1H, CH_2), 3.38(dd, 1H, CH_2), 2.97(s, 1H, NH), 7.27-7.82(m, 9H, aromático); ^{13}C RMN (75MHz, CDCl_3) δ 20.40, 20.51, 27.56, 47.23, 91.53, 122.54, 123.41, 126.15, 128.45, 128.53, 129.61, 130.60, 132.62, 138.60, 148.82, 168.02; MS(70eV):m/z(%) 281(22.53, M^+), 264(0.63), 263(0.13), 238(6.32), 222(1.89), 209(100), 208(1.26), 181(2.53), 165(1), 152(9.49), 130(2.53), 127(0.63), 105(5.06), 102(0.63), 77(5.06), 76(1), 51(1), 32(0.63), 28(2.21), 18(1.27), 17(0.32); IR (KBr/pastilla) cm^{-1} 3260 (NH), 1674 (C=O), 3067(CH arom.), 2963,-2869(CH alif.), 1470, 1407(C=C anillo arom.).

Benzofenona (5d): Producto no esperado. Sólido blanco con p.f. 45-46°C, cristaliza de alcohol y rendimiento del 53.9%. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7.79(c, 2H, CH_2), 7.58(m,

2H, CH₂), 7.46(c, 2H, CH₂); ¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ 137.63, 130, 128.23, 132.34, 196.66; MS(70eV):m/z(%) 182(57.86), 181(6.42), 152(4.72), 151(1.89), 126(1.26), 105(100), 102(0.63), 77(64.15), 76(5.57), 51(26.42), 50(8.49), 28(4.09), 4(2.52); IR (película) cm⁻¹ 3060 (CH, arom.), 1660 (C=O), 1446(C=C anillo arom).

3.3.2 Procedimiento general para la preparación electroquímica de amidas

La síntesis electroorgánica de las amidas se llevó a cabo en tres etapas. En la primera se realizaron estudios de voltamperometría cíclica para los sustratos y reactivos con el objeto de conocer sus propiedades redox y así ver la factibilidad de llevar a cabo la electrólisis. En la segunda etapa se realizaron varias electrólisis con el *ácido 6-cloro-2(E)-hexenoico* (**3a**) a diferentes condiciones experimentales para obtener aquella electrólisis que arrojaran los mejores rendimientos. En la tercera etapa se realizó la síntesis electroorgánica de varias N-Isobutilamidas utilizando las mejores condiciones experimentales de la etapa anterior.

Etapa 1: Voltamperometrías cíclicas

Se utilizó una técnica convencional para llevar a cabo las voltamperometrías cíclicas. Para todos los experimentos se ocuparon como electrodos: referencia de Ag^o|AgCl, trabajo y contraelectrodo de platino. Cada experimento se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno, la velocidad de barrido para todos los casos fue de 50mVs⁻¹. Las especies en estudio que incluyen la trifenilfosfina y los ácidos carboxílicos, se trabajaron a concentraciones 5mM. El electrolito soporte fue perclorato de lutidinio (0.1M). El disolvente utilizado fue CH₂Cl₂ seco.

Etapa 2: Electrólisis de optimización

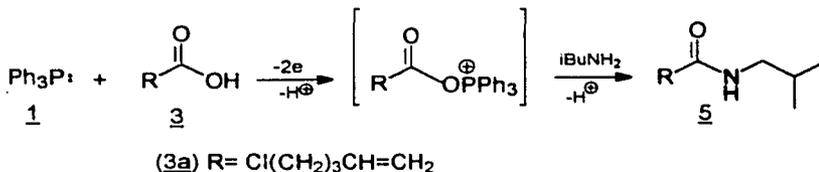
Se llevaron a cabo 5 experimentos, el primer experimento tomó de manera parcial las condiciones experimentales a las que se llevó la preparación de Amidas por Ohmori,²⁰ estas condiciones se adecuaron al equipo y material existente en el laboratorio de

Electroquímica, las condiciones de un nuevo experimento eran propuestas conforme se obtenían resultados del experimento anterior. Las condiciones experimentales en su totalidad se pueden ver en la Tabla 4.1 y la reacción junto con el ácido ocupado se puede observar de manera general en el Esquema 4.2.

Tabla 4.1 Amidación electroquímica via ion aciloxitrietilfosfonio del ácido 6 cloro 2(E)-hexenoico ^a.

Exp.	Temperatura (°C)	Densidad de Corriente (mAcm ⁻²)	Adición de Amina.
1	20	1.31	Inicio ^b
2	32	1.31	Inicio ^b
3	32	1.31	Final ^c
4	32	2.28	Final ^c
5	32	1.31	Tres Partes ^d

^a La electrólisis fue a corriente controlada con los electrodos cilíndricos de Pt. El área del ánodo 13.73cm², área del cátodo 24.44cm². Se consumió 2.4 F/mol de Ph₃P. La concentración en todos los experimentos del ácido 1mM de la Ph₃P es 2mM y de la iBuNH₂ 4mM. El electrolito soporte es LutClO₄ 2mM. El volumen de CH₂Cl₂ fue de 35mL. ^b La amina se agrega al inicio de la electrólisis. ^c La amina se agrega al final de la electrólisis. ^d La amina se agrega en 3 porciones durante la electrólisis.



Esquema 4.2 Reacción general de amidación electroquímica

Etapa 3: Síntesis electroquímica de N-Isobutilamidas

Una disolución de Trifenilfosfina Ph₃P (2 mmol), ácido (1 mmol), LutClO₄ (2 mmol) en CH₂Cl₂ (35 mL) seco y desoxigenado fue puesta en la celda electrolítica, se llevo a una temperatura de 32°C por medio de un baño de agua. El sistema fue sometido a una

N-Isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida (5a): Sólido blanco que cristaliza de éter/hexano con p.f. 55-57°C y rendimiento del 67.3%; IR (KBr/pastilla) cm^{-1} 3320 (NH), 1668 (C=O), 1626(C=C).

N-Isobutil-2,4-(E,E)-hexadienamida (5b): Sólido blanco con p.f. 103-105°C, que cristaliza de hexano/acetato de etilo y rendimiento del 52.15%; IR (KBr/pastilla) cm^{-1} 3301 (NH), 1659 (C=O), 1628(C=C), 1552(C=C-C=C).

N-Isobutil-2-benzoilbenzamida (5c): Sólido blanco que cristaliza de hexano/acetato de etilo con p.f. 135-136°C y rendimiento del 33.1%; IR (KBr/pastilla) cm^{-1} 3260 (NH), 3067(CH arom.), 2963,-2869(CH alif.), 1674 (C=O), 1470, 1407(C=C anillo arom.).

Benzofenona (5d): Producto no esperado. Sólido blanco con p.f. 45-46°C, que recrystaliza de alcohol y rendimiento del 62.1%; IR (pelfcula) cm^{-1} 3060 (CH, arom.), 1660 (C=O), 1446(C=C anillo arom).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Síntesis química de N-Isobutilamidas

Se sintetizaron las N-Isobutilamidas a partir de sus ácidos correspondientes vía ion aciloxitrietilfosfonio (**4**) obtenido químicamente, los productos obtenidos y el rendimiento de cada uno se muestran en la Tabla 5.1.

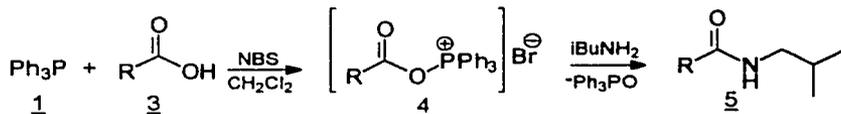


Tabla 5.1 N-Isobutilamidas sintetizadas por el método químico.

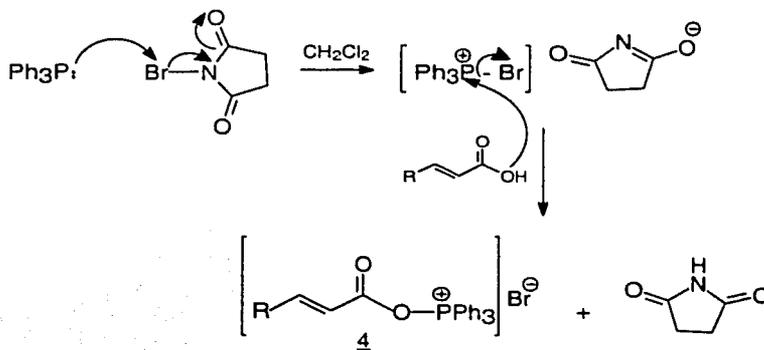
Exp.	Acido de partida (R)	Producto	Rendimiento (%)
1	Cl(CH ₂) ₃ CH=CH ₂ (3a)	N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida (5a)	24.6
2	CH ₃ (CH=CH) ₂ (3b)	N-isobutil-2,4-(E,E)-hexadienamida (5b)	27.3
3	2-BzC ₆ H ₅ (3c)	N-isobutil-2-benzoilbenzamida (5c)	21.4
4	(Ph) ₂ COH (3d)	Benzofenona (5d)	53.9

A pesar de que la metodología utilizada, había sido probada por Froyen¹⁵ en síntesis de amidas y que se indicaban altos rendimientos (91-99%), nuestros rendimientos fueron en general bajos.

Las reacciones desde su inicio fueron monitoreadas por medio de ccf, permitiendo ver el comportamiento que tomaba la reacción a cada paso. Vale la pena señalar que en el transcurso de la reacción se forma un intermediario. En la placa se observó que cuando se agregaba la amina, la mancha de este intermediario iba disminuyendo, hasta que desaparecía totalmente, mientras que la mancha que pertenecía al producto iba aumentando. En la literatura se describe la formación de un anhídrido simétrico intermediario a partir del ion aciloxitriphenilfosfonio (4) con una molécula de ácido.²⁰

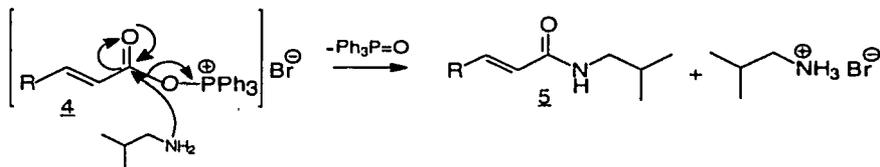
La mancha que desaparece al agregar la amina podría corresponder al anhídrido (7), descartando al ion aciloxitriphenilfosfonio (4) ya que éste es demasiado polar como para ascender por la cromatoplaaca y mucho menos cuando se utiliza una mezcla de eluyente Hexano/Acetato de Etilo (4:1).

Con base a lo anterior y en los estudios realizados por Froyen,¹⁵ se propone aunque no de una manera rigurosa que el mecanismo de reacción proceda primero: vía formación de la especie activada (4) como se puede ver en el Esquema 5.1.



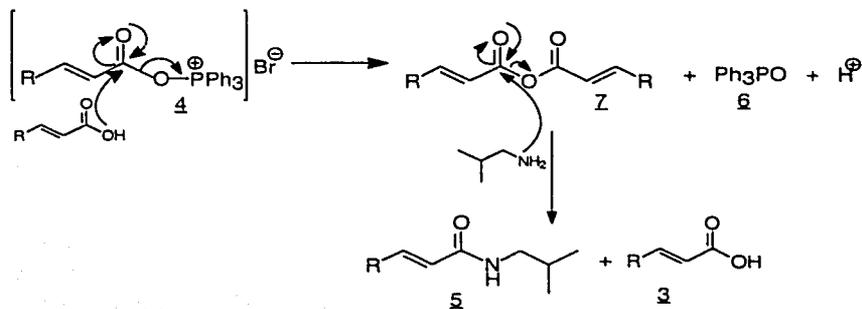
Esquema 5.1

Y segundo que la especie (4) sea atacada nucleofílicamente por la amina primaria, ver esquema 5.2.



Esquema 5.2

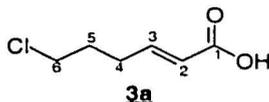
y/o por el ácido carboxílico. Ver el Esquema 5.3.



Esquema 5.3

La identificación de la materia prima sintetizada y los productos obtenidos se llevó a cabo por medio de las tres técnicas espectroscópicas habituales en química orgánica: Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN ^1H y ^{13}C) y Masas (EM).

La materia prima sintetizada para el primer experimento fue el ácido 6-cloro-2(E)-hexenoico (**3a**), cuyas señales características se describen a continuación.



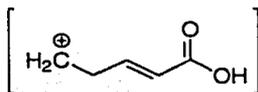
En el espectro de IR que corresponde al compuesto **3a** se observa una absorción intensa ancha en 2966 cm^{-1} correspondiente al grupo OH del ácido, entre 2680.9 y 2918.2 cm^{-1} se observan bandas características de enlaces CH alifáticos, en 1697.3 cm^{-1} se observa una absorción intensa delgada que corresponde al grupo carbonilo presente en la estructura, en 1655 cm^{-1} se observa la presencia de doble ligadura.

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **3a** se observa a 1.96 ppm un multiplete que corresponde a dos protones (H_5), en 2.43 ppm se encuentra un cuadruplete dobleteado correspondiente a dos hidrógenos (H_4) esta señal se dobletea debido al acoplamiento que tiene con el H_3 que está unido a un doble enlace de carbono, en 3.57 ppm . Se encuentra un triplete que corresponde a los dos protones de (H_6), en 5.89 ppm aparece un doblete tripleteado que pertenece a un hidrógeno (H_2), esta señal es dobleteada debido al acoplamiento que existe con el H_3 y posteriormente tripleteada debido al acoplamiento que existe con el H_4 , cabe señalar que este último acoplamiento es muy débil debido a la separación de los hidrógenos. En 7.05 ppm se encuentra un doblete tripleteado que pertenece a un hidrógeno (H_3), esta señal es un doblete debido al acoplamiento que existe con el H_2 y éste es tripleteado debido al acoplamiento que existe con el H_4 . En 11.28 ppm hay una señal débil característica de un hidrógeno pegado a heteroátomo (OH). Para un total de 9 protones que presenta esta molécula.

En el espectro de RMN- ^{13}C se observa una señal a 171.80 ppm característico de un grupo carbonilo (C_1), a 149.96 ppm una señal de carbono de doble ligadura unido también

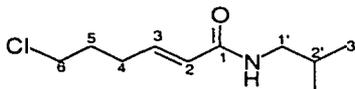
al carbonilo (C₂), en 121.79 ppm una señal de carbono con doble ligadura (C₃), en 43.85 ppm una señal de carbono unido a cloruro (C₆), a 30.56 ppm una señal de carbono CH₂ de cadena alifática (C₅), en 29.29 ppm una señal de carbono CH₂ de cadena alifática (C₄), para un total de seis señales que corresponden a los 6 carbonos de la fórmula molecular del compuesto **3a**.

En el espectro de masas se observó un pico que corresponde al ion molecular de m/z 148, congruente con la fórmula condensada C₆H₉O₂Cl, también a m/z 150 con un 33% de abundancia se presenta el isótopo de Cl³⁷, a partir de ésta relación se presenta la pérdida de la fracción [OH] generando m/z 131, se observa además la pérdida de la fracción [Cl]⁺ en m/z 113, en m/z 99 que es el pico base se observa la pérdida de 49 u.m.a. correspondiente a la fracción [CH₂Cl].



Pico Base

En la preparación de la N-Isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida se obtuvo un rendimiento del 24.6%, cabe señalar que este compuesto es un intermediario en la síntesis de productos naturales que presentan actividad biológica, sus señales espectroscópicas características se describen a continuación.

**5a**

En el espectro de IR que corresponde al compuesto **5a** se observa una absorción intensa delgada en 3297.2 cm⁻¹ correspondiente a un grupo NH de amida, entre 2871.9 y 2958.4 cm⁻¹ se observan bandas características de enlaces CH alifáticos en 1668.3 cm⁻¹ se observa una absorción intensa delgada que corresponde al grupo carbonilo presente en la

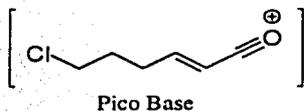
estructura, en 1626 cm^{-1} se observa una absorción intensa delgada perteneciente a la doble ligadura.

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto 5a se observan a 0.93 ppm un doblete que corresponden a 6 hidrógenos de dos grupos metilo equivalentes (H_3), entre 1.74 y 1.85 ppm se encuentra un multiplete correspondiente al protón (H_2), en 1.93 ppm aparece un multiplete que corresponde a dos protones (H_5), en 2.36 ppm se encuentra un cuadruplete dobleteado correspondiente a dos hidrógenos (H_4) esta señal se dobletea debido al acoplamiento que tiene con el H_3 que esta unido a un doble enlace de carbono. En 3.15 ppm se encuentra un triplete que corresponde a dos hidrógenos (H_1), en 3.55 ppm, se encuentra un triplete que corresponde a los dos protones de (H_6), en 5.59 ppm aparece una señal característica de un hidrógeno unido a nitrógeno del grupo amida, en 5.84 ppm se encuentra un doblete tripleteado que pertenece a un hidrógeno (H_2), esta señal se dobletea debido al acoplamiento que existe con el H_3 y esta misma posteriormente se tripletea debido al acoplamiento que existe con el H_4 , cabe señalar que este último acoplamiento es muy débil debido a la separación de los hidrógenos. En 6.80 ppm se encuentra un doblete tripleteado que pertenece a un hidrógeno (H_3), esta señal se dobletea debido al acoplamiento que existe con el H_2 y posteriormente tripleteada debido al acoplamiento que existe con el H_4 .

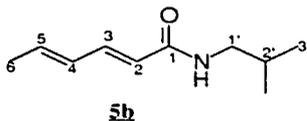
En el espectro de RMN- ^{13}C se observa una señal a 165.63 ppm característica de un grupo carbonilo (C_1), a 142.35 ppm una señal de carbono con doble ligadura (C_3), en 124.89 ppm una señal de carbono de doble ligadura unido al carbonilo (C_2), en 46.85 ppm una señal de carbono unido a cloro (C_6), en 44.06 ppm una señal de carbono unido al NH de amida (C_1), a 30.90 ppm una señal de carbono CH_2 de cadena alifática (C_5), en 28.93 ppm una señal de carbono CH_2 de cadena alifática (C_4), en 28.55 ppm una señal de carbono protonado (C_2), a 20.09 ppm una señal de dos carbonos equivalentes de un grupo metilo (C_3), para un total de nueve señales que corresponden a los 10 carbonos de la fórmula molecular del compuesto 5a.

En el espectro de masas se observó un pico que corresponde al ion molecular de m/z 203, congruente con la fórmula condensada $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ONCl}$, a partir de ésta relación se presenta la pérdida de la fracción $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$ en m/z 148, se observa además la pérdida de la fracción $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$ en m/z 160. La m/z 131 representa el pico base originado por la pérdida de

72 u.m.a. correspondiente a la fracción $[C_4H_{10}N]$. Además a m/z 133 con un 33% de abundancia se indica la presencia del isótopo de Cl^{37} .



La reacción de la formación de la N-Isobutil-2,4-(E,E)-hexadienamida arrojó un rendimiento del 27.3%, cabe señalar que este compuesto ya ha sido sintetizado²⁴ y se ocupa como materia prima para la síntesis de N-Isobutilamidas más complejas, también es un análogo de la Piperovatina que ha presentado actividad anestésica;²⁵ sus señales espectroscópicas características se describen a continuación.



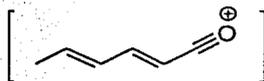
En el espectro de IR que corresponde al compuesto **5b** se observa una absorción intensa delgada en 3300.5 cm^{-1} correspondiente a un grupo NH de amida, entre 2871.4 y 2956.6 cm^{-1} se observan bandas características de enlaces CH alifáticos, en 1658.3 cm^{-1} se observa una absorción media intensa delgada que corresponde al grupo carbonilo presente en la estructura, en 1628 cm^{-1} se observa una banda intensa delgada perteneciente a dobles ligaduras y en 1552 cm^{-1} se observa una banda intensa delgada perteneciente a un sistema conjugado de dobles ligaduras.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto **5b** se observan a 0.93 ppm un doblete que corresponden a 6 hidrógenos de dos grupos metilo equivalentes (H_3'), entre 1.74 y 1.87 ppm se encuentra un multiplete que integra para cuatro hidrógenos (H_2' y H_6), en 3.16 ppm aparece un triplete que corresponde a dos hidrógenos (H_1'), en 5.68 ppm hay una señal característica de un hidrógeno unido a nitrógeno del grupo amida, en 5.76 ppm se encuentra

una doblete que corresponde a un hidrógeno (H_2), entre 6.01 y 6.2 ppm aparece un multiplete que integra para dos hidrógenos (H_4 y H_5), en 7.20 ppm se haya una multiplete que corresponde a un hidrógeno (H_3), esta señal se encuentra de esta forma debido al acoplamiento que existe del H_3 con los H_2 y H_4 . Dando un total de 17 protones que son los que presenta esta molécula.

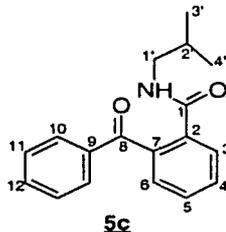
En el espectro de RMN- ^{13}C se observa una señal a 166.40 ppm característico de un grupo carbonilo (C_1), a 141.04 ppm una señal de carbono de doble ligadura (C_5), en 137.53 ppm una señal de carbono con doble ligadura (C_3), en 129.66 ppm una señal de carbono con doble ligadura (C_4), en 121.65 ppm una señal de carbono con doble ligadura unido al carbonilo (C_2), en 46.91 ppm una señal de carbono unido al NH de amida (C_1), en 28.61 ppm una señal de carbono protonado (C_2), a 20.09 ppm una señal de dos carbonos equivalentes de un grupo metilo (C_3), en 18.54 ppm una señal de carbono del grupo metilo de la cadena insaturada (C_6), para un total de nueve señales que corresponden a los 10 carbonos de la fórmula molecular del compuesto **5b**.

En el espectro de masas se observó un pico que corresponde al ion molecular de m/z 167, congruente con la fórmula condensada $C_{10}H_{17}ON$, a partir de ésta relación se presenta la pérdida de la fracción [$C_5H_{10}O$] en m/z 67, se observa además la pérdida de la fracción $[NH]^+$ en m/z 152. En m/z 95 que es el pico base se observa la pérdida de 72 u.m.a. correspondiente a la fracción [$C_4H_{10}N$].



Pico Base

La reacción del ácido **3c** con la isobutilamina, produjo la amida **5c** con un rendimiento del 21.4%, a continuación se muestran las señales espectroscópicas más características.



Es importante mencionar que al estudiar los espectros de cada técnica, aparecieron algunas señales no esperadas.

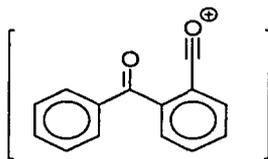
En el espectro de IR que corresponde al compuesto **5c** se observa una señal en 3259.9 cm^{-1} correspondiente a un grupo NH de amida no tan característica pues se encuentra débil y ancha, en 3067 cm^{-1} se observan bandas características de enlaces CH aromáticos, entre 2963.4 y 2869.6 cm^{-1} se observan bandas características de enlaces CH alifáticos, en 1674.6 cm^{-1} se observa una absorción intensa delgada que corresponde al grupo carbonilo de amida presente en la estructura, en 1469.6 y 1406.9 se observan bandas características de enlaces C=C de anillos aromáticos.

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **5c** se observan a 0.83 ppm un doblete dobleteado que corresponden a 6 hidrógenos de dos grupos metilo no equivalentes (H_3 y H_4) debido a un diferente ambiente magnético (la no equivalencia de los hidrógenos no era esperada), en 1.59 ppm se encuentra un singulete que integra para dos hidrógenos (esta señal no era esperada), entre 1.84 y 1.98 ppm se encuentra un multiplete correspondiente a un protón (H_2), en 2.74 y 3.37 ppm se encuentran dos dobletes dobleteados que pertenecen a los dos hidrógenos que se encuentran en el (C_1) las dos señales se deben a un ambiente magnético diferente para cada hidrógeno y al acoplamiento que existe con el H_2 (la no equivalencia de los hidrógenos no era esperada), en 2.97 ppm aparece una señal de hidrógeno unido a nitrógeno del grupo amida, entre 7.27 y 7.82 ppm se encuentran 3 señales que integran para 9 hidrógenos de los dos sistemas aromáticos presentes en la

estructura. En total el espectro presenta 21 hidrógenos, 2 hidrógenos más de los que tiene en teoría la estructura 5c.

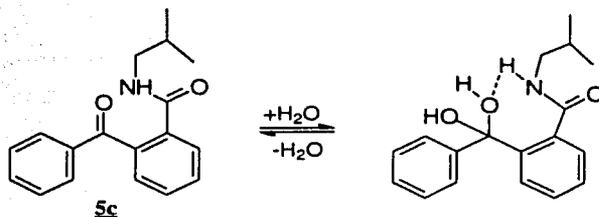
En el espectro de RMN- ^{13}C se observa una señal a 168.02 ppm característico de un grupo carbonilo (C_1), entre 148.81 y 122.54 ppm se encuentran 10 señales que pertenecen a los 12 carbonos de los sistemas aromáticos, en 91.53 ppm una señal que se le asigna el carbono (C_8) (no se esperaba ninguna señal a este desplazamiento), en 47.23 ppm una señal de carbono unido al NH de amida (C_1'), en 27.56 ppm una señal de carbono protonado (C_2), a 20.51 ppm una señal de carbono de un grupo metilo (C_4), a 20.40 ppm una señal de carbono de un grupo metilo (C_3), las señales para (C_3 y C_4) no son las esperadas pues deberían ser equivalentes, en total se tienen dieciséis señales que corresponden a los 18 carbonos de la fórmula molecular del compuesto 5c.

En el espectro de masas se observó un pico que corresponde al ion molecular de m/z 281, congruente con la fórmula condensada $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$, a partir de ésta relación se presenta la pérdida de la fracción $[\text{C}_3\text{H}_7]$ para dar m/z 238, se observa además la pérdida de la fracción $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}]$ generando m/z 105. La relación m/z 209 que es el pico base muestra la pérdida de 72 u.m.a. correspondiente a la fracción $[\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$.



Pico Base

Como se ha observado hay señales en los espectros de IR, RMN- ^1H y ^{13}C no esperadas. Después de estudiar los espectros y la estructura 5c se llegó a una hipótesis: "la molécula podría hidratarse en el carbono (C_8) debido a un efecto inductivo del otro grupo carbonilo en posición γ , que al jalar densidad electrónica deja al carbono (C_8) desprotegido". Las soluciones acuosas de los lavados para la purificación podrían reforzar esta hipótesis. La formación de un hidrato podría provocar también la formación de un puente de hidrógeno entre el oxígeno del hidrato del carbono (C_8) y el hidrógeno de la amida, como se muestra en el esquema 5.4.

Esquema 5.4 Hidratación de estructura 5c

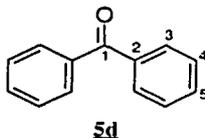
La hidratación junto con el puente de hidrógeno explicarían lo ancho y poco intenso de la señal no característica de la amida y la falta de la señal de un carbonilo de cetona en el espectro de IR, para descartar que el grupo carbonilo identificado en IR pudiera pertenecer a la cetona se hizo una prueba de identificación con 2,4-dinitrofenilhidrazona, la cual resultó negativa, por tanto, el grupo carbonilo presente pertenece a la amida y no a la cetona.

Al existir un puente de hidrógeno entre el oxígeno del hidrato y el hidrógeno de la amida, el carbono (C_1) no gira libremente, provocando los distintos ambientes magnéticos de los hidrógenos del carbono (C_1) y los hidrógenos de los carbonos (C_3 y C_4) que en teoría debieron ser equivalentes en el espectro de RMN- 1H , por otra parte dentro de esta misma técnica, los dos hidrógenos hallados de más a 1.59 ppm corresponden por tipo de desplazamiento e integración a los hidrógenos de los oxígenos del hidrato en (C_8).

La señal no esperada a 91.53 ppm en RMN- ^{13}C está dentro del rango de desplazamiento de carbonos dioxigenados, lo que explicaría la falta una señal de carbonilo en campo bajo y reafirma la hipótesis del hidrato. Debido a que la muestra en espectroscopía de masas se calienta para estudiarla, es posible que el compuesto se deshidrate y por eso el peso molecular corresponde al de la estructura 5c y no al de la estructura hidratada. Hay que mencionar que en las técnicas de IR, RMN- 1H y ^{13}C , las muestras no se calientan para estudiarlas.

La hipótesis del hidrato es algo complicada en teoría aunque fue elucidada con base a los resultados obtenidos en los espectros, se propone hacer un estudio mas completo de la estructura en otro trabajo, por ahora se queda pendiente la elucidación, pero se deja claro, que sí ocurrió la formación de la N-Isobutilamida que era el objetivo principal.

La Benzofenona (producto no esperado) se obtuvo después de la reacción de amidación química tradicional vía ion aciloxitrietilfosfonio con el ácido **3d** con un rendimiento del 53.9%, a continuación se muestran las señales espectroscópicas que dieron origen a esta conclusión.

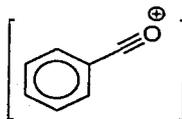


En el espectro de IR se observa una absorción intensa delgada en 1659.7 cm^{-1} que corresponde al grupo carbonilo, entre 3030.7 y 3060.3 cm^{-1} se observan bandas características de enlaces dobles de aromáticos.

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **5d** se observa entre 7.45 y 7.81 ppm un multiplete que integra para 10 hidrógenos y pertenece a los hidrógenos de los anillos aromáticos, para un total de 10 protones que presenta la molécula.

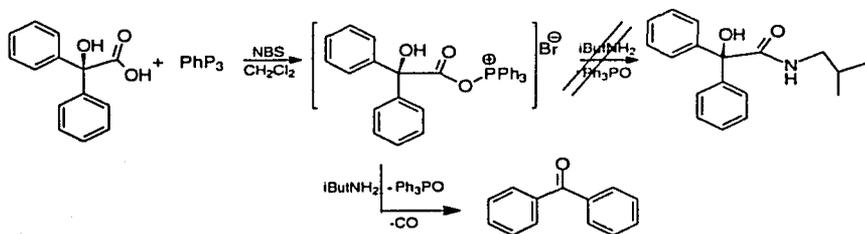
En el espectro de RMN- ^{13}C se observa una señal a 196.66 ppm característico de un grupo carbonilo (C_1), a 137.64 ppm una señal para dos carbonos ipso (C_2) de dos sistemas aromáticos monosustituídos, a 132.35 ppm se encuentra una señal de dos carbonos metínicos (CH , C_5) de dos sistemas aromáticos monosustituídos, a 130.00 ppm se encuentra una señal para cuatro carbonos metínicos (CH , C_3) de dos sistemas aromáticos monosustituídos, a 128.23 ppm se encuentra una señal para cuatro carbonos metínicos (CH , C_4) de dos sistemas aromáticos monosustituídos, para un total de cinco señales que corresponden a los 13 carbonos de la fórmula molecular del compuesto **5d**.

En el espectro de masas se observó un pico que corresponde al ion molecular de m/z 182, congruente con la fórmula condensada $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$, a partir de ésta relación se presenta la pérdida de la fracción $[\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}]$ generando m/z 77. El pico base m/z 105 se genera por la pérdida de 77 u.m.a. correspondiente a la fracción $[\text{C}_6\text{H}_5]$.



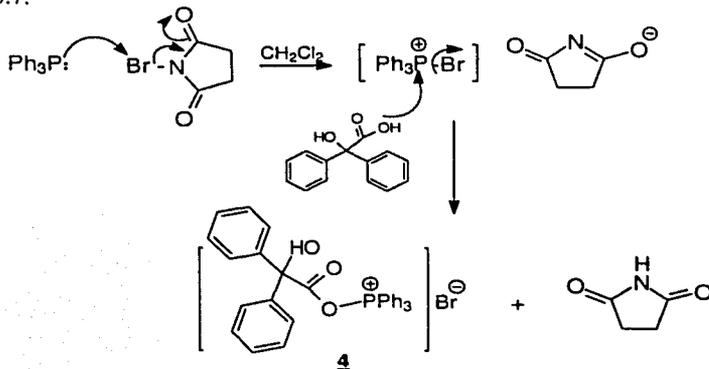
Pico Base

Lo que ocurrió no fue la formación de la amida y la reacción tomó otro camino para llegar a la formación de la Benzofenona. El ácido benéfico catalogado como un α -hidroxiácido fue de manera global descarboxilado por medio de una descarbonilación. Ver Esquema 5.5.



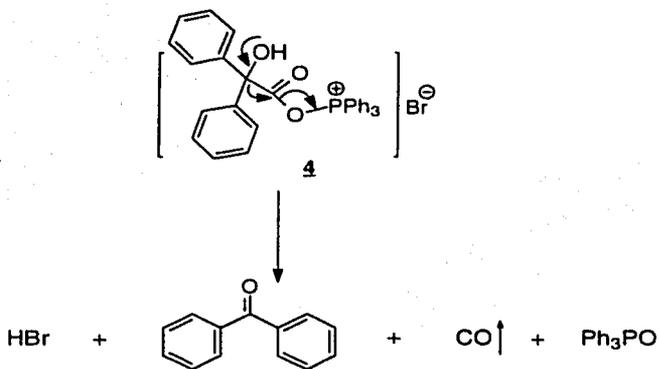
Esquema 5.5 Formación de la Benzofenona

Para esta reacción se proponen dos mecanismos, en los dos se llega a la Benzofenona a partir de una especie activada (**4**), el ión aciloxitriphenilfosfonio del ácido (**3d**) (Esquema 5.6). El ataque de la amina es mas lento que la reacción de descarbonilación, por lo que en el crudo no se observan productos con Isobutilamina. Ver el Esquema 5.7.

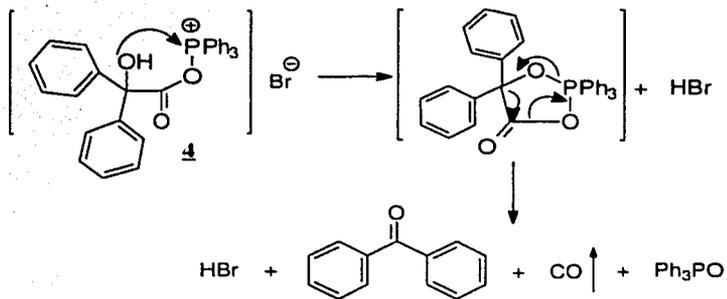


Esquema 5.6

Mecanismo 1



Mecanismo 2



Esquema 5.7 Mecanismos propuestos

5.2. Síntesis electroquímica de N-Isobutilamidas

5.2.1 Estudios Voltamperométricos

Se llevaron a cabo los estudios voltamperométricos para cada uno de los reactivos a utilizar en las síntesis electroorgánicas, los resultados que arrojan las voltamperometrias cíclicas (VC) y de los cuales se obtiene información para ver la factibilidad de las reacciones se pueden observar en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2 VC de reactivos y ácidos orgánicos utilizados en la síntesis electroorgánica de N-Isobutilamidas.^a

Exp.	Reactivo Estudiado	Epa vs. Ag ⁰ /AgCl (V)	Epc vs. Ag ⁰ /AgCl (V)
1	Blanco: LutClO ₄ (0.1M)	1.6	-1.2
2	Trifenilfosfina (5mM)	1.07	---
3	Trifenilfosfina (5mM) + Ácido 6-cloro-2(E)- hexenoico (5mM)	1.07	---
4	Trifenilfosfina (5mM) + Ácido 6-cloro-2(E)- hexenoico (15mM)	1.07	---
5	Acido 2(E),4(E)-hexadienoico (5mM)	---	---
6	Acido o-benzoilbenzoico (5mM)	---	---
7	Acido bencilico (5mM)	---	---

^a Para cada experimento se utilizó como disolvente CH₂Cl₂ junto con el electrolito soporte: LutClO₄ 0.1M. Electrodo de trabajo y contraelectrodo (Pt⁰). Electrodo de referencia (Ag⁰/AgCl) Velocidad de barrido 50mVs⁻¹.

El experimento No.1, permite determinar el dominio de electroactividad, en este experimento se observa la oxidación del electrolito soporte o el disolvente.

Por otro lado la VC del experimento No.2 muestra un Epa en 1.07V vs. Ag^0/AgCl que es atribuido a la oxidación de la trifenilfosfina; en la Fig. 5.1 se puede observar que la trifenilfosfina se oxida dentro del dominio de electroactividad.

De esta manera, dado que el experimento realizado se trabajó con un pequeño exceso de trifenilfosfina (con respecto al ácido), es posible suponer que al trabajar a corriente constante la primera especie que se oxida es la trifenilfosfina y la última especie electrolizada es esta misma.

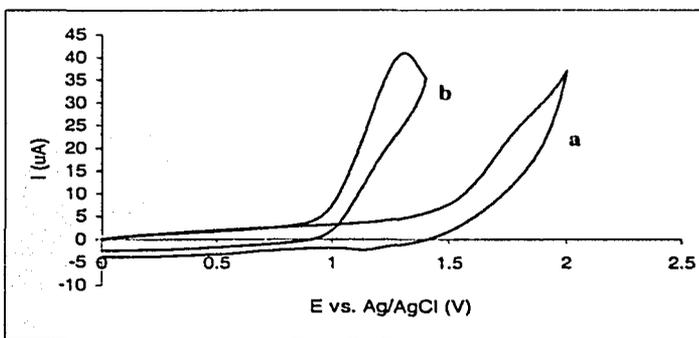


Fig.5.1 Voltamperometría Cíclica de LutClO_4 0.1M (a) y Trifenilfosfina 5mM (b). Electrodo de trabajo y contraelectrodo (Pt^0). Electrodo de Referencia (Ag^0/AgCl) Velocidad de barrido 50mVs^{-1} .

Con respecto a los experimentos 5, 6, y 7, lo único que se observó fue la oxidación del disolvente o electrolito soporte y sólo permiten confirmar que los ácidos no fueron electroactivos en el dominio de electroactividad de nuestras electrólisis.

En trabajos posteriores será recomendable trabajar a potencial controlado ($E = 1.07\text{V}$) para asegurar el 100% de eficiencia de reacción,

Un resultado interesante en el estudio voltamperométrico es el que ofrecen los experimentos 2, 3 y 4 de la Tabla 5.2. Este se aprecia mejor al ver los voltamperogramas juntos en la Fig. 5.2.

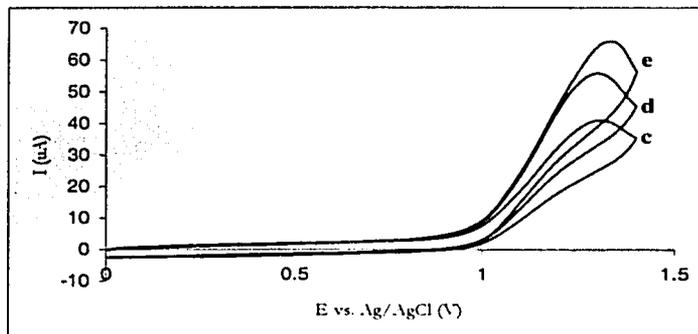


Fig.5.2 Voltamperometrías Cíclicas. Trifenilfosfina 5mM (c). Trifenilfosfina 5mM + Ácido 6-cloro-2-hexenoico 5mM (d). Trifenilfosfina 5mM + Ácido 6-cloro-2-hexenoico 15mM (e). Electrolyto soporte: LuTClO_4 0.1M. Electrodo de trabajo y contraelectrodo (Pt°). Electrodo de referencia ($\text{Ag}^\circ/\text{AgCl}$) Velocidad de barrido 50mVs^{-1} .

Al adicionar un ácido carboxílico a la solución de trifenilfosfina se puede observar, que conforme se va aumentando la concentración del ácido, la corriente aumenta. Esto permite confirmar que hay una interacción entre el radical catión $\text{Ph}_3\text{P}^\ddagger$ (2) formado y el ácido, lo que para nuestros fines de síntesis es primordial.

Este comportamiento puede deberse a la rápida captura del radical catión (2) por el ácido presente, para generar el ion aciloxitriphenilfosonio (4). La alta concentración del ácido aumenta la probabilidad de que ataque nucleofílicamente a (2) provocando que el consumo de este radical aumente la velocidad de oxidación de la trifenilfosfina (1).

5.2.2 Electrólisis de Optimización

Las VC de la trifenilfosfina y del ácido 6-cloro-2(E)-hexenoico mostraron la factibilidad de llevar a cabo la electrolisis de la trifenilfosfina junto al ácido para generar el ion aciloxitrifenilfosfonio, el cual, por adición de isobutilamina, produce la amida correspondiente. En la Tabla 5.3 se muestran los rendimientos obtenidos al realizar cambios en algunas variables experimentales que afectan tanto la reacción química como la electroquímica.

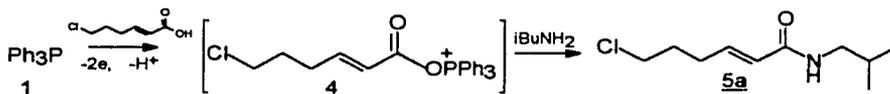


Tabla 5.3 Amidación electroquímica via ion aciloxitrifenilfosfonio del ácido 6 cloro 2(E)-hexenoico ^a.

Exp.	Temperatura (°C)	Densidad de Corriente (mAcm ⁻²)	Adición de Amina.	Rendimiento (%)
1	20	1.31	Inicio ^b	5.0
2	32	1.31	Inicio ^b	23.8
3	32	1.31	Final ^c	31.6
4	32	2.28	Final ^c	36.8
5	32	1.31	Tres Partes ^d	67.3

^a La electrolisis fue a corriente controlada con los electrodos cilindricos de Pt. El área del ánodo 13.73cm², área del cátodo 24.44cm². Se consumió 2.4 F/mol de Ph₃P. La concentración en todos los experimentos del ácido 1mM de la Ph₃P es 2mM y de la iBuNH₂ 4mM. El electrolito soporte es LutClO₄ 2mM. El volumen de CH₂Cl₂ fue de 35mL. ^b La amina se agrega al inicio de la electrolisis. ^c La amina se agrega al final de la electrolisis. ^d La amina se agrega en 3 porciones durante la electrolisis. ^e Determinado después de purificarlo por cromatografía en columna.

En el experimento No.1 desde un principio se pensó en la problemática que había con la temperatura de reacción y lo que pasaría al calentar el disolvente. El CH₂Cl₂ tiene un punto de ebullición de 34°C en la Ciudad de México, la temperatura que reportó Ohmori es de 40°C. El cambio en la temperatura posiblemente provocó el rendimiento tan bajo.

El experimento No. 2 deja claro que al aumentar la temperatura aumenta el rendimiento. Sin embargo, siendo el punto de ebullición una limitante, no fue posible aumentar la temperatura de reacción más de 32°C

En el experimento No.3 la adición de la amina se realizó al final de la electrólisis, una vez que se formó el ion aciloxitriphenilfosfonio, lo anterior se debe a la posible evaporación de la amina durante el transcurso de la electrolisis o a la posible protonación de la amina (8) por el ácido. El rendimiento obtenido fue mejor que el anterior, el tiempo de reacción se elevó, pues se tenía que agitar por 1 hora mas a la misma temperatura después de la electrolisis bajo atmósfera de N₂.

Se intentó provocar que la formación del ión proveniente de la oxidación de la Triphenilfosfina se llevara a cabo más rápidamente para disminuir el tiempo de agitación posterior y en general de toda la reacción. En el experimento No. 4 se muestra que al aumentar la densidad de corriente no aumenta substancialmente el rendimiento.

El experimento No. 5 se regresa a la densidad de corriente original, pero a fin de tomar en cuenta lo sucedido con la amina y el tiempo requerido, se dispuso agregar la amina en 3 porciones durante todo el transcurso de la reacción, para que conforme se fuera formando el ión aciloxitriphenilfosfonio reaccionara con la amina presente. El rendimiento aumentó al doble del anterior y se encontró aceptable para hacer con estas condiciones las demás síntesis electroorgánicas de las N-Isobutilamidas.

5.2.3 Síntesis electroquímica de N-Isobutilamidas

En la Tabla 5.4 se muestran los productos obtenidos de la síntesis electroorgánica de amidas, vía ion aciloxitrietilfosfonio utilizando las condiciones experimentales del experimento No.5 de la sección anterior.

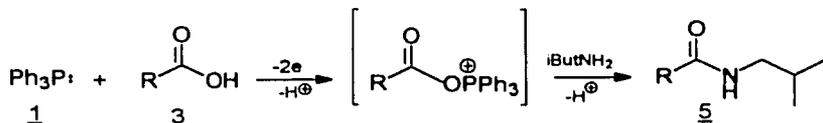


Tabla 5.4 N-Isobutilamidas sintetizadas por el método Electroquímico.

Exp.	Acido de partida (R)	Producto	Rendimiento (%)*
1	Cl(CH ₂) ₃ CH=CH (3a)	N-Isobutil-6-cloro-2(E)- hexenamida (5a)	67.3
2	CH ₃ (CH=CH) ₂ (3b)	N-isobutil-2,4-(E,E)- hexadienamida (5b)	52.2
3	2-BzC ₆ H ₅ (3c)	N-Isobutil-2-benzoilbenzamida (5c)	33.1
4	(Ph) ₂ COH (3d)	Benzofenona (5d)	62.1

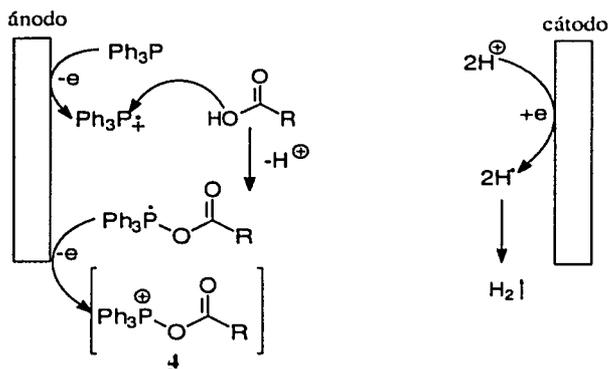
*Determinado después de purificarlo por cromatografía en columna

Aunque se trabajó con las mejores condiciones de la etapa anterior para obtener el compuesto **(5a)**, los resultados en las síntesis de las demás amidas van desde aceptables a relativamente bajos. Comparados a los reportados por Ohmori²⁰ (34-83%). Esto nos hace pensar que otra variable que se debe tomar en cuenta es la reactividad particular de cada uno de los ácidos empleados.

Las reacciones del método electroquímico también fueron monitoreadas por ccf, permitiendo ver el comportamiento que tenía la reacción en cada paso. Se encontró la

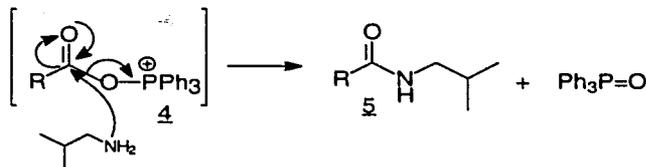
formación de un intermediario al igual que en las reacciones del método tradicional. Éste se comportó de igual forma, cuando se agregaba la amina, la mancha de este intermediario disminuía, mientras que la del producto aumentaba y al hacer la comparación de los r.f. de las manchas para cada reacción, estos resultaron ser iguales. Lo que nos sugiere que en los dos métodos hay la formación probable del mismo intermediario y que lo más probable es sea el anhídrido simétrico al que hace referencia Ohmori.²⁰

El mecanismo para la obtención de la amida puede proceder vía la formación de la especie activada (4) como se muestra en el Esquema 5.8 basados en el mecanismo descrito por Ohmori.²⁰



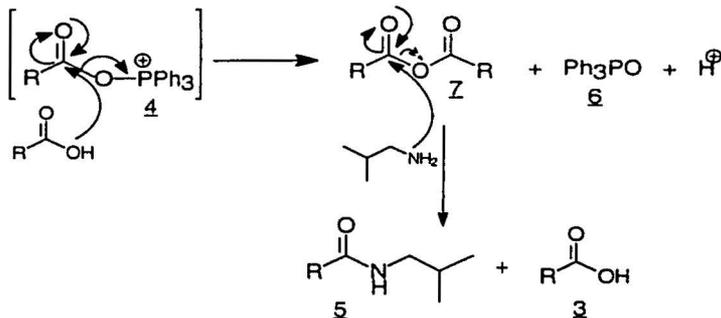
Esquema 5.8

Ya en disolución el intermediario (4) es atacado nucleofílicamente por la amina primaria, ver Esquema 5.9.



Esquema 5.9

y/o por el ácido carboxílico, ésto también sucede en solución. Ver Esquema 5.10



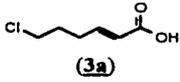
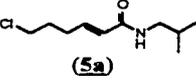
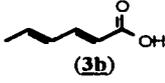
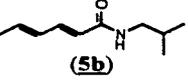
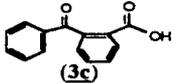
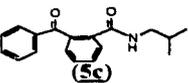
Esquema 5.10

Con respecto al producto 5d al igual que el método tradicional, lo que se obtuvo no fue la N-Isobutilamida, sino Benzofenona. Reafirmando que la formación de esta cetona se da después de la formación del ion aciloxitriphenilfosfonio. La descarboxilación vía este ion se lleva a cabo gracias al grupo OH en posición α al ácido benzoico. En general el mecanismo de reacción es igual que el que se muestra en el Esquema 5.6 después de la formación de 4.

3. Comparación entre el método Químico y Electroquímico

Al observar los rendimientos de la Tabla 5.5 a primera vista se puede decir que el método electroquímico es el más indicado cuando se trata de la síntesis via ion aciloxitrietilfosfonio de N-Isobutilamidas. Pero más allá de eso, el rendimiento no es la única razón que permite afirmar esto.

Tabla 5.5 Comparación de la amidación de ácidos carboxílicos por el método químico y electroquímico vía el ion aciloxitrietilfosfonio.

Exp.	Ácido	Producto	Rendimiento %*	
			Tradicional	Electroquímico
1	 (3a)	 (5a)	24.6	67.3
2	 (3b)	 (5b)	27.3	52.2
3	 (3c)	 (5c)	21.4	33.1

* Obtenido después de purificarlo por cromatografía en columna.

En lo que se refiere a la técnica, la metodología que sigue la síntesis del método químico, no hace uso de procedimientos tan elaborados. La ventaja de esta metodología en particular es que se lleva a cabo a temperatura ambiente y no se lleva a cabo en varios pasos. Sobre todo no se requiere mucho tiempo (menos de 2 horas). En este punto en específico el método electroquímico se ve rebasado, ya que requiere de mas tiempo llevar a cabo la totalidad de la reacción (aproximadamente 3 horas), aunque de igual forma la reacción no requiere de varios pasos y de ningún procedimiento elaborado, mas que agregar en tres tiempos la amina. La ventaja que tiene el método electroquímico respecto al químico es la capacidad de manipular un gran número de variables en la reacción. Con un

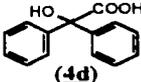
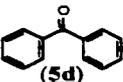
botón del potenciostato se puede hacer que inicie la reacción, cambiar el curso de ésta, parar e iniciar de nuevo la reacción, tal control es prácticamente imposible en el método químico.

Por otro lado, la primera purificación de las dos reacciones se trabajan de manera similar. La diferencia substancial se observa al momento de purificar la amida. Ésta se hace por medio de cromatografía en columna y se observó que en la mezcla de reacción final perteneciente al método químico se formaron al menos 3 subproductos más que los observados en la mezcla de reacción del método electroquímico. Debido a esto, fue más fácil obtener el producto puro del método electroquímico que del método químico. La reacción electroquímica al ser más selectiva produjo menos subproductos.

Con la información anterior se puede decir que la reacción electroquímica tiene más variables, las cuales se pueden manipular para aumentar la selectividad y el rendimiento en relación al proceso químico tradicional. Con todo esto, si se requiere escoger entre los dos métodos, la metodología electroquímica sería la seleccionada.

Aunque el objetivo de este proyecto no contemplaba la descarboxilación de moléculas y se llegó a ella de manera fortuita, se puede observar en la Tabla 5.6 que la formación de la Benzofenona fue mayor en el método electroquímico que el químico.

Tabla 5.6 Comparación de la descarboxilación de un α -hidroxiácido por el método químico y por el electroquímico

Exp.	Ácido	Producto	Rendimiento %*	
			Tradicional	Electroquímico
4	 (4d)	 (5d)	53.9	62.1

*Determinado después de purificarlo por cromatografía en columna.

Al llevar a cabo una búsqueda de información bibliográfica sobre la descarboxilación de α -hidroxiácidos, vía ion aciloxitriphenilfosfonio, se observó que esta reacción no ha sido reportada. Por tal motivo es importante realizar un estudio más profundo para este tipo de reacciones.

Respecto a la búsqueda de información sobre los productos obtenidos en la síntesis de N-Isobutilamidas se llegó a la conclusión de que el producto 5a no han sido reportado y con respecto al producto 5c, aunque se logró la síntesis de la amida no se logró elucidar del todo la estructura, esto da pie a un estudio más profundo en otro trabajo, abriendo la posibilidad a otras hipótesis.

6. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis química y electroquímica de N-Isobutil- amidas utilizando como intermediario el ion aciloxitriphenilfosfonio a partir de sus ácidos correspondientes.

Se optimizó la síntesis electroquímica de N-Isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida (**5a**), para la obtención de condiciones experimentales que arrojen mejores resultados en la síntesis electroquímica de otras amidas.

Se sintetizó por el método químico la N-Isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida (**5a**) vía el ion aciloxitriphenilfosfonio.

Se efectuaron tres reacciones más con ácidos que presentaban otros grupos funcionales por ambas metodologías para ver la versatilidad de la amidación química y electroquímica.

Después de la revisión bibliográfica se concluye que el compuesto N-isobutil-6-cloro-2(E)-hexenamida (**5a**) es un producto que no ha sido reportado en la literatura.

Se obtuvo Benzofenona por ambas metodologías al utilizar el ácido bencílico. El resultado anterior y la búsqueda de información bibliográfica indica que se ha llegado a una nueva reacción: Descarboxilación de un α -hidroxiácido vía el ion aciloxitriphenilfosfonio.

De manera general se establece que para la síntesis de N-Isobutilamidas vía el ion aciloxitriphenilfosfonio, la metodología electroquímica sería la de elección.

7. BIBLIOGRAFÍA

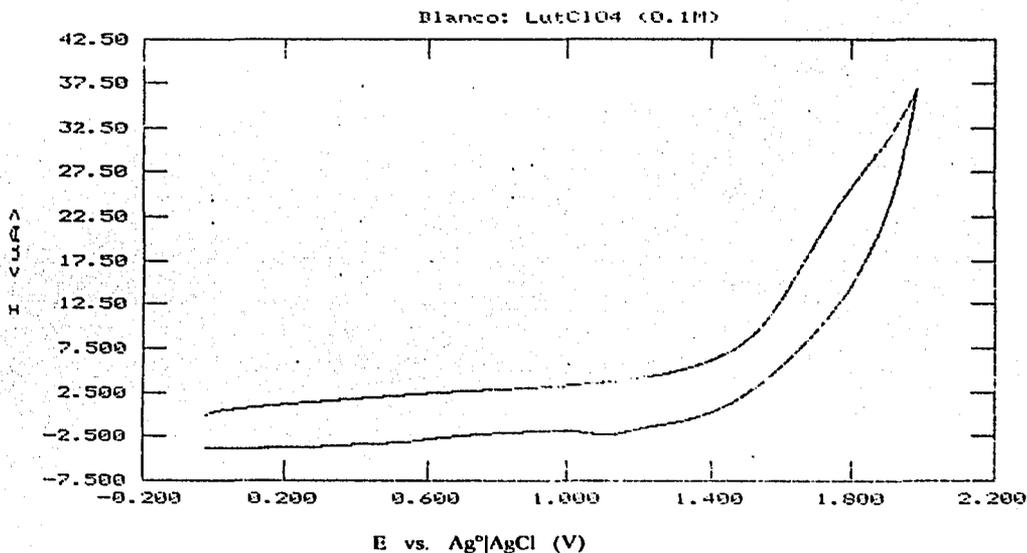
1. Volke, J., *Electrochemistry in Organic Synthesis*, Springer-Verag, New York, USA (1994).
2. Kyriacou, D., *Basics of Electroorganic Synthesis*, J.Wiley & Sons, New York, USA 3-32 (1989).
3. Baizer, M., *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker Inc., New York, 11-31 (1991).
4. Harris, D., *Análisis Químico Cuantitativo*, Grupo Ed. Iberoamérica, México, 475-479 (1992).
5. Bard, A., *Electrochemical Methods*, John Wiley & Sons, New York, USA 370-390 (1980).
6. Araújo-Júnior, J., *Synthetic Communications*, **29**(2), 263 (1999).
7. Arrason, J., *Isecticides of Plant Origen*, ACS Symposium Series 387. American Chemical Society, Washington D.C., USA 173-189 (1989).
8. Crombie, L., *Tetrahedron Letters*, **25**(38), 4267-4270 (1984).
9. Philogene, B., *Isecticides of Plant Origen*, ACS Symposium Series 387. American Chemical Society, Washington D.C., USA 190-199 (1989).
10. Jondiko, I., *Phytochemistry*, **24**(10), 2289-90 (1986).
11. Reyes, T., *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, **21**(5), 30 (1991).
12. Elliot, M., *Pestic Sci.*, **18**, 1991-201 (1987).
13. Solomons, T., *Química Orgánica*, Limusa Wiley, México, 949-952 (2000).
14. Barreiro, J., *Synthetic Communications*, **29**(2), 263-273 (1999).
15. Froyen, P., *Synthetic Communications*, **25**(7), 959-968 (1995).
16. Sidler, D., *J. Org. Chem.*, **59**(6), (1994).
17. Froyen, P., *Tetrahedron Letters*, **38**(30), 5359-5362 (1997).
18. Sonnet, P., *J. Org. Chem.*, 1147-1149 (1968).
19. Barstow, L., *J. Org. Chem.*, **36**(9), 1305-1306 (1970).
20. Ohmori, H., *Tetrahedron Letters*, **47**(45), 767-776 (1991).
21. Ohmori, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(11), 4192-4194 (1982).
22. Caram, J., *Electrochimies Acta*, **39**(16), 2395-2400 (1994).

23. Ohmori, H., *J.C.S. Perkin II*, 1882 (1972).
24. Crombie, L., *J. Chem. Soc.*, 1007-1025 (1955).
25. Vig, B., *J. Indian Chem. Soc.* **51**, 817 (1974)
26. Utlley, J., *Chemical Society Reviews*, **26**, 157-167 (1997).
27. Baizer, M., *Electroorganic Synthesis*, Ed. Marcel Dekker, New York, USA (1991).
28. Vollhardt, K., *Química Orgánica*, Ed. Omega, Barcelona, 750-52 (1996).
29. Morrison, R., *Química Orgánica*, Ed. Addison Wesley Longman, México, 829-32 (1998).
30. Pavia, D., *Introduction to Spectroscopy*, Saunders College Publishing, USA, 13-27, 81-122 (1980).
31. Wingrove, A., *Organic Chemistry*, Harper & Row Publishers, Oxford, England 1080-83 (1999).
32. Streitwieser, A., *Introduction to Organic Chemistry*, McMillan Publishing Co. Inc., New York, USA 747-750 (1976).
33. Silverstein, R., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Canada, 100-64, 181-87, 242 (1991)
34. <http://webbook.nist.gov/chemistry>

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

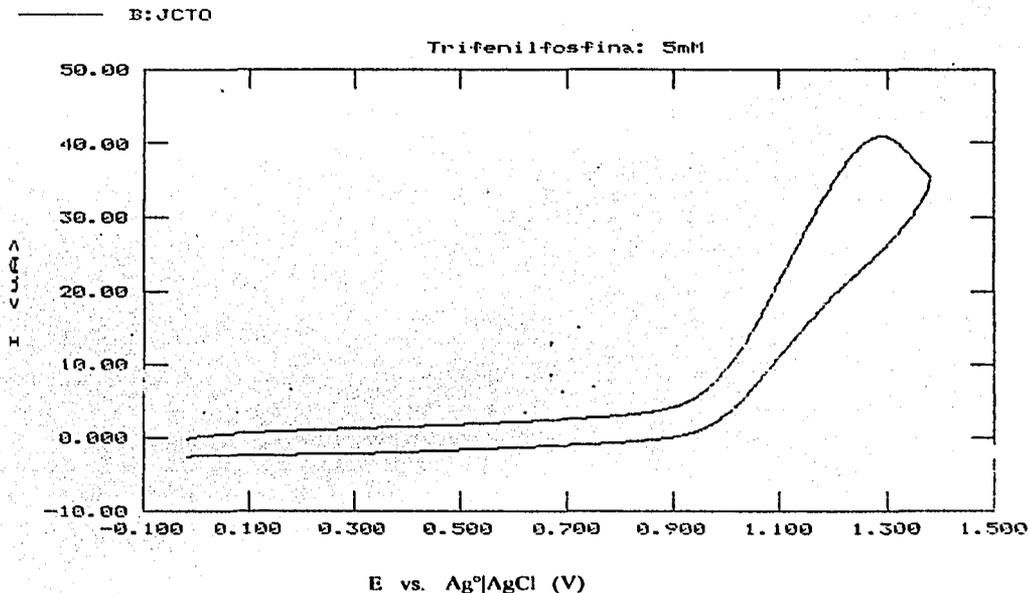
8. APÉNDICE

Model 270/250 Research Electrochemistry Software, v. 4.00
Filename: A: Blanco Pstat: M273A[96] Ver 202
CV CYCLIC VOLTAMMETRY
File Status: NORMAL Date Run: 05-30-01
Time Run: 11:58:46



LutClO₄ 0.1M. Electrodo de trabajo y contraelectrodo (Pt^o). Electrodo de Referencia (Ag^o|AgCl). Disolvente CH₂Cl₂. Velocidad de Barrido 50mVs⁻¹.

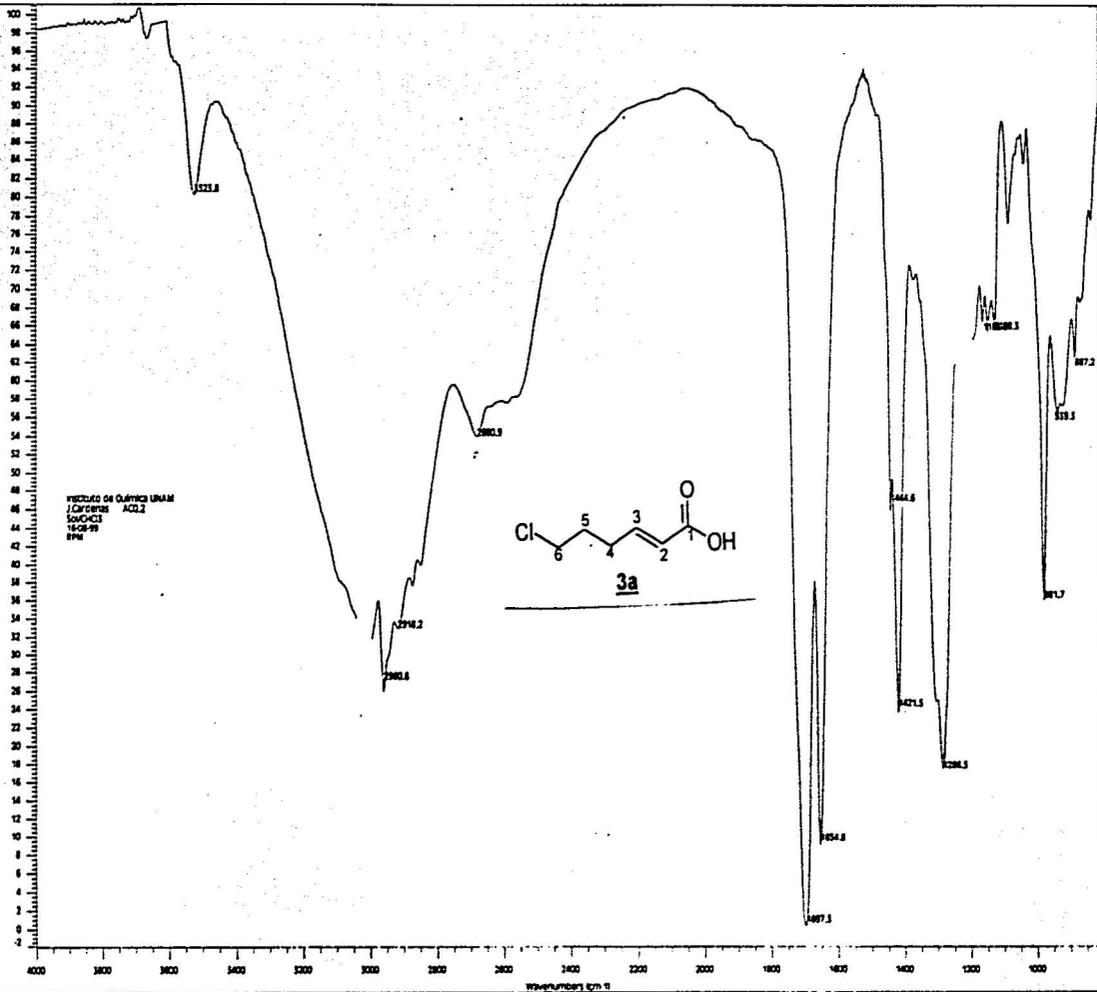
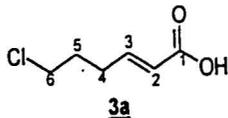
Model 270/250 Research Electrochemistry Software, v. 4.00
 Filename: A: JCTO Pstat: M273A[96] Ver 202
 CV CYCLIC VOLTAMMETRY
 File Status: NORMAL Date Run: 05-30-01
 Time Run: 12:19:25



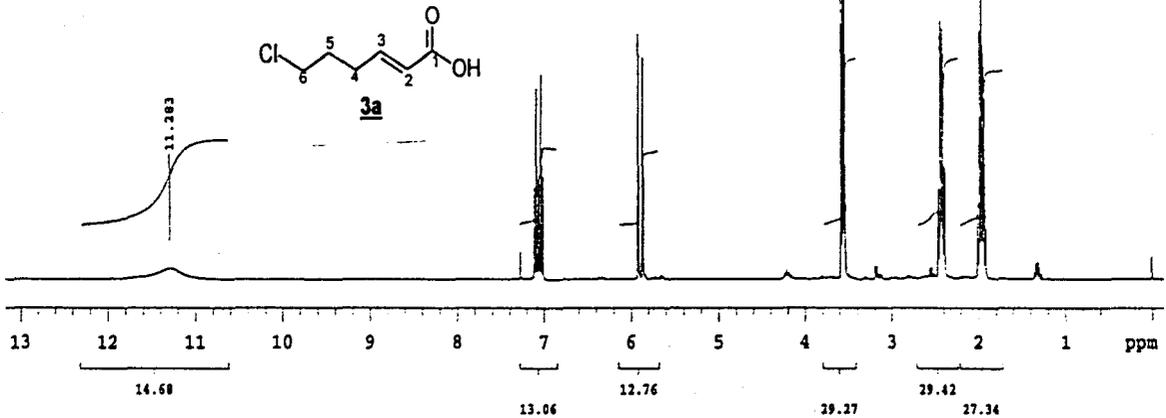
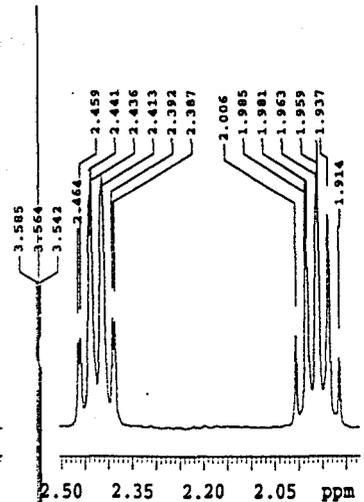
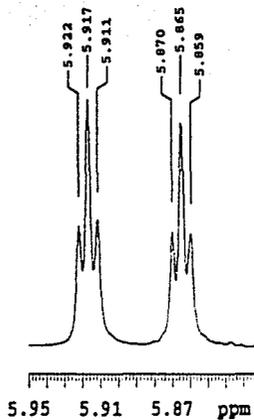
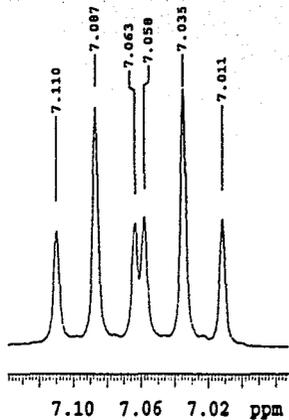
Trifenilfosfina 5mM. Electrodo de trabajo y contraelectrodo (Pt^o). Electrodo de Referencia (Ag⁺/AgCl). Electrolyto soporte LutClO₄ 0.1M. Disolvente CH₂Cl₂. Velocidad de Barrido 50mVs⁻¹.

KBr Pellet Spectrum

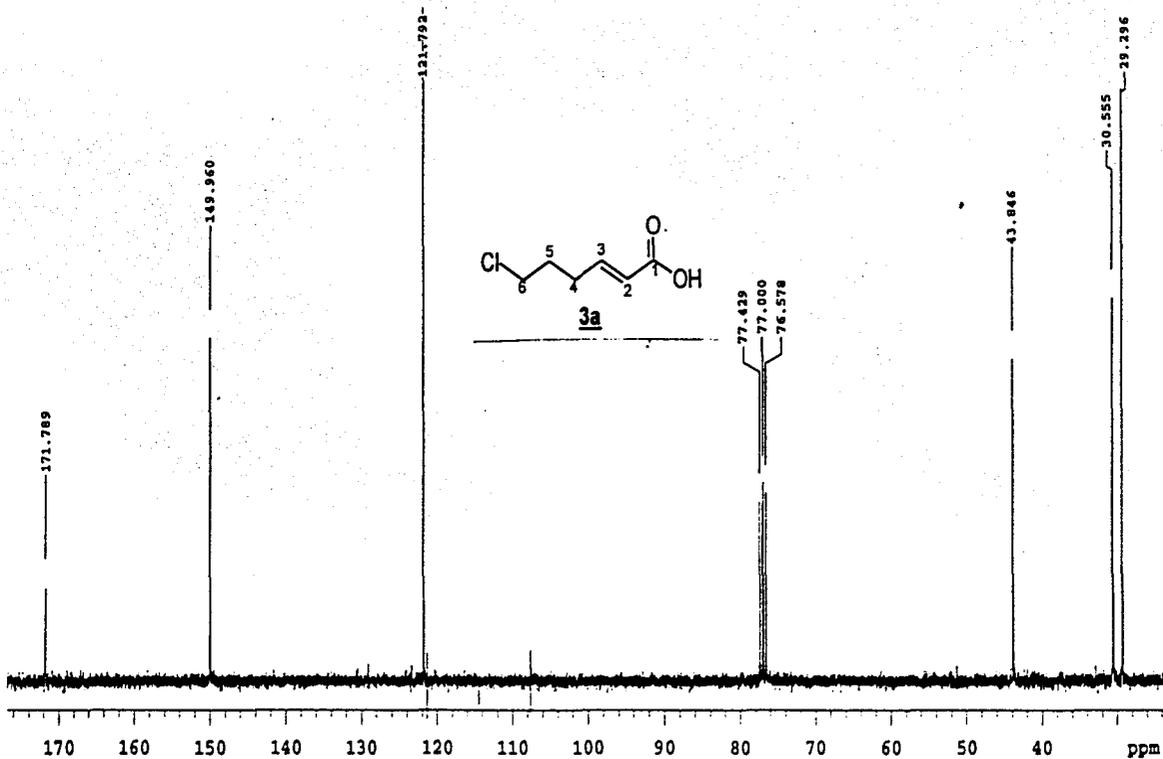
RECIBIDO DE QUIMICA UNAM
1 Gramos AC22
50mg/Cl2
18-08-99
RPM



Aguistin-Palma Acido hr
SOLVENT CDCl3
OBSERVE H1
FREQUENCY 299.878 MHz



Agustin-Palma Acido hr
SOLVENT CDCl3
OBSERVE C13
FREQUENCY 75.412 MHz



[Mass Spectrum]

Data : Dr-Frontana-Bernardo-023 Date : 13-Nov-97 15:20

Sample: acido

Note : -

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [M⁺-Linear]

RT : 0.88 min Scan# : (25,35)

Temp : 35.7 deg.C

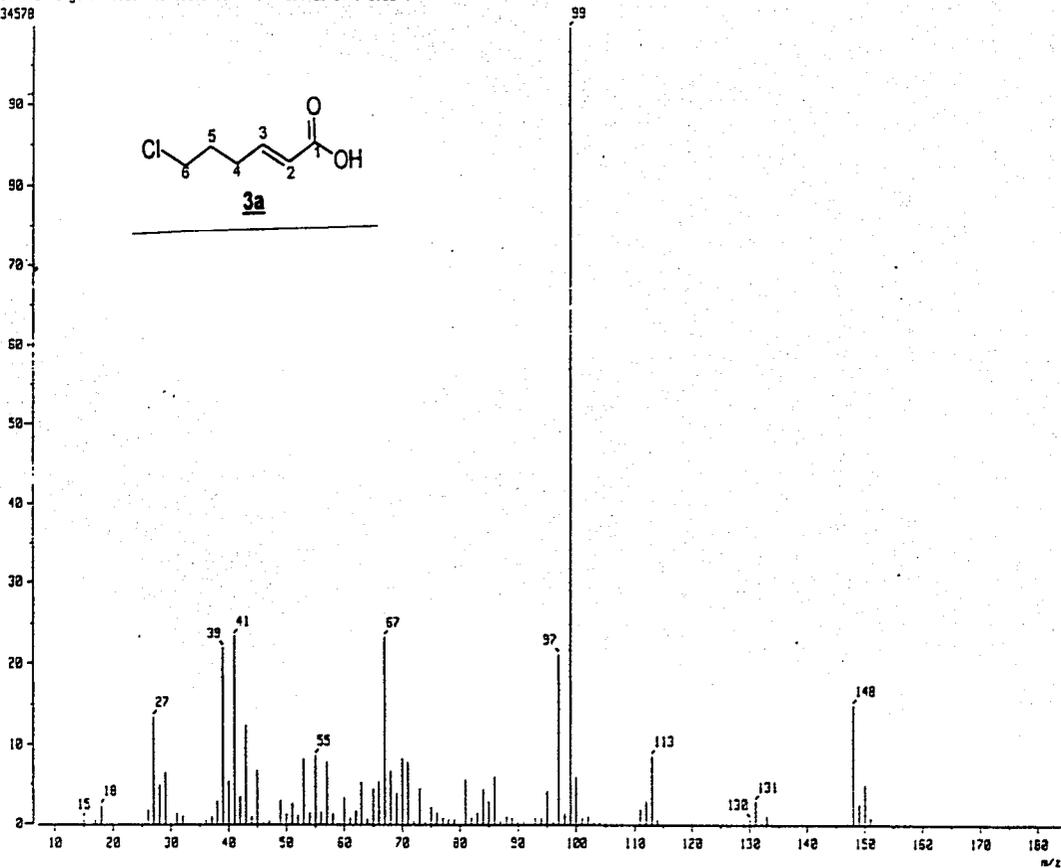
BP : m/z 99.2200

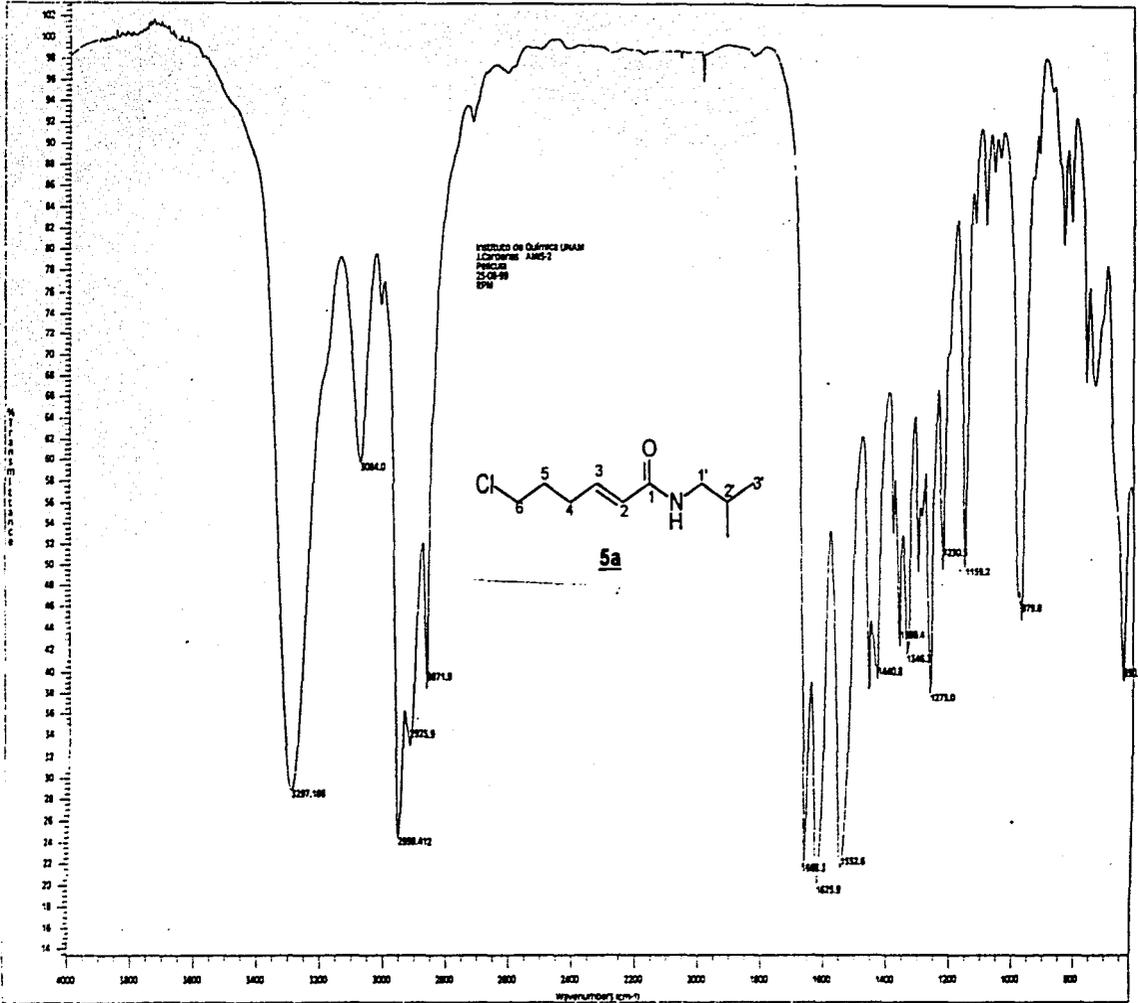
Int. : 787.59

Output m/z range : 7.1217 to 183.9763

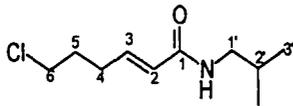
Cut Level : 0.20 %

8234578

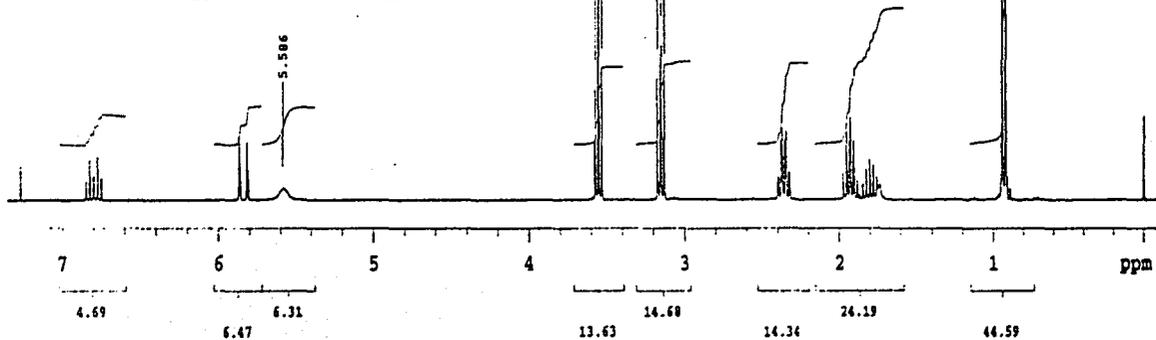
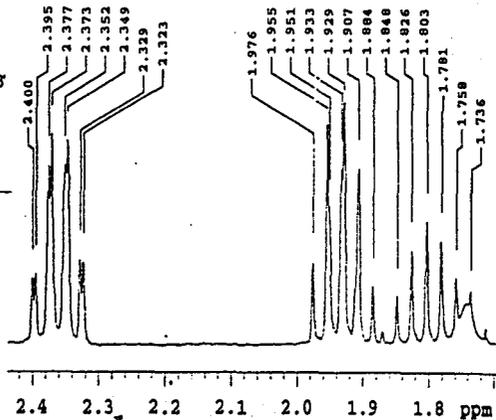
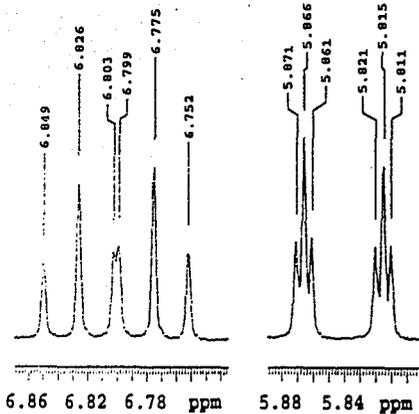




A-Palma AMID-2 hr
 SOLVENT CDCl3
 OBSERVE H1
 FREQUENCY 299.877 MHz



5a



[Mass Spectrum]

Data : Dr-Frontana-Bernardo-024 Date : 13-Nov-97 15:26

Sample: amida

Note : -

Inlet : Direct Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [F-Linear]

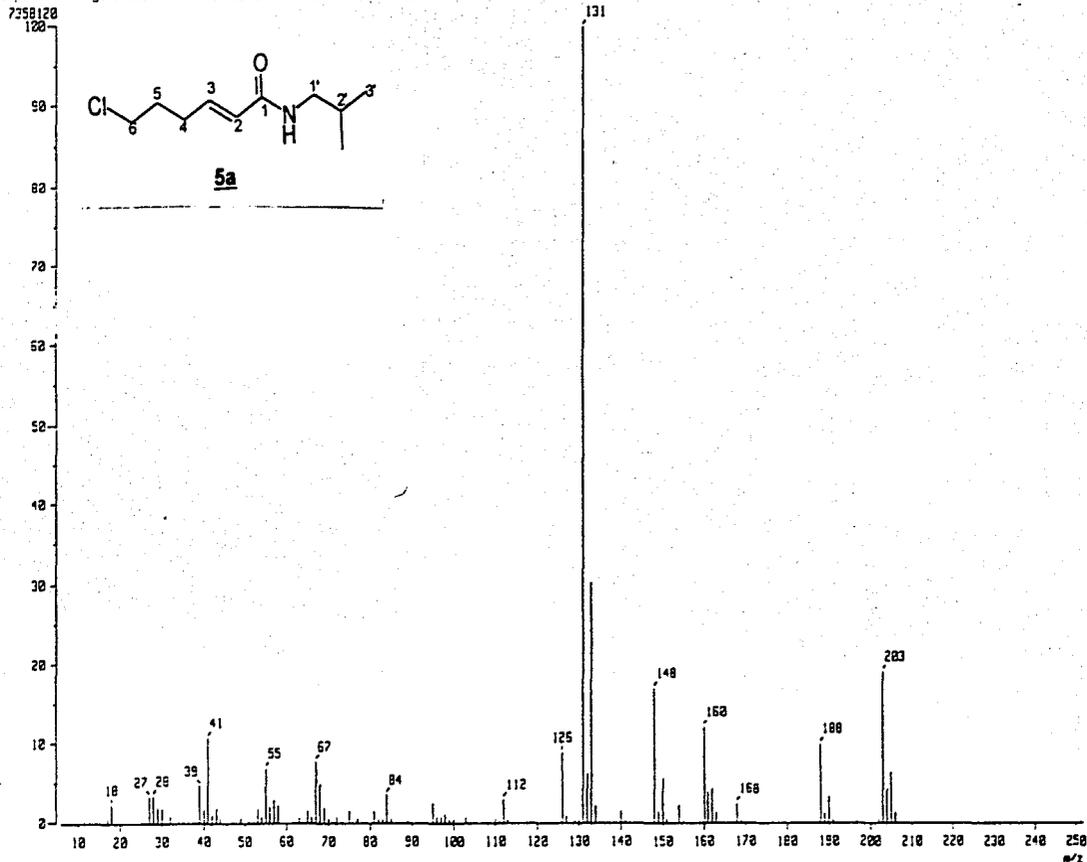
RT : 1.27 min Scan# : (35,50)

Temp : 92.9 deg.C

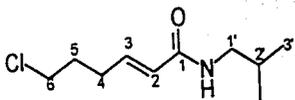
BP : m/z 131.0000 Int. : 701.73

Output m/z range : 5.9347 to 251.6328

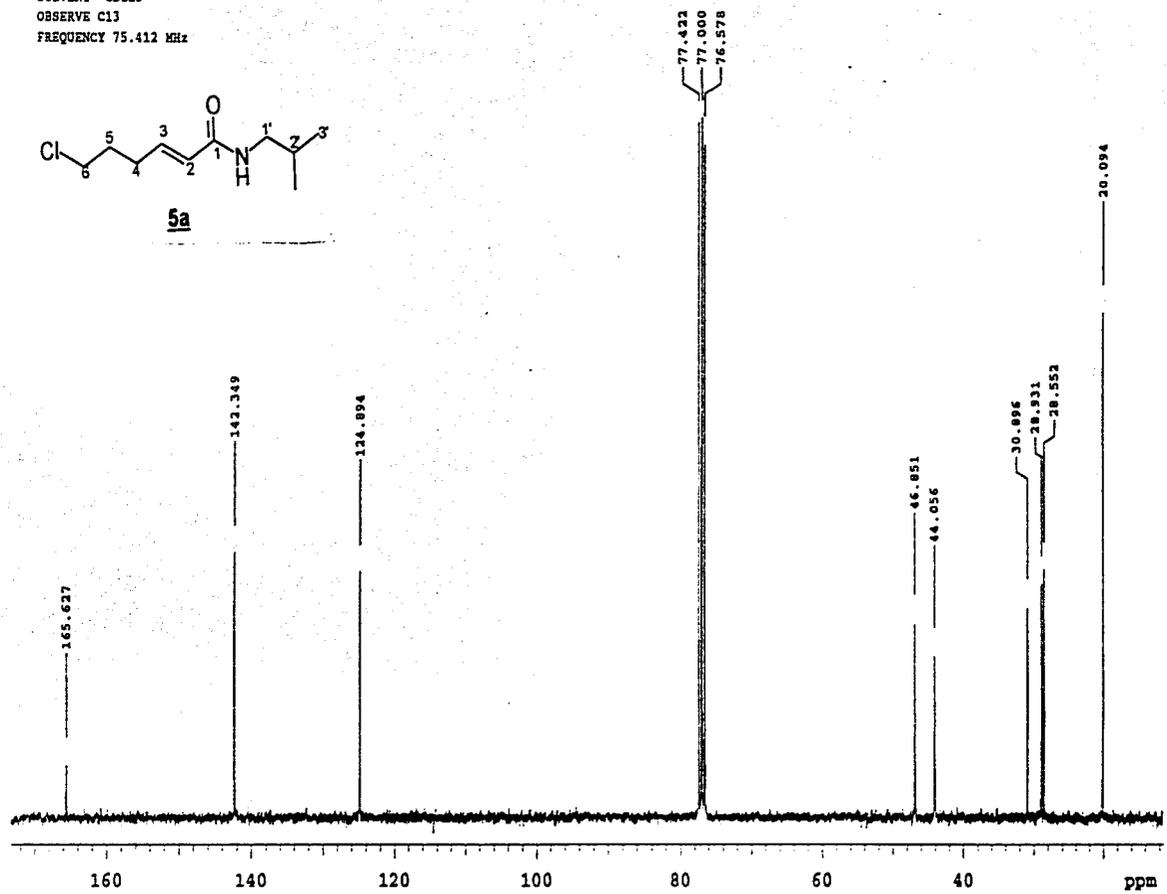
Cut Level : 0.00 %

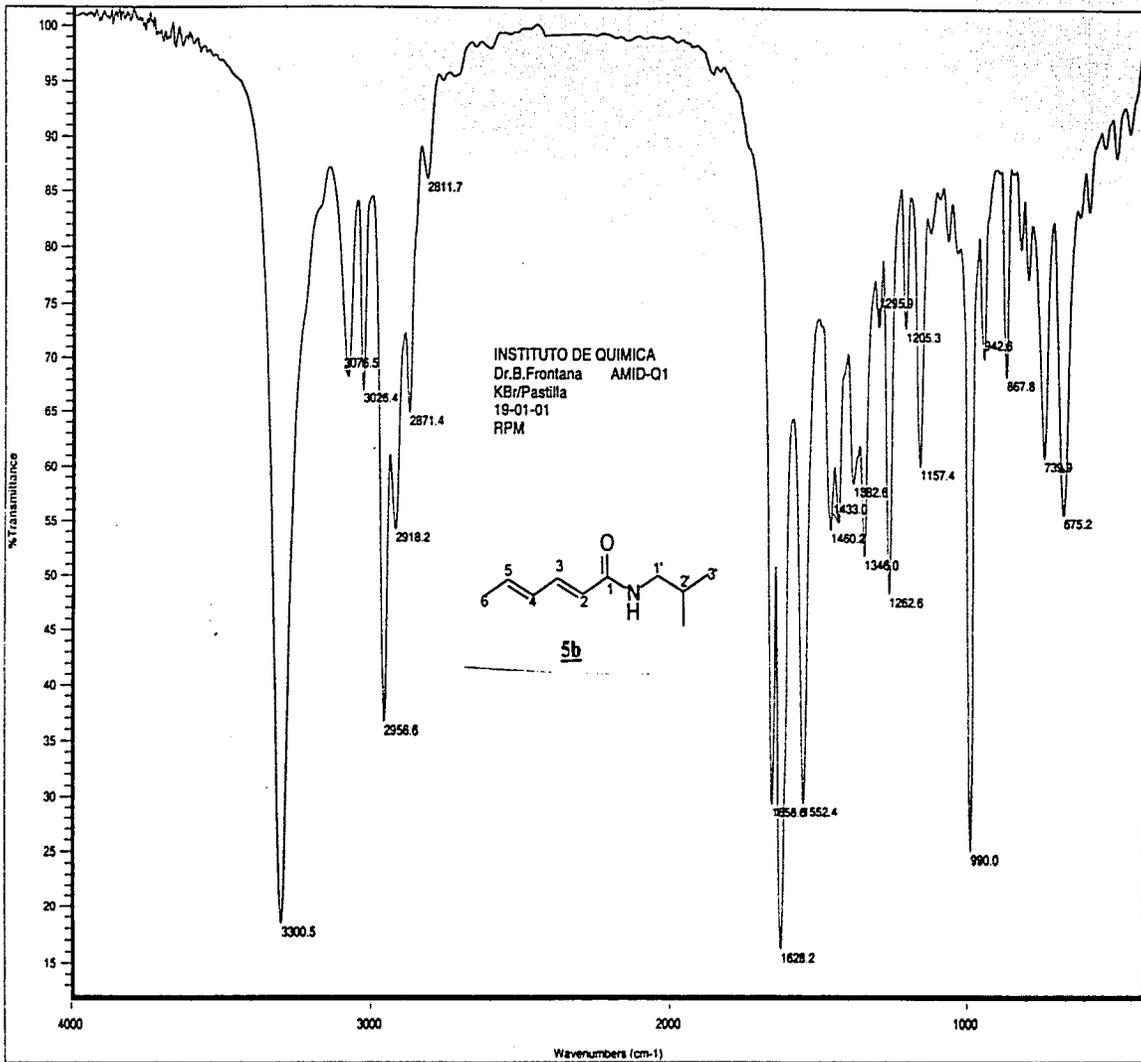


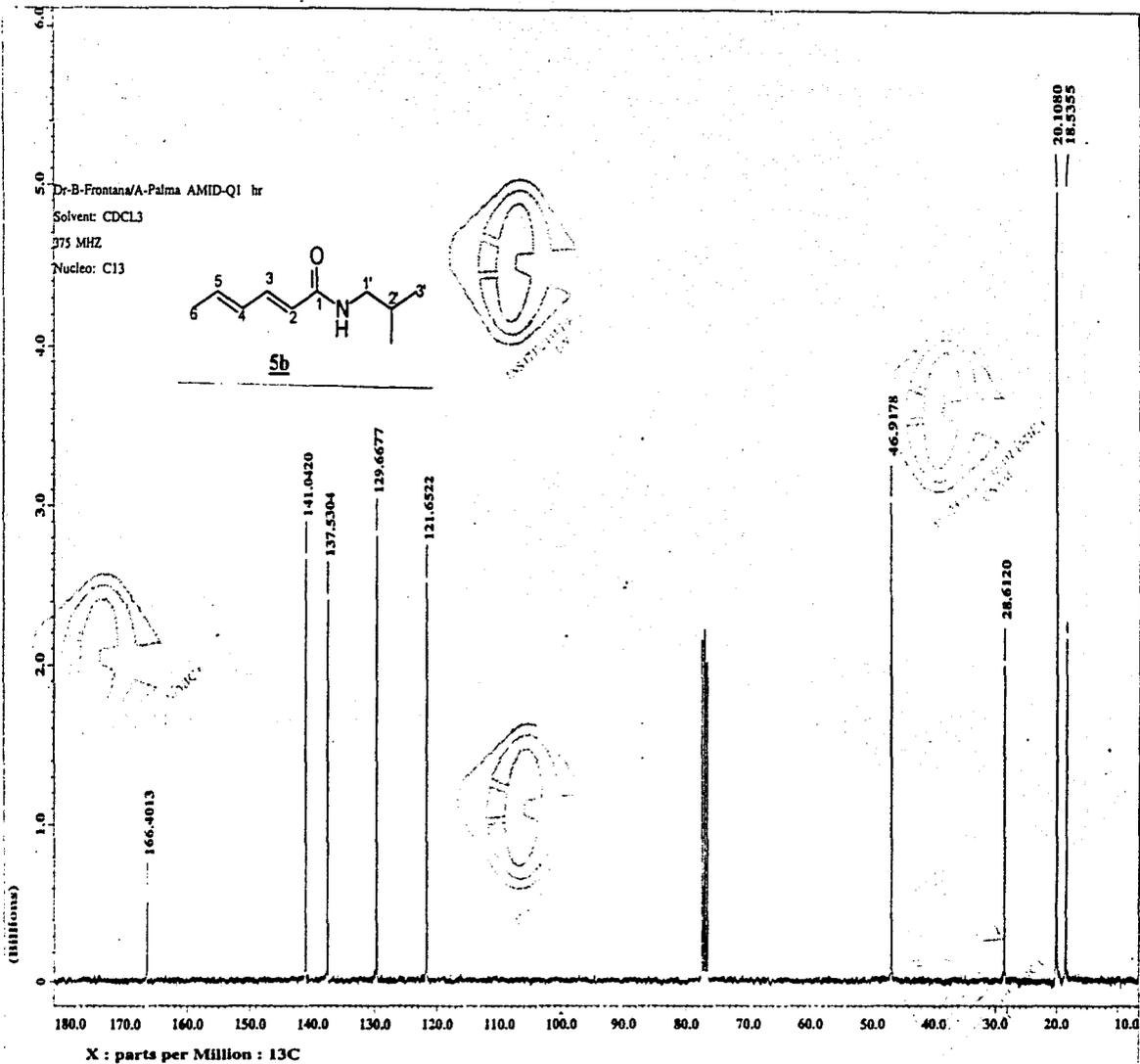
A-Palma AMID-2 hr
SOLVENT CDCl3
OBSERVE C13
FREQUENCY 75.412 MHz



5a







Ms. Test 107
Data : D:\montana\Bernardo\058 Date : 2-Mar-08 16:23

Sample: PMID-01

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 0.24 min

Scan# : (4,14)-(4,51)

Temp : 33.4 deg.C

EP : m/z 55.0200

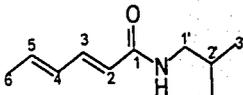
Int. : 529.70

Output m/z range : 0.0000 to 214.8368

Cut Level : 0.00 %

5411826

120



5b

60

40

20

0

10

20

30

40

50

60

70

80

90

2 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210

m/z

95

17

18

27

39

41

65

57

94

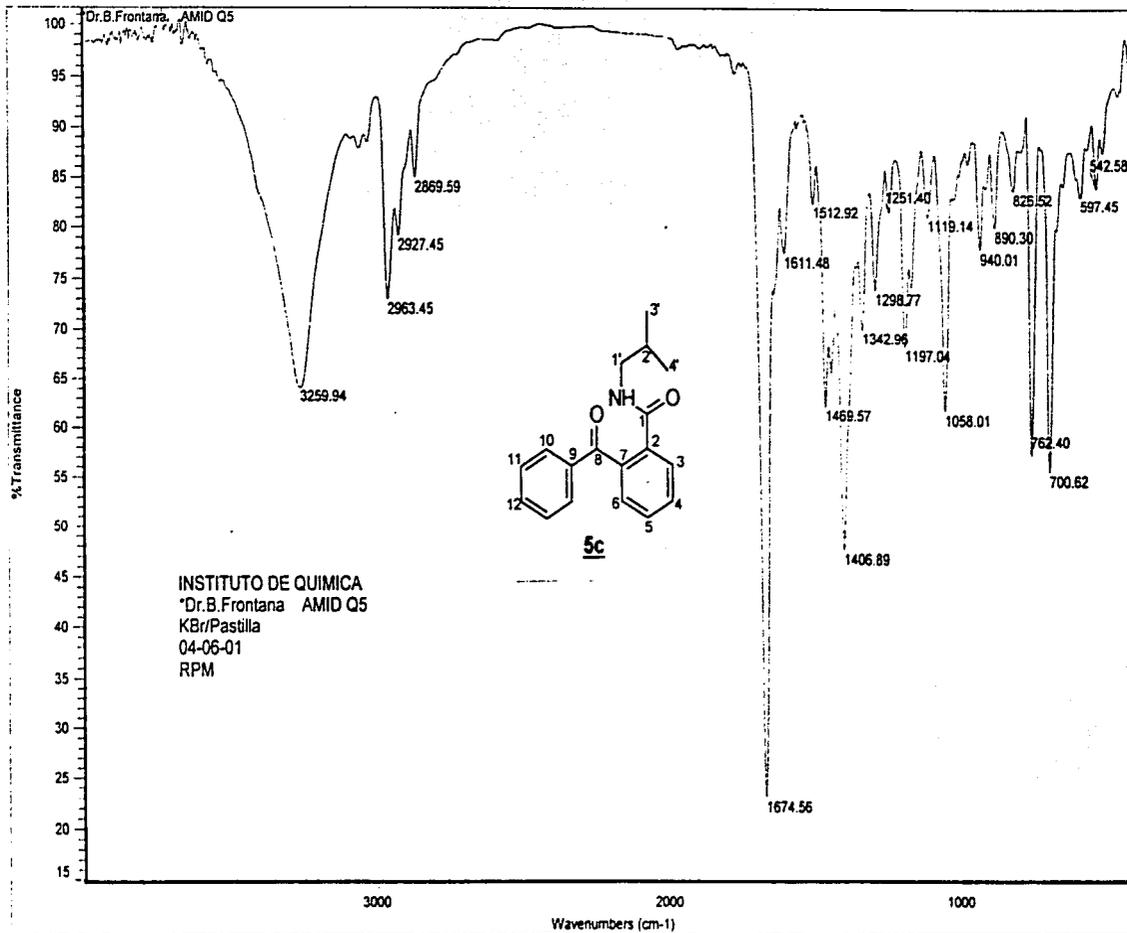
113

124

139

152

167

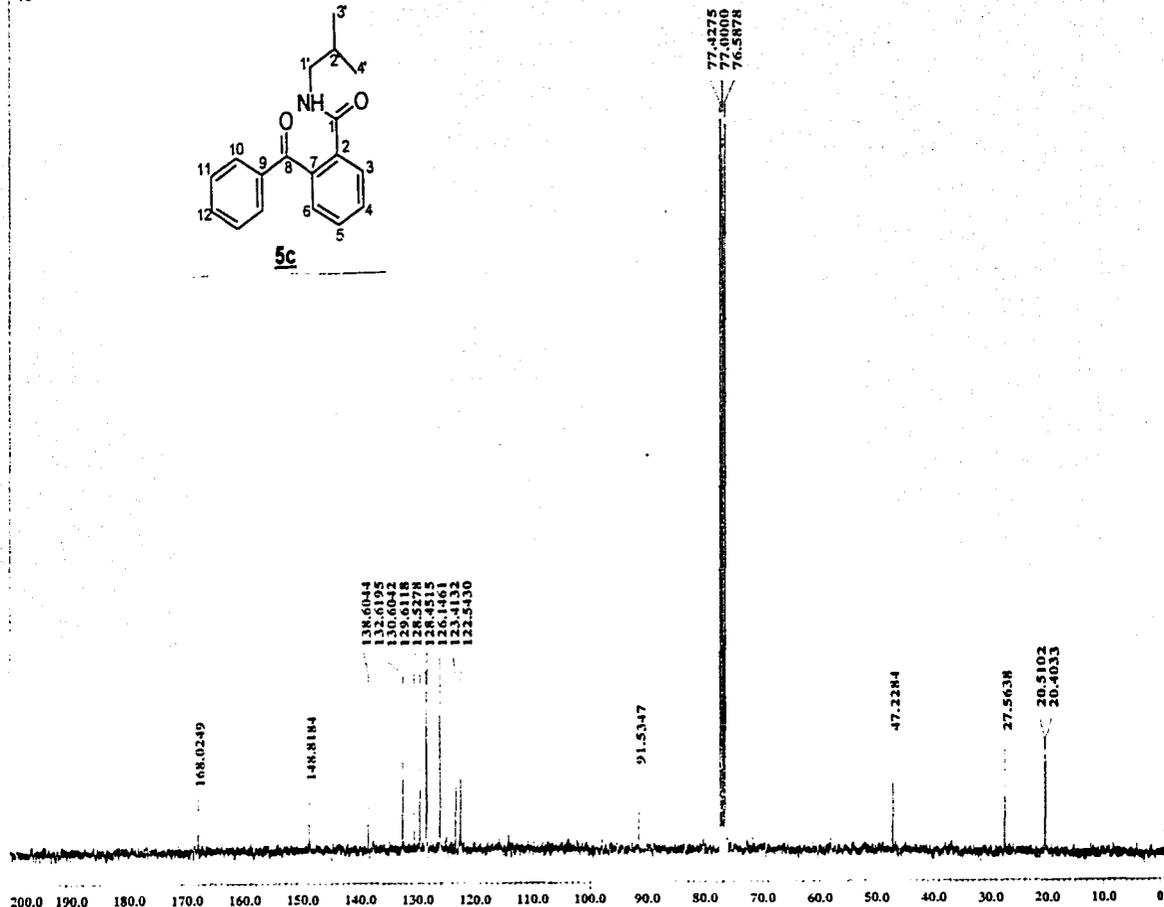
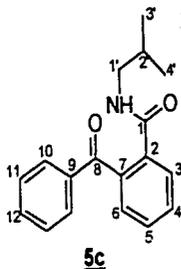


Dr. Bernardo Frontana

J. Carlos Piliado AMID-Q5

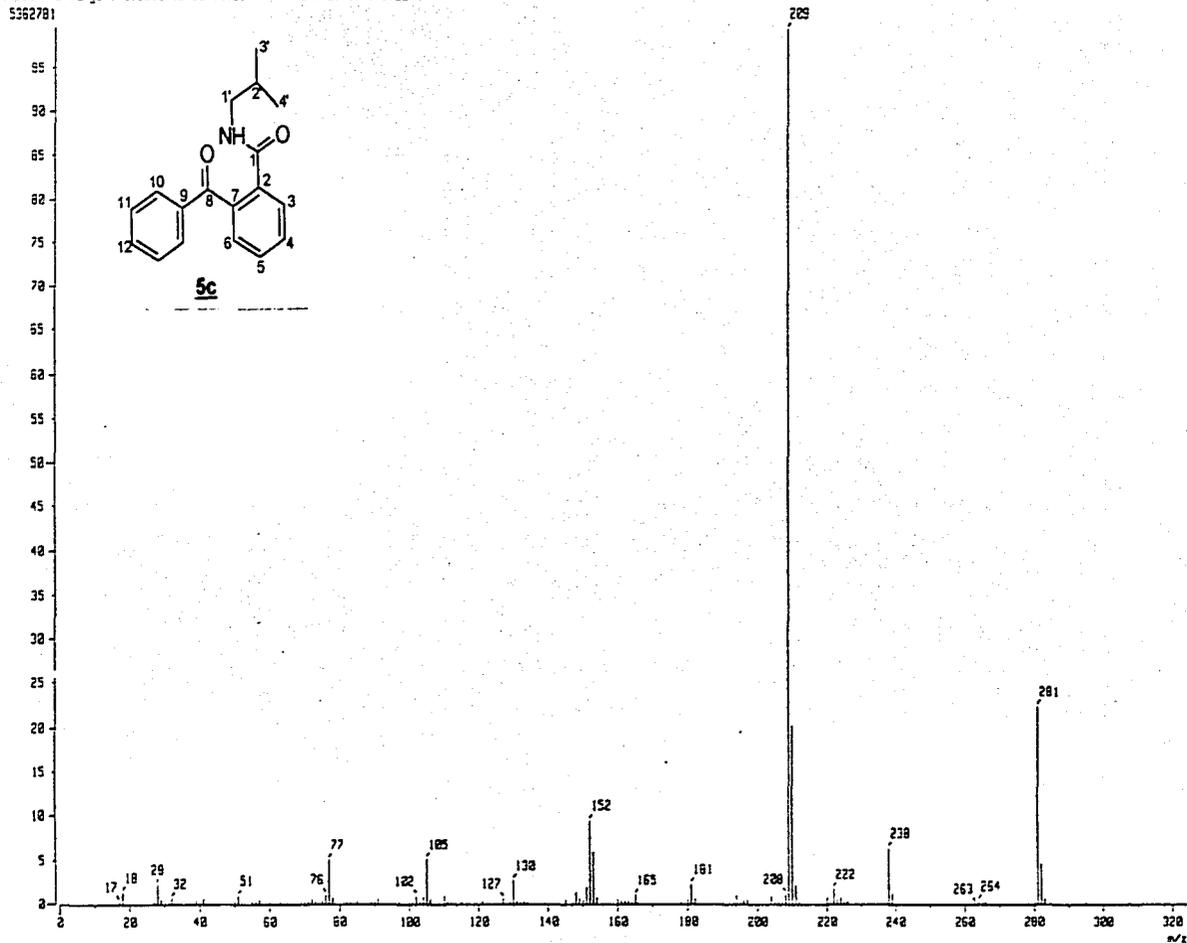
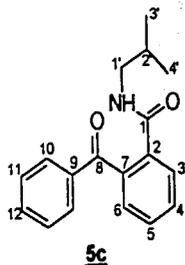
75 Mhz/ CDCl₃
(eclipse 300 Jeol)

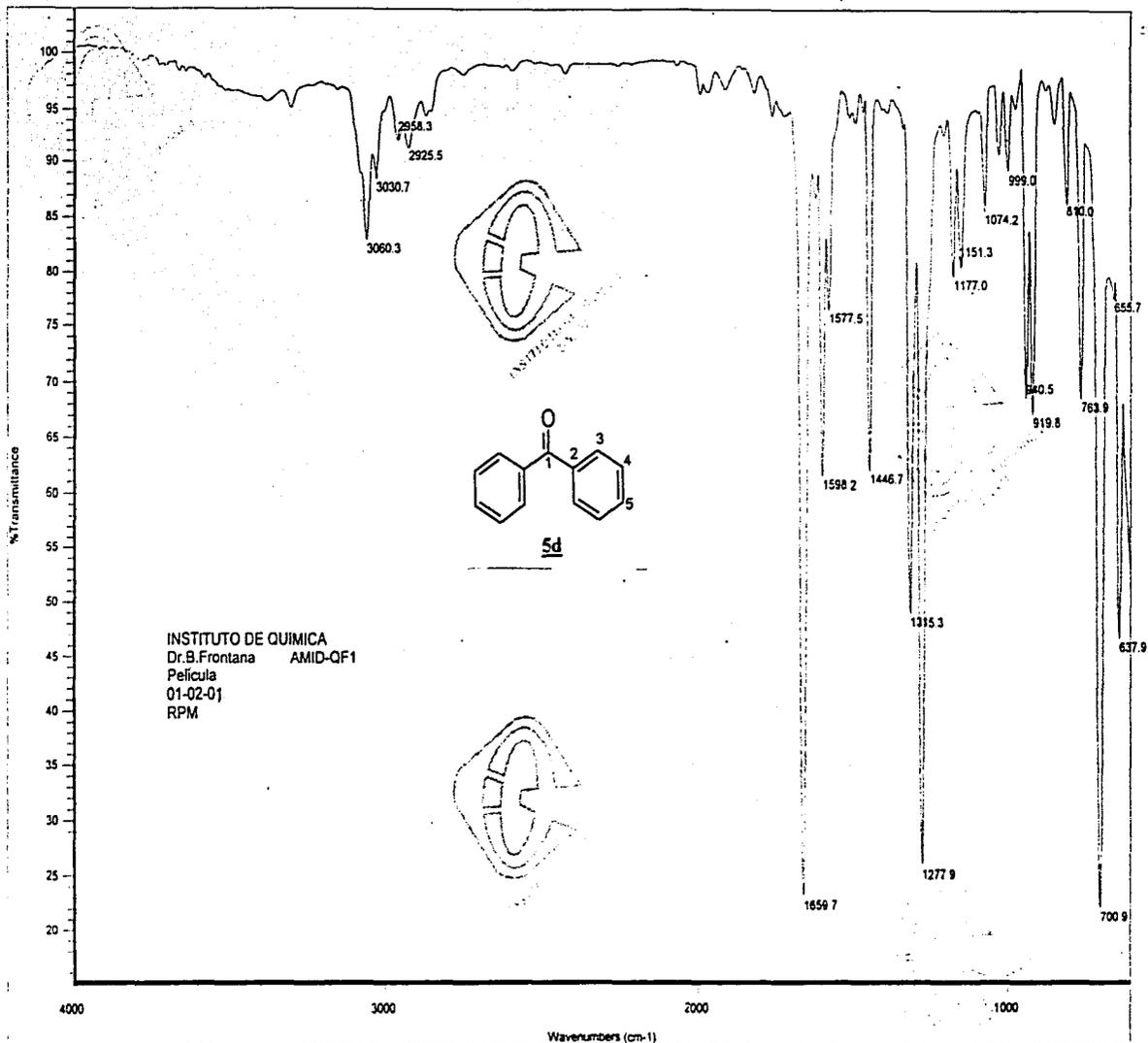
apg

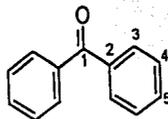


X : parts per Million : 13C

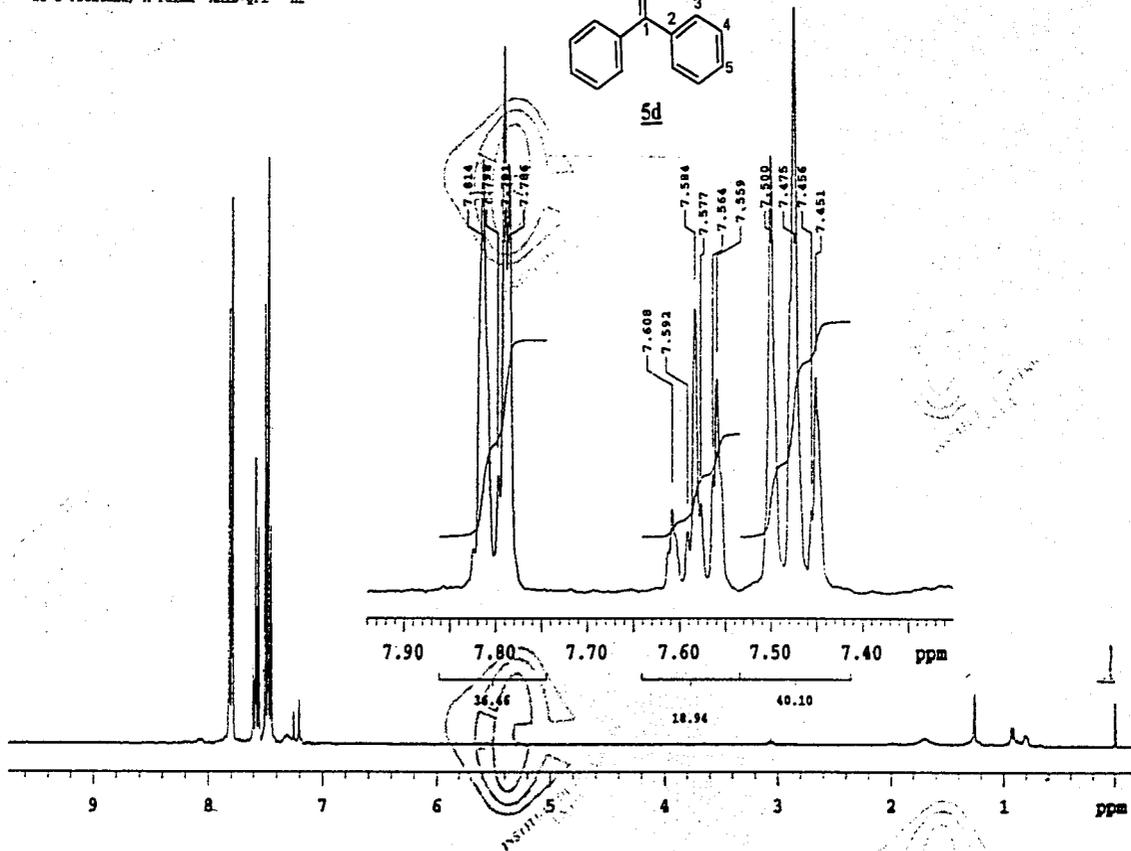
Ma. See run
Data : Dr-Frontana-Bernardo-007 Date : 18-May-199 04:48
Sample : A10-Q5
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Electron Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 0.51 min Scan# : (12,24)-(12,16) Temp : 71.6 deg.C
BP : m/z 229.2000 Int. : 512.92
Output m/z range : 0.0000 to 324.0356 Cut Level : 0.00 %







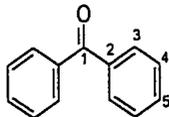
5d



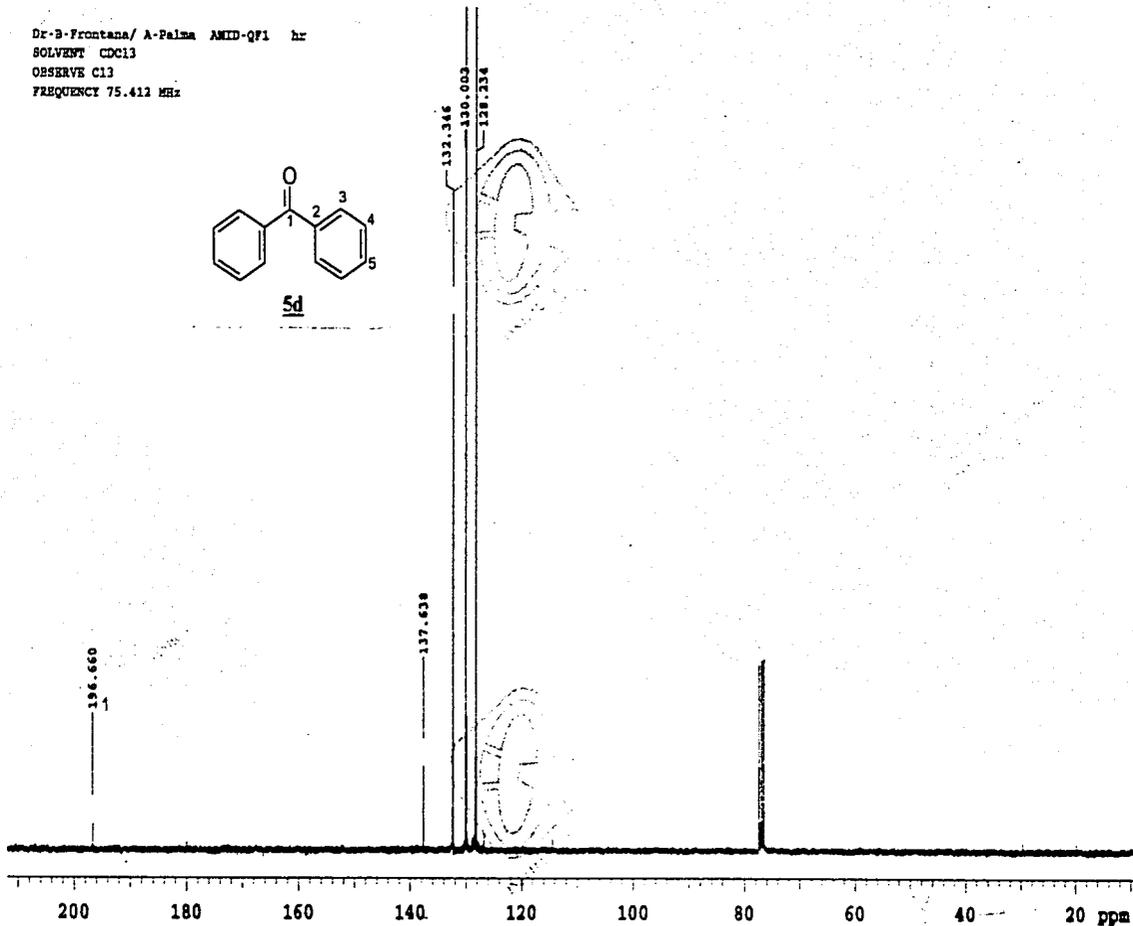
INSIT-5

INSIT-5
2011-11-11 11:11:11

Dr-B-Frontana/ A-Palma AMID-QF1 hr
SOLVENT CDCl3
OBSERVE C13
FREQUENCY 75.412 MHz

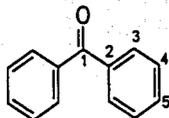
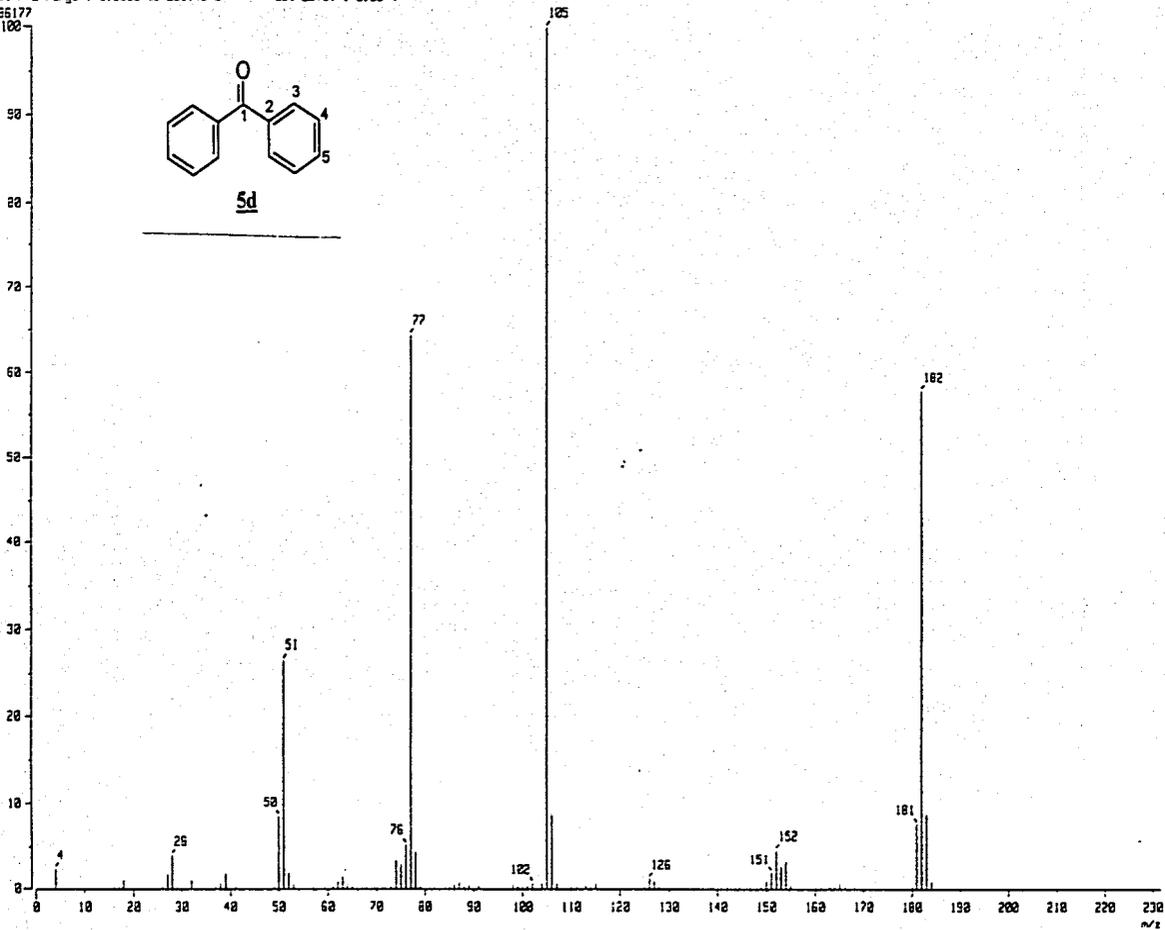


5d



MS Scan run
Data : Cr-Frontana-Bernardo-211 Date : 14-May-10 02:13
Sample: RM10-01
Note : -
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (CF-Linear)
RT : 2.48 min Scan# : (12,23)-(18,24) Temp : 61.8 deg.C
EP : m/z 105.0000 Int. : 618.57
Output m/z range : 2.2000 to 231.4548 Cut Level : 0.00 %

5466177



5d