



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DESOXIGENACIÓN ELECTROQUÍMICA DE ALCOHOLES DE PRODUCTOS NATURALES
UTILIZANDO COMPUESTOS TRIVALENTES DE FÓSFORO

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. OSMAR ALI MARINES NAVARRETE

ASESOR: Dr. BERNARDO A. FRONTANA URIBE
CCIQS UNAM-UAEM

Cd. Mx., México, noviembre de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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

**DESOXIGENACIÓN ELECTROQUÍMICA DE ALCOHOLES DE PRODUCTOS
NATURALES UTILIZANDO COMPUESTOS TRIVALENTES DE FÓSFORO**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. OSMAR ALI MARINES NAVARRETE

ASESOR: Dr. BERNARDO A. FRONTANA URIBE



Cd. Mx., México, noviembre de 2017

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias al que me fortalece, Cristo Jesús mi Señor. (1ª Timoteo 1: 12a). Gracias porque siempre estuviste conmigo llevándome hacia adelante y sosteniéndome, muchas gracias por tu amor, compañía y provisión.

Extiendo mi más profundo agradecimiento al CONACyT por la beca otorgada (becario: 583671) para desarrollar el presente trabajo.

A mi *alma mater* la UNAM, le agradezco por la formación científica y cultural que me dio, así como todas las facilidades que me otorgó para llegar a este momento.

Agradezco infinitamente al Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable (CCIQS) UAEM-UNAM, así como al Instituto de Química de la UNAM por todas las facilidades brindadas para la realización de este trabajo.

Extiendo mi agradecimiento al posgrado en Ciencias Químicas, por todo su apoyo académico y administrativo para el desarrollo de este trabajo, nunca terminaré de agradecerles.

Le agradezco a cada uno de los integrantes de mi jurado: Dr. Victor Ugalde, Dr. Jesús García, Dr. Pastor Rivero, Dr. Guillermo Delgado y M.C. Blas Flores, por tomarse el tiempo de revisar mi trabajo y hacer las correcciones pertinentes para mejorarlo. Infinitas gracias.

Dr. Bernardo A. Frontana Uribe, muchas gracias por ofrecerme más que su dirección académica, gracias por su amistad y todo el apoyo que recibí de su parte en todos los sentidos. Gracias por apoyarme en todas mis decisiones e impulsarme siempre a seguir adelante. Sobre todo, muchas gracias porque hizo que el camino fuera menos pesado. No terminaré de agradecerle.

Quiero agradecer también a los técnicos académicos que me apoyaron en la obtención e interpretación de los resultados presentados en este trabajo, especialmente a las técnicas responsables de los laboratorios de espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, M. C. Lizbeth Triana Cruz y María de las Nieves Zavala Segovia, respectivamente.

Al laboratorio de electrosíntesis orgánica, Dr. Bernardo, Edgar, Emmanuel, Esdrey, Juanita, Jessica, Sergio, Dora, Gerardo, Alfredo y Diego. Muchas gracias por su apoyo, sus enseñanzas y sus consejos, aprendí mucho de ustedes. Les agradezco su amistad porque gracias a ella el camino fue más ligero y más alegre.

Le agradezco al Dr. Federico del Rio Portilla por su apoyo en la interpretación de algunos resultados de resonancia magnética nuclear.

A mi amada esposa Anayely, te agradezco infinitamente todo el apoyo que me brindaste, fuiste fundamental en este logro que es nuestro, sin ti no lo hubiera logrado. Gracias por tu compañía, tu amor y tu paciencia en el camino hasta este momento. Te amo profundamente y para siempre.

A mi madre Angélica María, te agradezco porque tu apoyo y tus oraciones siempre estuvieron presentes, gracias por sostenerme de esta forma y estar siempre pendiente de mí. Has sido y eres un impulso para seguir adelante siempre. Te amo mucho y nunca terminaré de agradecerte todo lo que has hecho por mí.

A mis suegros, Alejandra y Carlos, Gracias por todo su apoyo y su impulso para llegar a este momento, agradezco mucho todo lo que han hecho por nosotros. Los quiero.

Familia Espinosa Esquivel, Nelson, Marlen, Ruth, Rebeca y Renata, les agradezco mucho su amor y sus cuidados para conmigo y ahora también para con mi esposa. Han sido una bendición constante en mi vida, muchas gracias por su apoyo y sus oraciones, les amo mucho.

Gracias Maestra Elizabeth Del Moral por todo su apoyo e impulso para llegar a esta meta, he aprendido y sigo aprendiendo mucho con usted.

A la Maestra Adela Castillejos, le agradezco su apoyo, su paciencia y comprensión para trabajar juntos, he disfrutado mucho trabajar con usted y he aprendido mucho. Gracias por todas las facilidades que me ha dado para trabajar en esta tesis. No terminaré de agradecerle.

A la familia Quintos Sánchez, Benjamín, Diana y Elí, gracias por todo su apoyo, oraciones y cuidados durante este camino. Gracias por acompañarme, entenderme y tenerme paciencia. Les amo.

REFERENCIAS

Este trabajo fue presentado en:

- El simposio interno del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable (CCIQS UNAM-UAEM).
- El simposio interno del Instituto de Química de la UNAM.
- El XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Electroquímica realizado en Guanajuato del 05 al 08 de junio, en la modalidad de presentación oral.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. ANTECEDENTES.....	5
2.1 Productos naturales.....	5
2.2 Electrosíntesis orgánica.....	6
2.2.1 Electrólisis directa e indirecta.....	10
2.2.2 Descripción general del método de electrosíntesis.....	11
2.2.3 Electrosíntesis apareada.....	14
2.3 Desoxigenación de alcoholes.....	16
2.3.1 Desoxigenación química de alcoholes.....	16
2.3.2 Desoxigenación electroquímica de alcoholes.....	25
2.4 Criptomeridiol ^[31]	31
2.5 Colesterol ^[32, 33]	31
2.6 Hispanolona.....	32
3. OBJETIVOS.....	35
3.1 Objetivo general.....	35
3.2 Objetivos particulares.....	35
4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	36
4.1 Generalidades.....	36
4.1.1 Caracterización estructural.....	36
4.1.2 Estudios electroanalíticos.....	36
4.1.3 Celdas y electrodos para macroelectrólisis.....	37
4.1.4 Disolventes y reactivos.....	38
4.2 Materias primas.....	39
4.2.1 Purificación de criptomeridiol.....	39
4.2.2 Purificación de hispanolona.....	40
4.2.3 Síntesis y purificación del colesterol.....	41
4.3 Caracterización electroquímica del sistema de reacción.....	41
4.3.1 Estudio electroanalítico de los compuestos trivalentes de fósforo.....	42

4.3.2 Estudio electroanalítico de la oxidación indirecta de los compuestos de fósforo por el mediador Br ₂ /Br ⁻	42
4.4 Electrosíntesis de derivados desoxigenados a partir de alcoholes de productos naturales ..	43
4.4.1 Desoxigenación electroquímica de colesterol como electrólisis de prueba.....	43
4.4.2 Desoxigenación electroquímica de criptomeridiol e hispanolona.....	44
5. RESULTADOS	45
5.1 Caracterización electroquímica del sistema de reacción.....	45
5.1.1 Estudio electroanalítico de diversos sistemas electrolíticos no acuosos para observar la oxidación de trifenilfosfina (TFF) y trifenilfosfito (TFFO).	45
5.1.2 Estudio electroanalítico de la oxidación de la TFF y de su papel en la desoxigenación de alcoholes	48
5.1.3 Estudio electroanalítico de la oxidación del TFFO y de su papel en la desoxigenación de alcoholes.	56
5.2 Electrosíntesis de derivados desoxigenados a partir de alcoholes de productos naturales ..	68
5.2.1 Desoxigenación electroquímica de colesterol como electrólisis de prueba.....	68
5.2.2 Desoxigenación electroquímica de criptomeridiol	81
6. CONCLUSIONES	92
7. PERSPECTIVAS	95
7.1 Pruebas preliminares con la hispanolona	95
8. REFERENCIAS.....	98
8.1 Referencias de los antecedentes:	98
8.2 Referencias de los resultados:	100
9. ANEXOS	102
9.1 Caracterización de colesterol.....	102
9.2 Caracterización de bromuro de colesterilo.....	104
9.3 Caracterización de sal de fosfonio de colesterol	107
9.4 Caracterización de criptomeridiol.....	112
9.5 Caracterización de la mezcla de compuestos; intermedeol (15), α-eudesmol (16) y el dieno	118
9.6 Estimación de la composición porcentual en masa de los derivados desoxigenados del criptomeridiol mediante RMN-H	123

ABREVIATURAS

VC	Voltamperometría cíclica
EE	Mecanismo de dos reacciones electroquímicas acopladas
EC	Mecanismo de una reacción electroquímica seguida de una química
CE	Mecanismo de una reacción química acoplada a una electroquímica
ECE	Mecanismo de una reacción electroquímica, seguida de una química y posteriormente de otra electroquímica
LAH	Hidruro de litio y aluminio
DMF	Dimetilformamida
ACN	Acetonitrilo
DCM	Diclorometano
THF	Tetrahidrofurano
BTEA	Bromuro de tetrabutilamonio
TBAP	Perclorato de tetrabutilamonio
TFF	Trifenilfosfina
TFFO	Trifenilfosfito
OTFF	Óxido de trifenilfosfina
CCF	Cromatografía en capa fina
ECC ó CCE	Electrólisis a corriente controlada
CV _r	Carbono vítreo reticulado
C _(gr)	Carbono grafito
BDD	Diamante dopado con boro
CV	Carbono vítreo
HMPA	Hexametilfosforamida
NaBH ₃ CN	Cianoborohidruro de sodio
RF	Factor de retención
<i>EPNP</i>	Electrodo de AgNO ₃ (0.01 molL ⁻¹)/Ag en ACN con TBAP 0.1 molL ⁻¹ .

1. INTRODUCCIÓN

Los productos naturales son entidades químicas que se pueden aislar y caracterizar a partir de organismos vivos. Estos compuestos son ampliamente utilizados de distintas formas, tales como pesticidas, principios activos en fármacos y precursores para la síntesis de compuestos más complejos (hemisíntesis). En lo que respecta a la hemisíntesis, la reacción de desoxigenación es muy importante ya que la remoción de un grupo OH permite, no sólo la elucidación estructural, sino que en muchas ocasiones se ganan ventajas terapéuticas o se llegan a estructuras más fáciles de transformar y estas permiten sintetizar compuestos más complejos. Sin embargo, la reacción de desoxigenación de alcoholes en productos naturales tiene un alto grado de complejidad, ya que las metodologías existentes implican pasos de derivatización que no son eficientes para todos los alcoholes, son poco selectivas, pueden transformar otros grupos funcionales y/o utilizan reactivos que generan productos altamente contaminantes. Por tal motivo, en este trabajo se aplica una metodología electroquímica en un paso para la desoxigenación de alcoholes en distintos productos naturales desarrollada por Ohmori y colaboradores. En primera instancia, se realizó un estudio electroquímico mediante voltamperometría cíclica (VC) de dos compuestos trivalentes de fósforo, se analizó su comportamiento en presencia de un alcohol y de un mediador redox. Posteriormente, se hicieron macroelectrólisis cambiando factores como el material de electrodo, el disolvente, la corriente constante aplicada y la temperatura para la obtención de los derivados desoxigenados de diferentes alcoholes y analizar el efecto de estos cambios de condiciones en los productos obtenidos.

Este proyecto forma parte de un programa más amplio, que consiste en desarrollar versiones electroquímicas de reacciones orgánicas clásicas que sean igual de eficientes, pero más compatibles con el medio ambiente y seguras.

2. ANTECEDENTES

2.1 *Productos naturales*

Un producto natural es un compuesto químico producido por un organismo vivo, que se encuentra en la naturaleza. ^[1, 2, 3] Esta es una de las definiciones más aceptadas del concepto de producto natural, sin embargo, en este trabajo, se entenderá como producto natural a una entidad química que es posible aislar y caracterizar a partir de organismos vivos. ^[3-5] Existe una gran variedad de estas sustancias, tales como, los compuestos fenólicos (como las cumarinas y los lignanos), los alcaloides, los esteroides, los terpenos, etcétera. Sin embargo, hasta ahora el origen de la mayoría de los productos naturales conocidos en los organismos vivos, puede explicarse mediante una (o una combinación) de las cuatro rutas principales de biosíntesis (aunque existen más): (a) la de los policétidos (a partir de la acetilcoenzima A), (b) la de los terpenoides (a partir del ácido mevalónico), (c) la de los derivados del ácido shikímico y (d) la de los alcaloides (a partir de aminoácidos).^[5] La figura 1 ilustra de manera esquemática estas rutas biosintéticas.

Los organismos vivos donde se desarrollan las distintas rutas biosintéticas son fuentes importantes de productos naturales, estos organismos son muy diversos, ya que pueden ser de origen terrestre o marino, o bien ser tan pequeños como una levadura o una bacteria o grandes como una planta o un árbol. Sin embargo, las principales fuentes de donde se han obtenido un mayor número de productos naturales son los hongos (macro y microscópicos), las plantas y árboles, y algunas especies marinas ^[1].

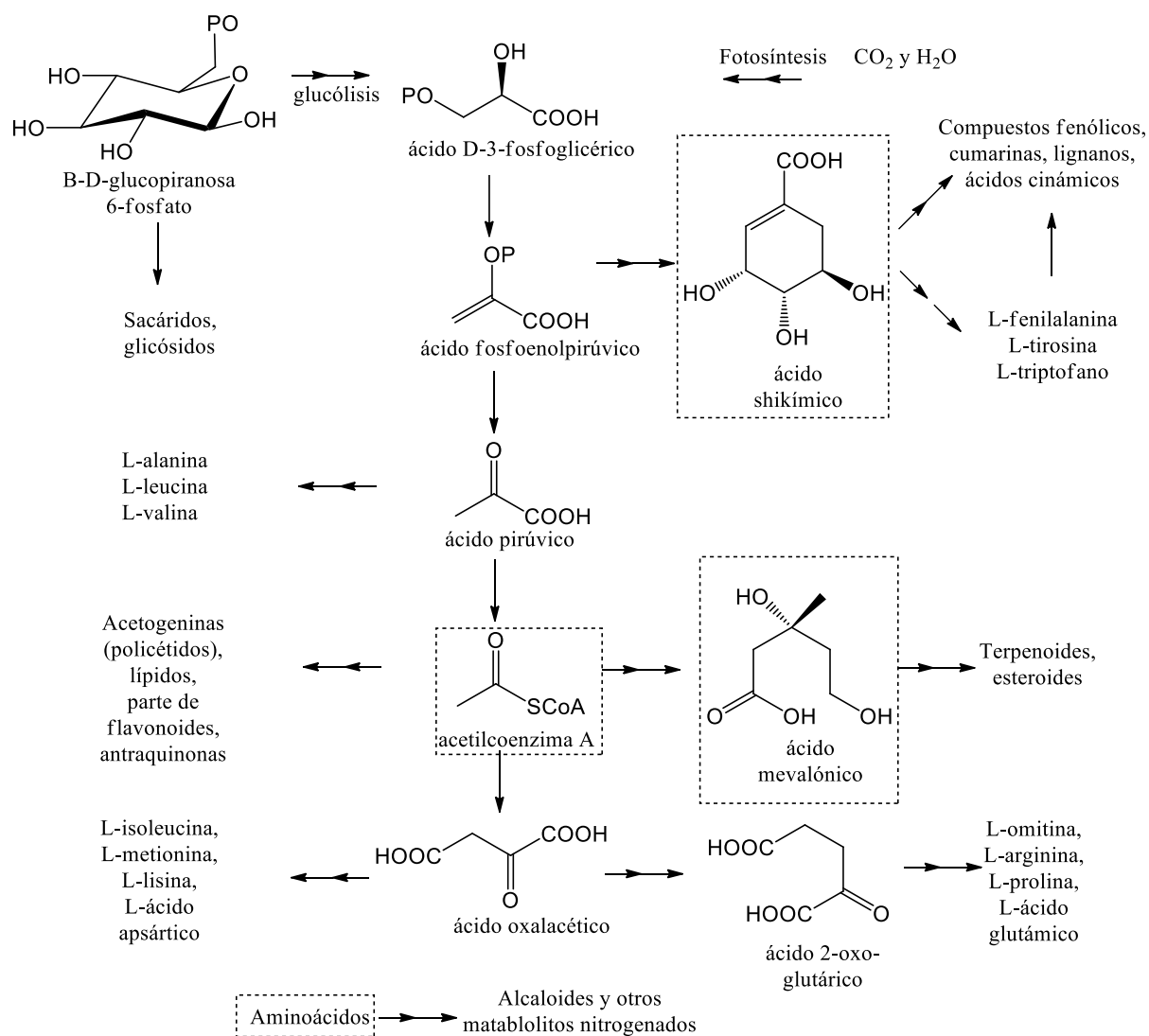


Figura 1. Representación esquemática de las principales rutas biosintéticas. En los recuadros se indican los precursores de los grupos más representativos de productos naturales. [5]

2.2 Electrosíntesis orgánica

La electrosíntesis orgánica se ocupa de las transformaciones de los compuestos basados en el carbono mediante la transferencia de electrones entre estas sustancias y el electrodo. Este no es un método nuevo, ya que, entre los años 1830-1850, Faraday logró sintetizar etano a partir de sales de acetato, sin embargo,

no pudo caracterizar los productos obtenidos ni establecer un mecanismo para dicha transformación, posteriormente fue Kolbe el que propuso un mecanismo para esta transformación y logró sintetizar hidrocarburos saturados a partir de la electrólisis del ácido acético. Fueron estos dos científicos los que establecieron esta disciplina como la conocemos ahora.^[6]

Actualmente, la electrosíntesis orgánica se considera una herramienta poderosa para obtención de nuevas moléculas, no sólo por su versatilidad, sino también, por ser una metodología amigable con el ambiente, ya que se relaciona positivamente con 9 de los 12 postulados de la química verde (figura 2).^[7, 8, 9] Entre los postulados más importantes con los que se relaciona se encuentran:

- a) La economía atómica que se logra cuando se utilizan electrólisis apareadas.
- b) El ahorro de energía, resultado de metodologías realizadas a temperatura ambiente y también de aquellas en las que se necesita menor energía (potencial eléctrico) cuando se usan mediadores redox y cuando se utilizan electrólisis apareadas.
- c) El uso de los electrones (energía eléctrica) en lugar de sustancias oxidantes y/o reductoras para lograr transformaciones redox, reduce la producción de desechos.

Las transformaciones en la electrosíntesis orgánica son básicamente una combinación de dos procesos sencillos. El primero de ellos, es un proceso heterogéneo de transferencia de electrones con la molécula (simbolizado como E), que ocurre en la interfase del electrodo, que conduce a la formación de intermediarios reactivos (radicales-anión, radicales-catión o radicales libres) y el segundo es un proceso químico homogéneo, que ocurre en la disolución (simbolizado como C), donde los intermediarios electrogenerados reaccionan con las otras sustancias presentes en disolución. Estos procesos pueden repetirse o

combinarse y de este modo surgen distintas secuencias cinéticas, tales como EE, EC, CE, y ECE (figura 3). [7, 8]

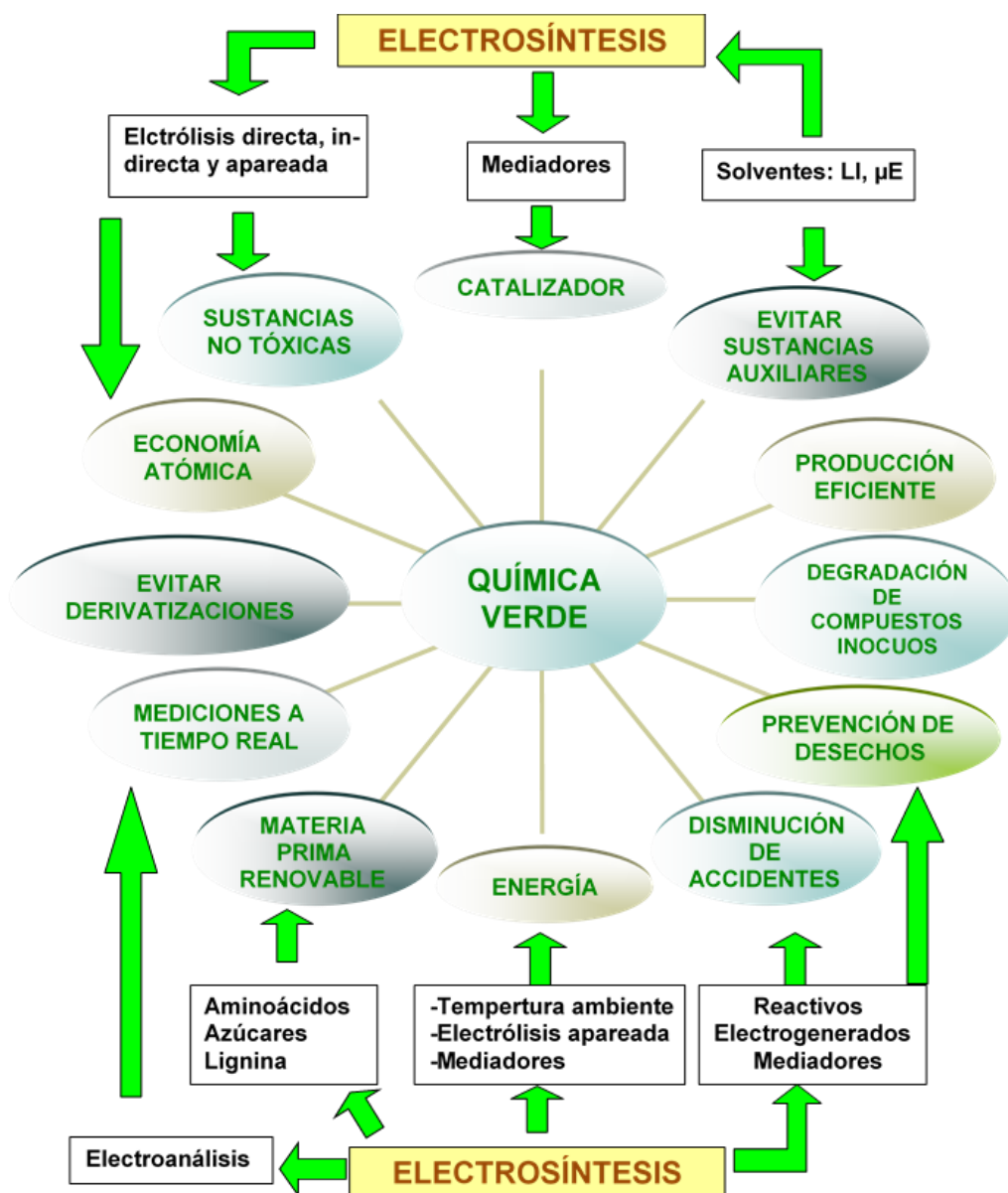
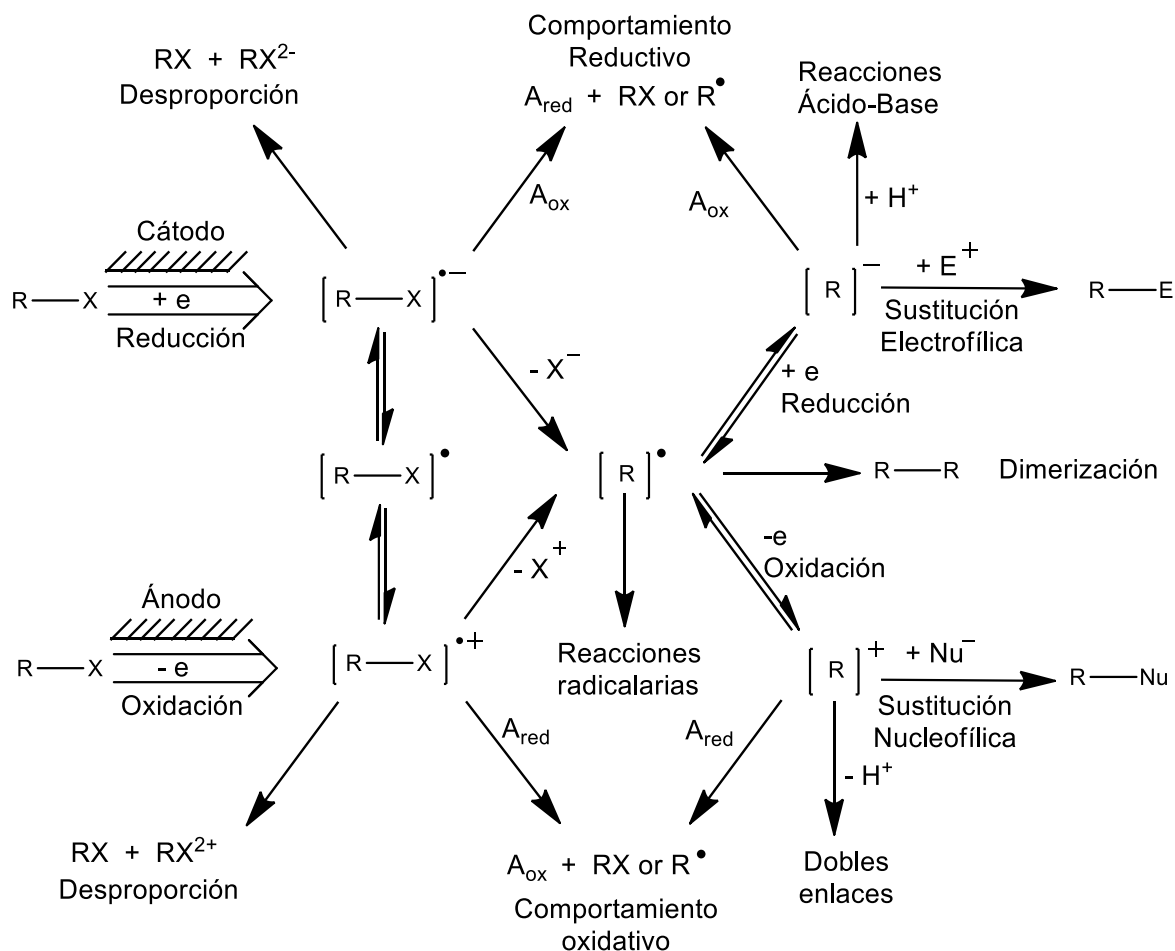


Figura 2. Síntesis orgánica y su relación directa con los postulados de la química verde. [7]

En electrosíntesis orgánica, se utiliza voltamperometría cíclica (VC) para hacer un estudio preliminar de la reactividad de la molécula de interés, es decir, el potencial al que ocurre la reacción y su respectivo mecanismo, esto para establecer

las condiciones de potencial y/o corriente de la transformación electroquímica y de este modo hacer un mejor diseño del método de síntesis. [6, 7, 10]



R= Radical; A_{ox} = Sustrato oxidado; A_{red} = Sustrato reducido; X= Halógeno;
Nu= Nucleófilo; E= Electrónico

Figura 3. Intermediarios reactivos generados electroquímicamente y reacciones químicas subsiguientes que originan los productos finales durante una reacción electroquímica. [7]

Además de los aspectos antes mencionados, los estudios realizados con VC, también son útiles para seleccionar un mediador redox y determinar la eficacia del mismo. [10, 11] Así como también para determinar el material de electrodo adecuado para realizar la transformación electroquímica de interés, ya que se elige el material donde dicha transformación (oxidación o reducción) tiene un menor sobrepotencial

y no interfieren otros procesos electroquímicos como la formación de hidrógeno y oxígeno. [11]

Por ello, con los estudios previos de VC es posible establecer condiciones de reacción, material a utilizar y el modo de operación del proceso electroquímico, para minimizar al máximo los errores en la síntesis de la molécula de interés. Esta característica hace la electrosíntesis única, respecto a la síntesis orgánica tradicional.

2.2.1 Electrólisis directa e indirecta [6, 9, 11]

La electrólisis es clasificada en directa e indirecta. La primera consiste en una transferencia electrónica heterogénea entre el sustrato y el electrodo (figura 4a). La segunda, está basada en la transferencia electrónica utilizando un mediador redox disuelto en la disolución electrolítica, tal como lo muestra la figura 4b.

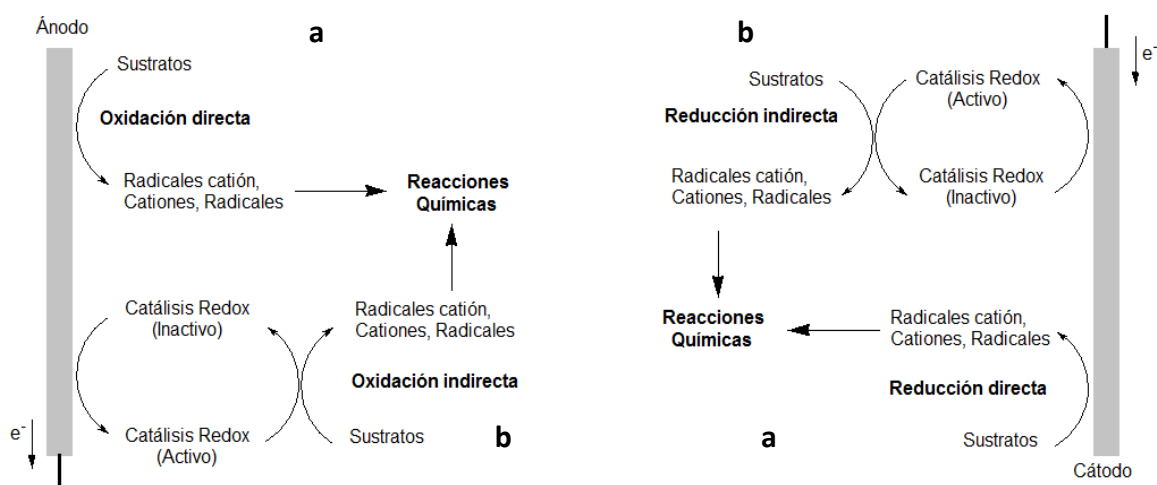


Figura 4. Procesos directo (a) e indirecto (b) de oxidación y reducción. [9]

A su vez, la electrólisis indirecta se clasifica como in-cell, cuando el mediador y el sustrato se encuentran juntos en la disolución electrolítica y ex-cell, cuando la electrólisis se utiliza sólo para regenerar el mediador.

Cuando la transferencia electrónica heterogénea entre el mediador y el electrodo y la reacción redox con el sustrato son suficientemente rápidos, puede observarse un importante aumento de corriente (corriente catalítica) debido a la disminución del potencial de electrólisis (disminución de la energía de activación), como se muestra en la figura 5. Este comportamiento de la corriente es una evidencia de la oxidación indirecta de un compuesto. Otro requisito para este proceso es que el potencial redox del mediador sea menor al del sustrato (figura 5), de este modo se asegura una electrólisis indirecta.

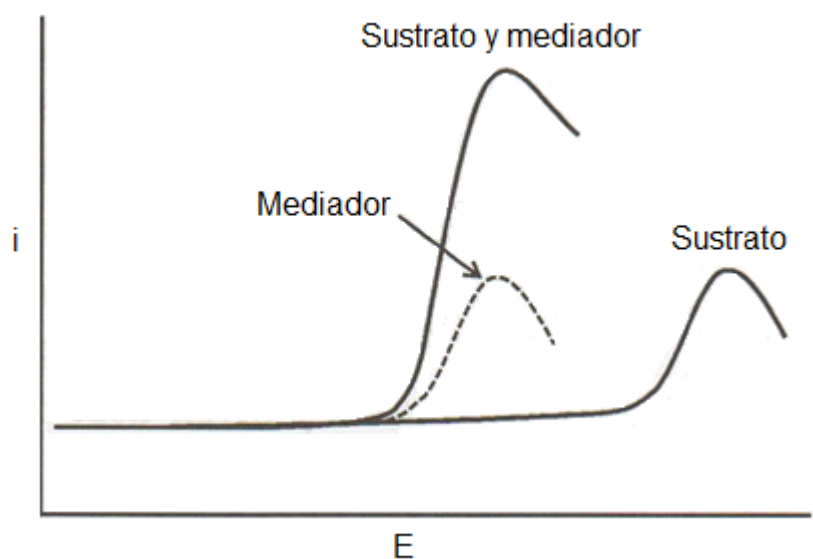


Figura 5. Curva intensidad potencial para electrólisis directa e indirecta. ^[11]

2.2.2 Descripción general del método de electrosíntesis ^[6, 7, 11]

Una reacción de electrosíntesis requiere típicamente de al menos dos electrodos (ánodo y cátodo) en contacto con una disolución que contiene electrolito soporte. Esta sustancia provee de iones a la disolución para mejorar la conductividad de la misma y así se asegura el transporte de carga y se favorecen los procesos electroquímicos, evitando el calentamiento del medio por un comportamiento resistivo.

Las celdas en las que se realizan las reacciones electrosintéticas pueden ser divididas o no divididas. Las primeras (tipo H), tienen dos compartimentos separados por una membrana porosa (figura 6a), como el vidrio poroso o el nafión, que permiten el paso de iones para no afectar la conductividad de la disolución. Estas se utilizan cuando la reacción en uno de los electrodos o el producto de la misma afecta la reacción en el otro electrodo.

Por su parte, las celdas no divididas son sólo de un compartimento con las dimensiones adecuadas para los electrodos (figura 6b). En esta última, los productos de la reacción electroquímica, tanto del ánodo como del cátodo, pueden mezclarse o reaccionar.

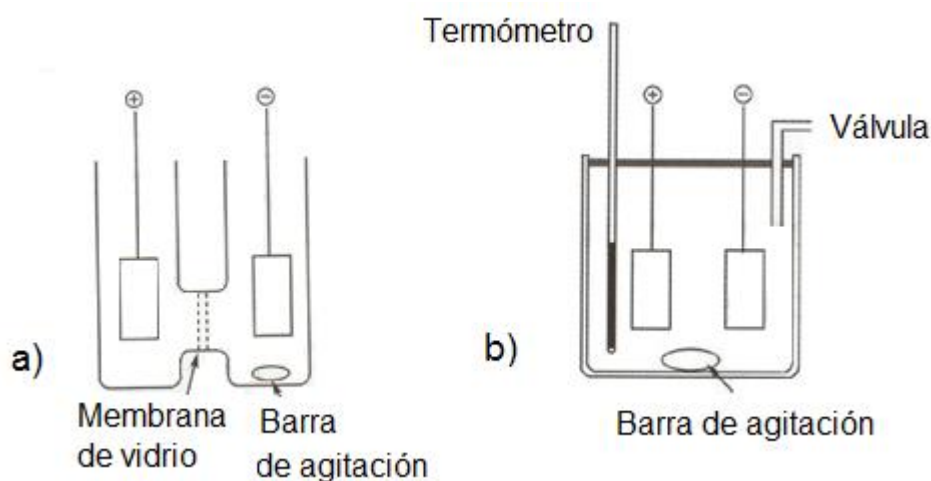


Figura 6. (a) Esquema de una celda dividida y (b) esquema de una celda no dividida. ^[11]

Las reacciones electrosintéticas se pueden realizar en dos modos de operación diferentes; a potencial controlado y a corriente controlada. Este último es más sencillo en lo que respecta a material, equipos y procedimiento, ya que sólo se necesitan dos electrodos y una fuente de poder o galvanostato capaz de hacer circular por el circuito la corriente deseada. Sin embargo, esta metodología es poco selectiva, ya que a medida que avanza el tiempo, el potencial del electrodo cambia y comienzan a electrolizarse otras sustancias (figura 7a). Esto ocasiona una baja eficiencia de la corriente (figura 7b). En este modo de operación, el potencial de electrodo es dependiente de la concentración de materia prima presente en la

interfase, por lo que debe ser muy cuidadosa su planeación para tener buenos resultados.

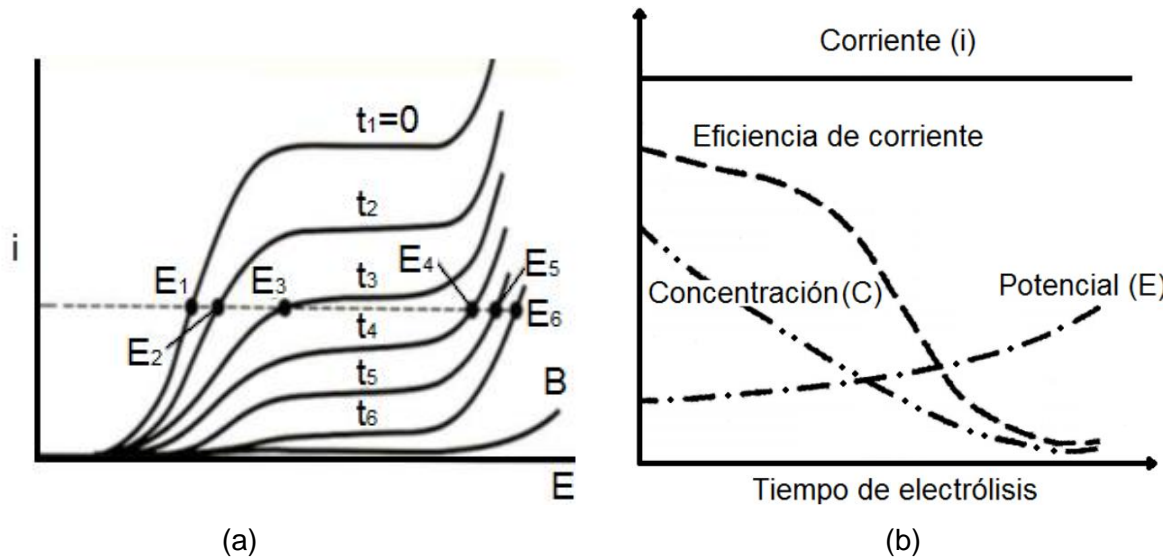


Figura 7. (a) Cambio en la corriente y potencial en una electrólisis a corriente controlada. (b) Perfil de electrólisis respecto al tiempo en una electrólisis a corriente controlada. ^[11]

A pesar de las desventajas que tiene este método, es muy útil y eficiente en el caso de electrólisis en una celda de flujo o en un proceso electrocatalítico, porque en estos procesos la concentración de lo que se está electrolizando prácticamente no cambia en la superficie del electrodo y, por tanto, no cambia la corriente ni el potencial, lo que implica una electrólisis completa y selectiva.

Por otro lado, la electrólisis a potencial controlado es más complicada en cuanto a lo instrumental, porque se requiere de un tercer electrodo, el electrodo de referencia, con el que se mantiene constante el potencial del electrodo. Con este modo de operación se logran electrólisis muy selectivas y con una gran eficiencia en la corriente (figura 8a y 8b). La medición de este potencial debe hacerse con mucho cuidado colocando un capilar de Lugin (extensión del electrodo de referencia) lo más cerca posible del electrodo de trabajo para evitar una medición errónea del potencial debido a la resistencia ocasionada por la distancia entre estos

electrodos. La desventaja es que conforme disminuye la concentración, la corriente también disminuye, haciendo lenta la reacción a bajas concentraciones.

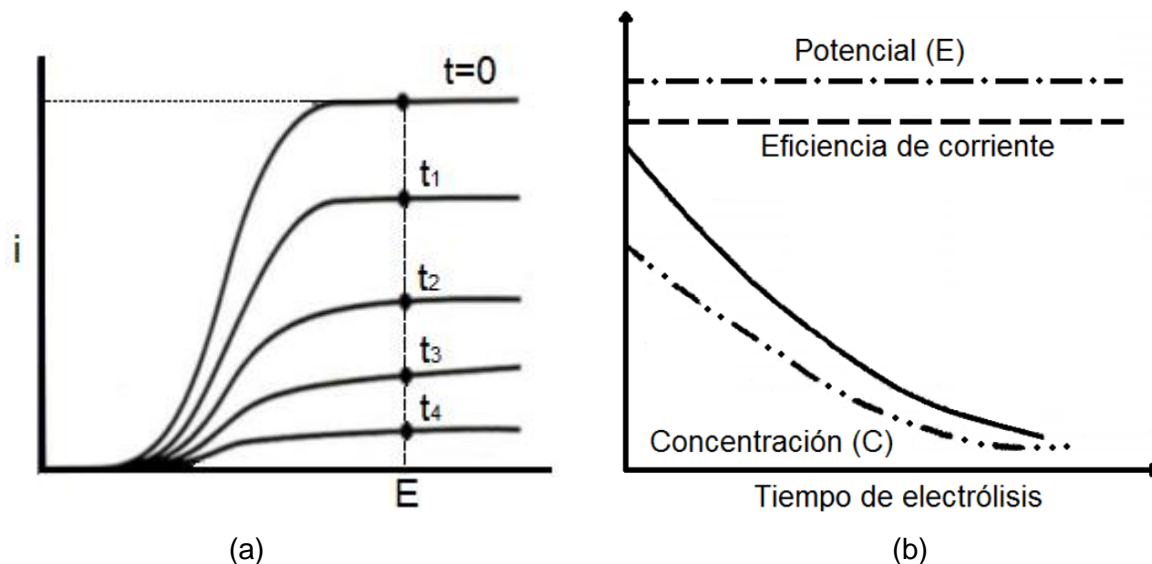


Figura 8. (a) Cambio en la corriente y potencial en una electrólisis a potencial controlado
(b) Perfil de electrólisis respecto al tiempo en una electrólisis a potencial controlado. ^[11]

2.2.3 Electrosíntesis apareada ^[7, 11, 13]

Es común encontrar procesos electroquímicos donde sólo se utilice la reacción en uno de los electrodos para obtener el compuesto deseado, mientras que la reacción en el contra-electrodo se selecciona para que no interfiera y/o limite cinéticamente el proceso principal. Esto es acompañado con la falta de interés en el uso de los productos generados por este proceso complementario (la reacción en el contraelectrodo), que es usualmente la descomposición del disolvente. Por otro lado, existen procesos que aprovechan las dos reacciones electroquímicas que ocurren en cada uno de los electrodos en una celda para generar el producto de interés, a este tipo de electrólisis se le conoce como electrosíntesis apareada. Y a su vez, existen distintos tipos de estos procesos, tales como la electrosíntesis apareada convergente, la divergente, la paralela y la electrosíntesis apareada lineal

[6,11,13]. En este trabajo sólo se utiliza la electrosíntesis apareada lineal, por tal motivo, sólo se describirá lo relacionado a este proceso.

La electrosíntesis apareada lineal es un proceso donde se genera un solo producto mediante la oxidación anódica de un sustrato seguida de su reducción en el cátodo, la figura 9 muestra un ejemplo de este tipo de electrólisis, donde el 2,3-butanodiol se oxida indirectamente en el ánodo para formar la acetoína y esta difunde al cátodo para reducirse a la 2-butanona. [13]

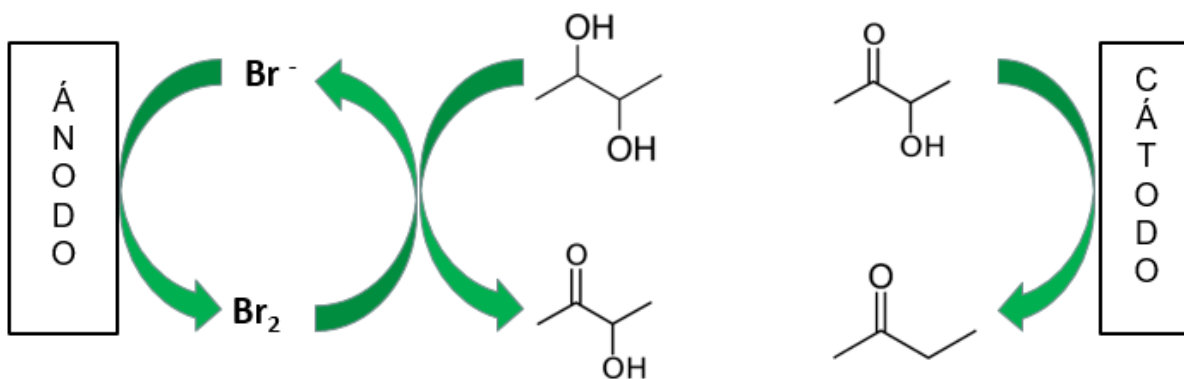
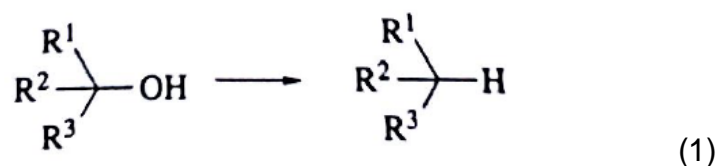


Figura 9. Electrosíntesis apareada lineal de la 2-butanona. [13]

2.3 Desoxigenación de alcoholes

Se entiende por desoxigenación en carbonos sp^3 al proceso en el que se reemplaza un grupo OH unido a un carbono saturado por hidrógeno ^[14], tal y como se muestra en la ecuación 1.

La reacción de desoxigenación de compuestos orgánicos es muy importante desde el punto de vista sintético, porque es posible hacer moléculas que permitan obtener sustancias más complejas. Sin embargo, en el área de productos naturales tiene gran relevancia, ya que la remoción de un grupo OH en una molécula, permite hacer elucidaciones estructurales y además en muchos casos se obtienen ventajas terapéuticas, porque se remueve un grupo funcional que no es esencial en la actividad intrínseca de la molécula. ^[14]



Ya que esta reacción es muy importante, se han hecho múltiples esfuerzos para realizarla. Los trabajos al respecto pueden mirarse desde dos puntos de vista, el primero es en donde se logra la transformación mediante reacción con sustancias químicas (desoxigenación química), y el segundo es donde la reacción se realiza mediante la transferencia electrónica heterogénea con un electrodo para generar el producto deseado (desoxigenación electroquímica). A continuación, se presenta un panorama breve de ambos puntos de vista.

2.3.1 Desoxigenación química de alcoholes ^[14, 15]

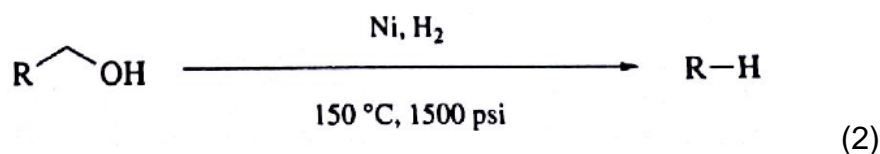
Los métodos químicos para la desoxigenación más antiguos son la reducción con hidruros e hidrógeno, sin embargo, dichos métodos no son muy selectivos. Actualmente se han sumado métodos que parten de estas aproximaciones tradicionales para lograr la desoxigenación. Por otro lado, en los últimos años

también se han utilizado métodos donde la remoción del grupo OH, se realiza mediante transferencia electrónica o mediante un proceso de radicales libres ^[14]. Estos métodos han ampliado mucho el intervalo de moléculas sustrato a las que se puede remover el grupo OH. En las siguientes secciones se presentan algunos de los métodos más utilizados con ejemplos pertinentes que ilustran sus ventajas y desventajas.

2.3.1.1 Hidrogenación catalítica ^[14]

Adkins y colaboradores reportaron la hidrogenólisis de alcoholes sobre CuCrO₂, BaO-CuCrO₂ y catalizadores de Ni. Se necesitan altas temperaturas y presiones para inducir la reducción, la ruptura del enlace C-C ocurre vía dehidrogenación-descarbonilación y un proceso retroaldólico.

Para sistemas simples, los alcoholes primarios se transformaron en los correspondientes alcanos con un carbono menos en la cadena (ecuación 2), mientras que los alcoholes secundarios, cíclicos y acíclicos, sólo fueron desoxigenados.



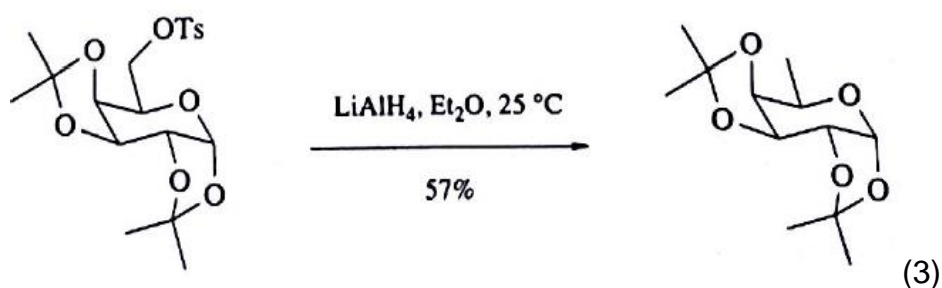
La selectividad de esta metodología no es buena, sin embargo, se logró mejorar cuando se utilizaron catalizadores de Ni u CuCrO₂.

El uso de hidrógeno a altas temperaturas y altas presiones hace a esta metodología; peligrosa y muy demandante en lo que respecta al gasto energético, por lo tanto, no es una opción viable para la desoxigenación de alcoholes.

2.3.1.2 Reducción con hidruros ^[14]

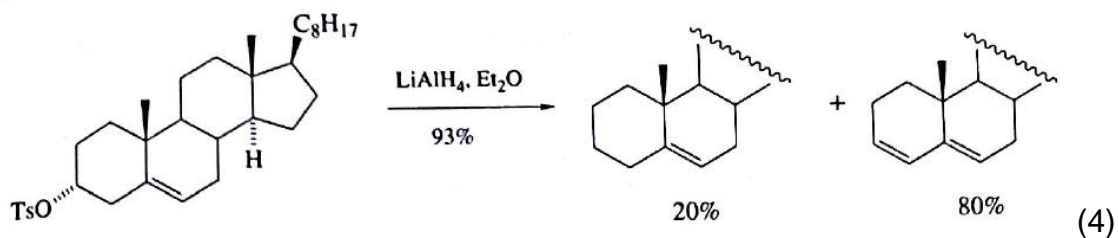
La reducción de tosilatos con hidruro de litio y aluminio (LAH) es generalmente útil para alcoholes primarios y alcoholes secundarios no impedidos. La relativa

reactividad indiscriminada de LAH hacia otros grupos funcionales, implica que estos tienen que protegerse para que no sean reducidos, tal y como lo muestra la ecuación 3.



Sin embargo, la protección de grupos que pueden reducirse puede evitarse utilizando NaBH_3CN en HMPA ^[14], ya que en estas condiciones se ha reducido el tosilato sin reducir nitrilos, ésteres y arilcetonas, pero con el inconveniente de que en estas condiciones la desoxigenación es lenta.

Cuando los sulfonatos secundarios son tratados con LAH, frecuentemente ocurren otras reacciones en competencia ^[14]. En ciclohexanos, la eliminación puede ser predominante cuando el tosilato está en una posición axial y/o el hidrógeno anti está activado, un caso extremo se observa en la reducción del tosilato de colesterilo (ecuación 4).



Los intentos para aplicar esta metodología a alcoholes terciarios condujeron principalmente a reacciones de eliminación y transposiciones, por lo que dicho método no es eficiente para la desoxigenación de alcoholes terciarios ^[14].

2.3.1.3 Reducción de derivados O-tiocarbonilo con hidruros de tributilestaño^[14]

La desoxigenación radicalaria de alcoholes secundarios utilizando derivados O-tiocarbonilo e hidruros de estaño es un proceso de dos pasos; el primero de ellos es la derivatización, es decir, la transformación del alcohol en el derivado O-tiocarbonilo que se da en condiciones básicas o casi neutras y el segundo, es el paso reductivo que ocurre en medio neutro y en disolventes apróticos a 80-160°C. Este proceso está limitado por las reacciones laterales (ciclización intramolecular, adiciones y fragmentaciones no deseadas) de los radicales libres que pueden competir y ser más rápidas y favorecidas que la abstracción de un átomo de hidrógeno de un donador eficiente (R_3SnH , figura 10). Este es el método preferido para la desoxigenación de moléculas polifuncionales que tienen grupos sensibles a la reducción con hidruros o metales disueltos, ya que este método tolera la presencia de ésteres, cetonas, alcoholes, enlaces C-F, aminas protegidas y alquenos^[14].

Como se mencionó anteriormente, este proceso puede tener varias reacciones en competencia. La desoxigenación comienza con la adición reversible del radical tributilestanilo al doble enlace del xantato **1** para formar el radical estable **2**, que puede fragmentarse para generar el radical **3** y el compuesto **4**, o bien puede abstraer un hidrógeno del hidruro de tributilestaño presente en disolución (ruta B). Para favorecer la ruta A, es necesario que el radical que se va a generar **3** sea más estable que el que se pueda generar del otro lado del carbono tiocarbonílico, esta condición se logra cuando el grupo R es secundario, ya que la fragmentación en primarios es lenta y, por otro lado, para alcoholes terciarios la formación del xantato es complicada porque puede ocurrir la eliminación de Chugaev a altas temperaturas en lugar de la formación del compuesto deseado. Sin embargo, si el xantato es estable, la reacción puede funcionar. Cuando se forma **3**, es posible que el radical abstraiga un hidrógeno del hidruro de tributilestaño (ruta C) o que se adicione al xantato **1** para formar un equivalente de radical **3** y el compuesto **6** (ruta D).

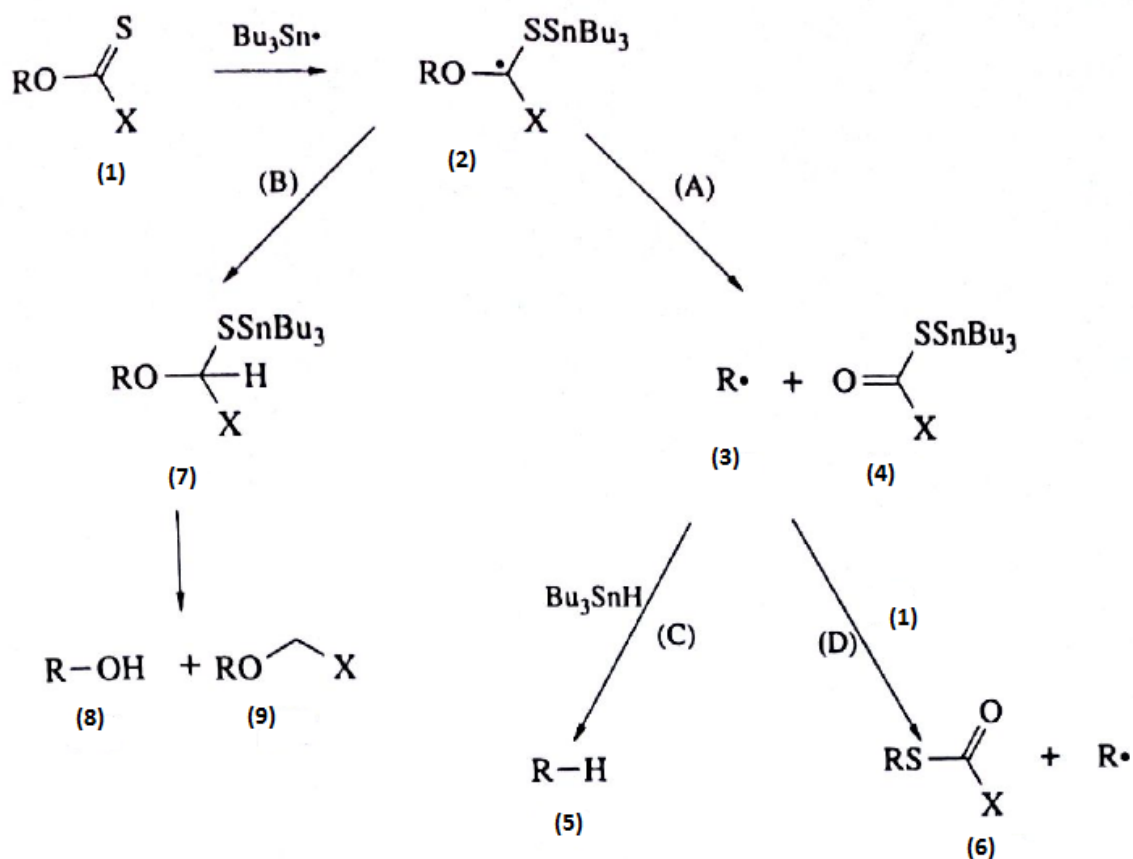
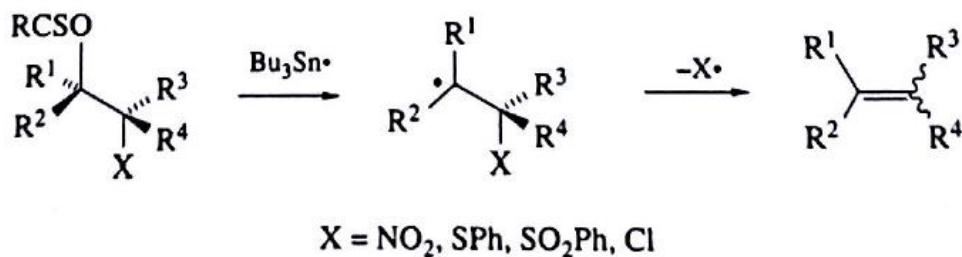


Figura 10. Esquema de los posibles caminos de reacción que puede tomar una desoxigenación radicalaria utilizando derivados O-tiocarbonyl e hidruros de estaño.^[14]

Otra característica importante de la reacción de desoxigenación radicalaria, es que, si el carbono β al carbono tiocarbonyl tiene un grupo que pueda formar un radical relativamente estable, la formación del alqueno se ve altamente favorecida (esquema 1)



Esquema 1. Formación de un alqueno en una reacción de desoxigenación.^[14]

Otro aspecto importante de este método es el uso de hidruros de trialquilestaño, porque estos compuestos son difíciles de separar o eliminar de los crudos de reacción y, por tanto, dificultan el tratamiento de la reacción, además de que podría tener un impacto ambiental severo si esta sustancia no es removida adecuadamente de los crudos y estos son desechados, ya que son compuestos tóxicos. [14, 15]

2.3.1.4 Reducción de ésteres y carbonatos con hidruros de estaño y silanos

Los trabajos de Khoo y Lee mostraron que la reducción directa de O-benzoilos con hidruro de tributilestaño es satisfactoria solo para alcoholes bencílicos y alílicos, pero inútil para sistemas saturados (figura 11).

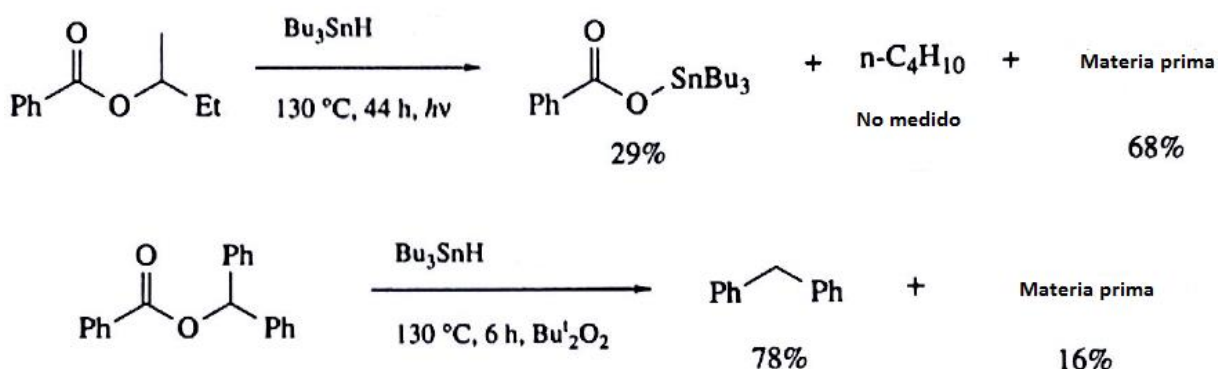


Figura 11. Reducción de O-benzoilos de un sistema saturado y uno bencílico.

Un proceso más útil es la reducción de derivados metiloxalilo de alcoholes secundarios y terciarios. Una ventaja de este método es la alta reactividad de los agentes derivatizantes [MeOCOCOCI o (COCl)₂], con alcoholes muy impedidos.

Por otro lado, hay varios métodos de desoxigenación de alcoholes que dependen de la generación del correspondiente radical alcoxicarbonilo, como se muestra en la figura 12. La descarboxilación (ruta A) compite directamente con la reacción con hidrógeno (ruta B) y con las demás reacciones que puede sufrir un radical (adicción, ciclización intramoecular), mientras que la decarbonilación (ruta C) es menos frecuente.

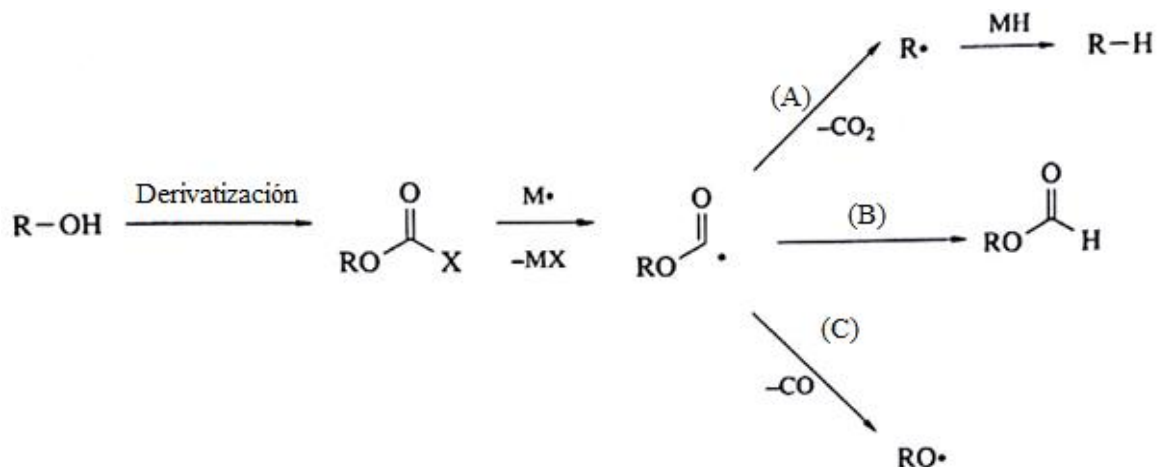
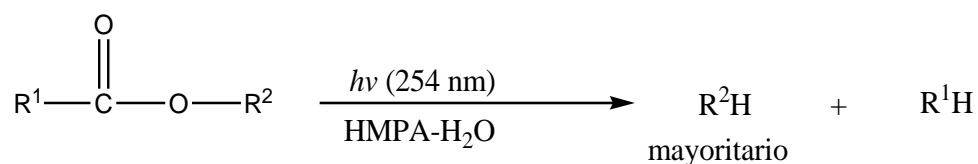


Figura 12. Esquema de los posibles caminos de una desoxigenación partiendo del radical alcoxycarbonilo. ^[14]

2.3.1.5 Desoxigenación de alcoholes terciarios

En 1975 Henri Deshayes ^[18] y colaboradores reportaron que al irradiar con radiación UV (254 nm) ésteres carboxílicos (formiatos, acetatos y benzoatos) en HMPA-H₂O se forman los respectivos alcanos con rendimientos de moderados a buenos (esquema 3).

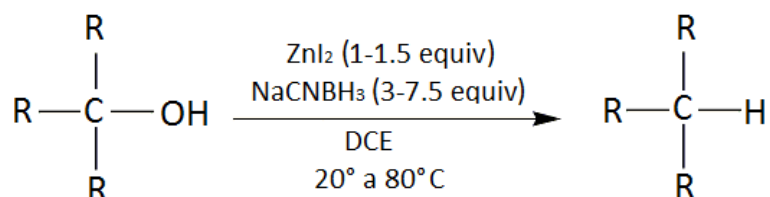


Esquema 3. Desoxigenación fotolítica de ésteres carboxílicos.

Los resultados de este trabajo también mostraron que los acetatos de alcoholes terciarios fueron eficientemente reducidos a los correspondientes alcanos y que en las condiciones utilizadas las funciones orgánicas: alqueno, alcohol, éter, ácido y grupos acetales, no reaccionan. Sin embargo, las cetonas son fácilmente reducidas y el enlace carbono-halógeno se rompe fácilmente. ^[18]

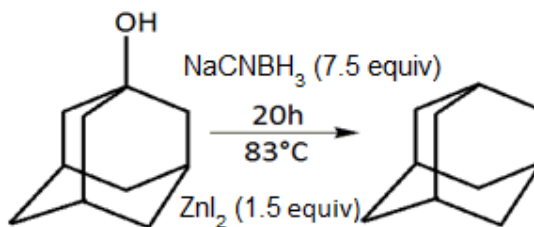
Otro método para la reducción de alcoholes terciarios a los respectivos hidrocarburos es la desoxigenación con cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN) y yoduro de zinc (ZnI_2) en dicloroetano y a altas temperaturas (esquema 4).^[19]

Esta reacción es un proceso de transferencia de un electrón, en donde se forman radicales libres como intermediarios que dan origen al producto deseado y que también pueden generar subproductos provenientes de la dimerización de estos radicales.^[19, 20]



Esquema 4. Desoxigenación de alcoholes utilizando el sistema $\text{NaBH}_3\text{CN-ZnI}_2$.

Mediante esta metodología fue posible desoxigenar el adamantol y transformarlo en adamantano con un rendimiento mayor al 95% (esquema 5), sin embargo, el rendimiento no fue igual de bueno para alcoholes como el colesterol, mientras que, para alcoholes bencílicos, el rendimiento siempre fue mayor o igual al 95%.^[19, 20]

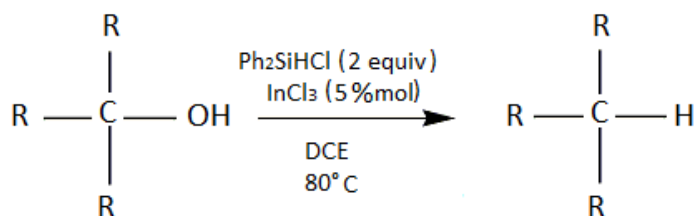


Esquema 5. Desoxigenación del adamantol.

Esta metodología es específica para alcoholes bencílicos, ya que estos son los que producen los alcanos correspondientes en mayor rendimiento, además, no es amigable con el ambiente, porque las altas temperaturas y los largos tiempos en

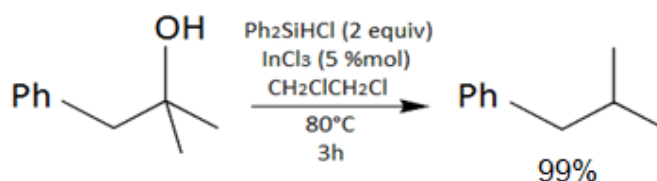
que ocurren las reacciones, implican un alto gasto energético. Tampoco es una metodología barata, porque se gasta una gran cantidad de NaBH_3CN .

Makoto Yasuda y sus colaboradores ^[21], en 2001 reportaron un método para la desoxigenación directa de alcoholes utilizando un sistema de clorodifenilsilano (Ph_2SiHCl) y cloruro de indio (InCl_3) en dicloroetano a 80°C (esquema 6). Este método, es altamente selectivo ya que se desoxigenaron alcoholes que en su estructura tenían grupos: éster, cloro, bromo y nitro.



Esquema 6. Desoxigenación de alcoholes usando clorodifenilsilano.

Con esta metodología fue posible desoxigenar el 1-fenil-2-metil-2-propanol en un 99% (esquema 7), así como otros alcoholes terciarios y con rendimientos similares, sin embargo, los autores remarcan que esta metodología es específica para alcoholes bencílicos. ^[21]



Esquema 7. Desoxigenación del 1-fenil-2-metil-2-propanol.

2.3.2 Desoxigenación electroquímica de alcoholes

2.3.2.1 Desoxigenación electroquímica de derivados de alcoholes

Existen pocas metodologías electroquímicas para remover el grupo OH de un alcohol, entre las que se encuentran, la desoxigenación de derivados acetilados de alcoholes [22, 23] y la desoxigenación de derivados ditiocarbonato de alcoholes. [24]

En lo que respecta a la reducción de derivados acetilados, se logra mediante la transferencia electrónica de amalgamas orgánicas de mercurio, electrogeneradas, al grupo acetato para formar el respectivo radical anión, que después fragmenta y forma los intermediarios que dan origen a los productos principales observados, el alcohol y el alcano (figura 13). Cabe mencionar que el alcano y el alcohol se obtienen en un 50% cada uno. [22, 23]

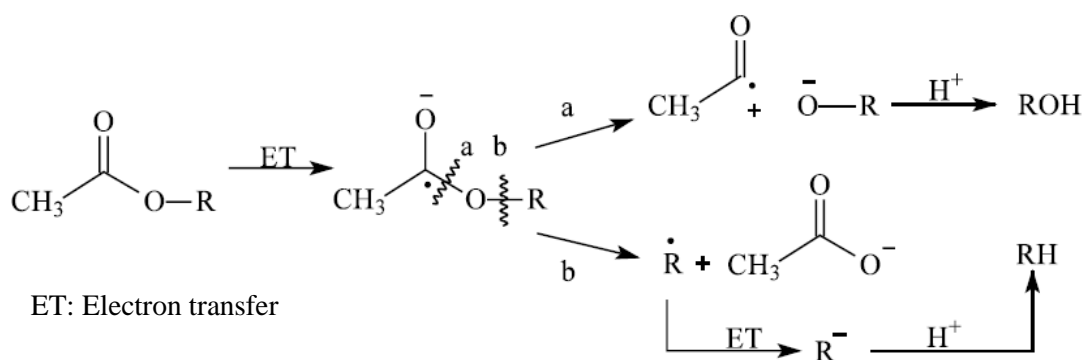


Figura 13. Mecanismo propuesto para la reducción de derivados acetato de alcoholes con amalgamas orgánicas. [23]

Los dobles enlaces y los acetales no fueron afectados con esta metodología, mientras que las cetonas fueron reducidas, esto impide el uso de esta metodología para compuestos que en su estructura también tengan grupos carbonilo de cetona. [22, 23] Por otro lado, esta metodología no mostró selectividad entre un acetato primario y uno secundario. [22, 23]

Por su parte, la reducción electroquímica de ditiocarbonatos (xantatos) se realizó mediante una electrólisis a potencial controlado (-2.45 V vs Ag/AgNO₃ 0.1

molL⁻¹) utilizando un cátodo de mercurio o de plomo en una disolución electrolítica de TBAP 0.1 molL⁻¹ en DMF anhidra en una celda dividida. Este proceso ocurre principalmente vía radicales libres, por tal motivo se obtuvo aproximadamente el 50% de alcano y 50% de alcohol, tal y como lo muestra la figura 14.

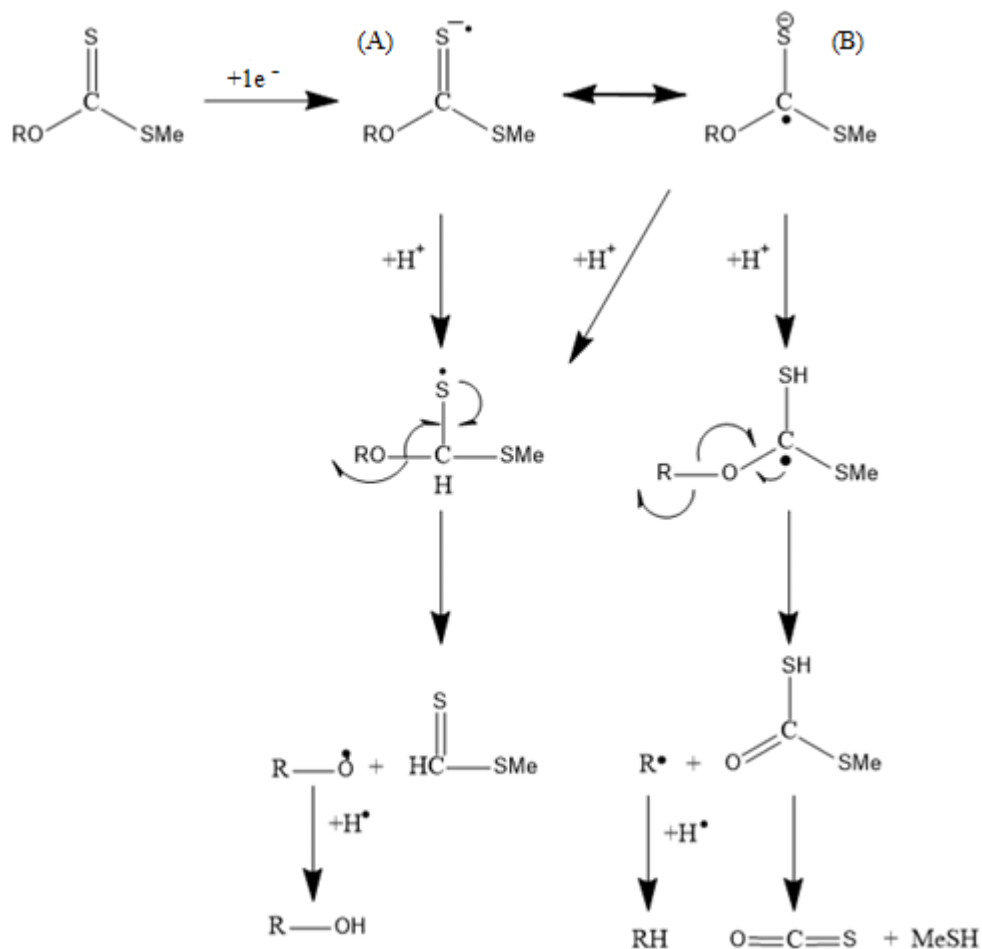
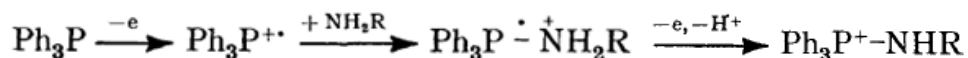


Figura 14. Mecanismo propuesto para la reducción de xantatos en un electrodo de Hg. [24]

Con esta metodología no fueron afectados dobles enlaces ni grupos éster [24], sin embargo, ya que el potencial al que se reduce el xantato es muy negativo, es muy probable que grupos funcionales cetona y aldehído se reduzcan primero que el xantato, por lo que esta metodología no sería adecuada para moléculas que tuviesen estas funciones orgánicas, o cualquier otra que se reduzca a un potencial mayor al del xantato.

2.3.2.2 Desoxigenación electroquímica utilizando compuestos de fósforo

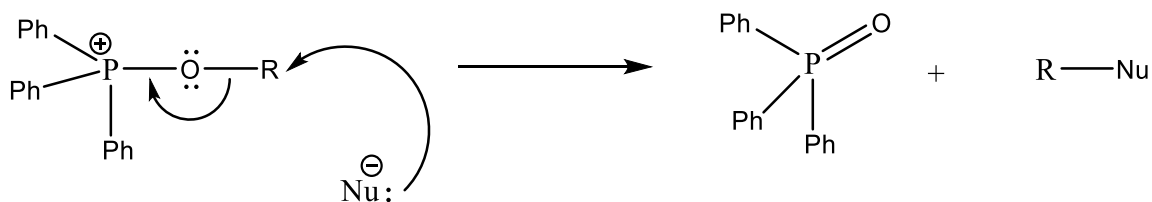
El primer estudio de la oxidación electroquímica de la TFF fue realizado por Hidenobu Ohmori y colaboradores en 1978, en dicho estudio encontraron que este compuesto se oxida de manera irreversible a un potencial de 1 V/ECS en un electrodo de Pt y utilizando NaClO₄ 0.1 M en ACN como electrolito soporte. [25] También hallaron que la oxidación de este compuesto se acelera en presencia de aminas por la formación de sales de alquilaminotrifenilfosfonio (esquema 8). Estas sales de fosfonio se aislaron mediante una macroelectrólisis a potencial constante para demostrar la activación electroquímica de la TFF. [25]



Esquema 8. Formación del catión alquilaminotrifenilfosfonio.

Posteriormente, en 1980, el mismo Ohmori estudió la oxidación de la TFF en presencia de alcoholes y observó que el efecto era análogo al de las aminas, es decir, que los alcoholes aceleran la oxidación de la TFF al electrodo. Además, utilizó la TFF activada electroquímicamente en combinación con alcoholes de cadena corta (utilizados como nucleófilos) para sintetizar las correspondientes sales de alcoxitriphenilfosfonio, que fueron aisladas y utilizadas para la alquilación de nucleófilos como tiofenol e imidazol, con excelentes rendimientos. [26]

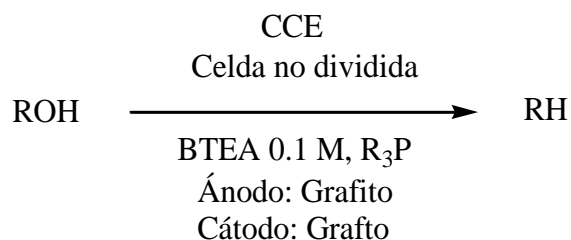
Los altos rendimientos de la reacción de estas sales con nucleófilos deja en evidencia que las sales de alcoxitriphenilfosfonio son más reactivas que sus análogos con azufre (alquiltiotriphenilfosfonio) y nitrógeno (alquilaminotriphenilfosfonio). Los autores establecen que esta reacción ocurre mediante un mecanismo S_N2 (esquema 9) y explican la reactividad con la fuerza directriz del proceso, que en el caso de los alcoholes es la formación del OTFF (un compuesto muy estable). [26]



Esquema 9. Reacción del catión alcoxitrifenílfosfonio con un nucleófilo.

Entre 1994 y 1999, Maeda, Ohmori, y colaboradores desarrollaron distintos métodos electroquímicos utilizando compuestos de fósforo para reducir compuestos oxigenados, entre las que destaca la desoxigenación electroquímica de alcoholes.

En sus primeros esfuerzos, este grupo de investigación logró desoxigenar alcoholes alifáticos (primarios y secundarios, principalmente) y bencílicos en un solo paso mediante una electrólisis apareada lineal a corriente constante en una celda no dividida utilizando bromuro de tetraetilamonio (BTEA) como electrolito soporte, grafito como material de electrodo y trifenílfosfina (TFF), tributílfosfina (TBF) y trifenílfosfito (TFFO) como compuestos de fósforo, dichos compuestos juegan un papel importante en esta metodología (esquema 10). [27]



Esquema 10. Desoxigenación electroquímica de alcoholes.

Mediante este método fue posible desoxigenar alcoholes sin reducir dobles enlaces, grupos éster y bromuros de arilo, esta es una gran ventaja para la reducción de alcoholes más funcionalizados. Cabe mencionar que todos los alcoholes desoxigenados en este trabajo fueron acíclicos. [27]

Los autores también destacan que la TBF sirve principalmente para la desoxigenación de alcoholes secundarios, mientras que el TFFO es más eficiente

para la desoxigenación de alcoholes terciarios, aunque con muy bajos rendimientos ($\leq 20\%$). [27]

Tiempo después (1995), Maeda y colaboradores hicieron un estudio de la reactividad frente a diferentes nucleófilos de las sales de fosfonio formadas a partir de distintos alcoholes (estas sales son un intermedio importante en la reacción de desoxigenación de alcoholes), en dicho estudio los autores establecen que la reacción entre las sales de fosfonio y los nucleófilos ocurre mediante un mecanismo S_N2 .

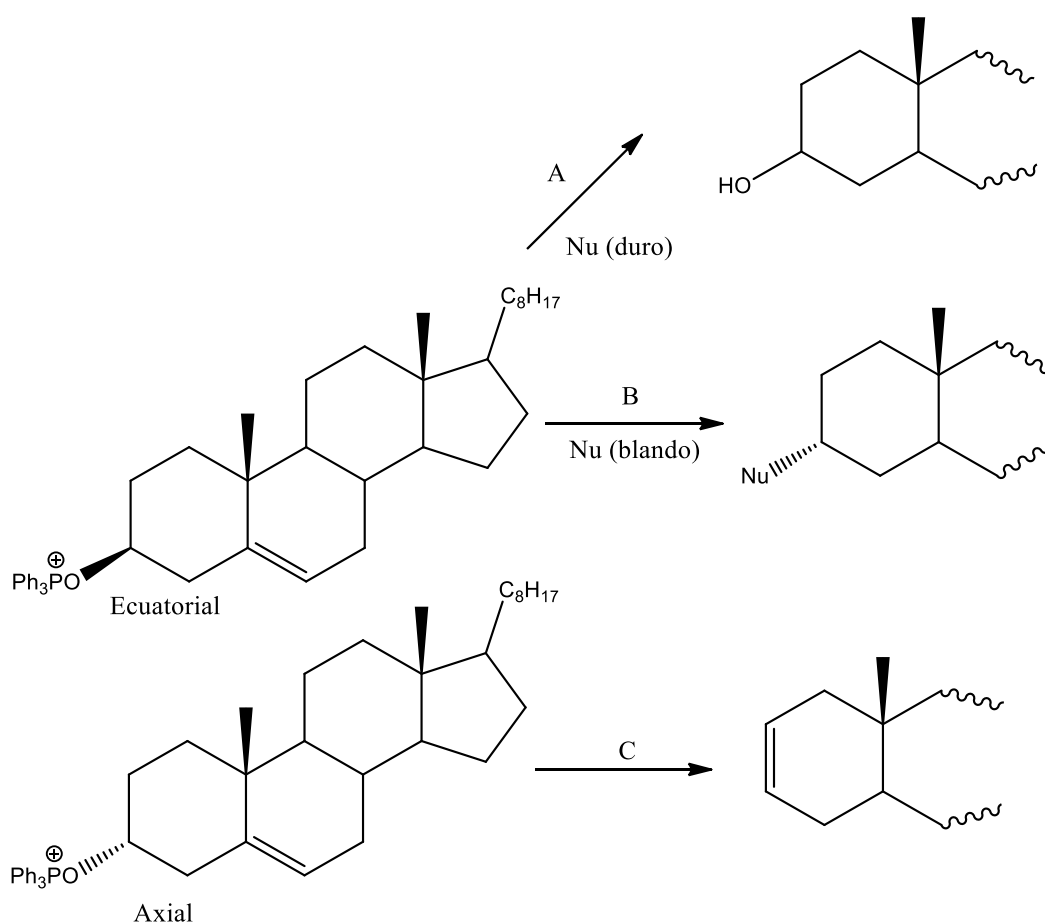
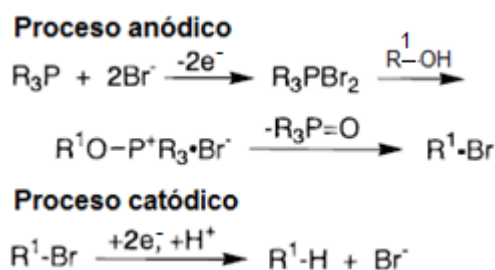


Figura 15. Reactividad de sales de fosfonio de alcoholes cíclicos frente a nucleófilos.

Ellos también encontraron que en sales de fosfonio cíclicas donde el grupo $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{O}$ se encuentra en una posición ecuatorial, la reacción con nucleófilos duros (como el F^-) conduce a la regeneración del alcohol, porque estos nucleófilos atacan

al fósforo (figura 15, ruta A), mientras que el ataque por nucleófilos blandos conduce al producto de sustitución, ya que el ataque se da al carbono α al oxígeno (ruta B, figura 15). Por otro lado, cuando el grupo $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{O}$ se encuentra en una posición axial se favorece la reacción de eliminación (ruta C, figura 15). [28]

Los mismos autores, en sus trabajos de 1998 y 1999, establecieron que en la metodología de desoxigenación de alcoholes; la oxidación de los compuestos trivalentes de fósforo ocurre mediante la formación de un complejo con el anión bromuro y que el bromuro de alquilo que se forma cerca del ánodo difunde al cátodo para reducirse al respectivo alcano (esquema 11). [29, 30]



Esquema 11. Propuesta de mecanismo para la desoxigenación electroquímica.

La desoxigenación electroquímica con compuestos trivalentes de fósforo es más sencilla que las metodologías químicas convencionales para desoxigenar alcoholes, porque no es necesario hacer derivatizaciones de los mismos, porque la reacción es en un solo paso y también porque no es complicado modificar condiciones para mejorar los rendimientos y la selectividad. Además, se considera una metodología más amigable con el ambiente, porque no se utilizan sustancias oxidantes y/o reductoras que son de difícil remoción en los crudos de reacción y además altamente tóxicas.

2.4 Criptomeridiol ^[31]

El criptomeridiol **7** es un sesquiterpeno que se encuentra presente en plantas de la especie *Trichilia*, principalmente en los tallos de la planta *Trichilia clausenii*^[31].

Este compuesto no tiene actividad biológica y tampoco se ha utilizado para ningún otro fin, sin embargo, en este trabajo se utilizará como molécula de prueba para la reacción de desoxigenación electroquímica de alcoholes, ya que no posee en su estructura ningún otro grupo funcional que pueda causar interferencia en la reacción de desoxigenación.

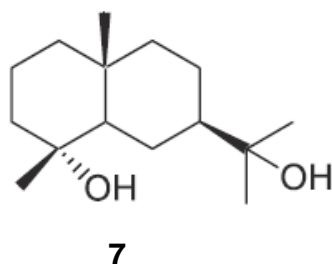


Figura 16. Estructura del criptomeridiol y planta *Trichilia clausenii*. ^[31]

2.5 Colesterol ^[32, 33]

El colesterol **8** es un esteroide, o esteroide modificado, un tipo de molécula lipídica, y es biosintetizada por todas las células animales, porque es un componente estructural esencial de toda membrana celular animal (figura 17), esencial para mantener la integridad estructural y la fluidez de la membrana.

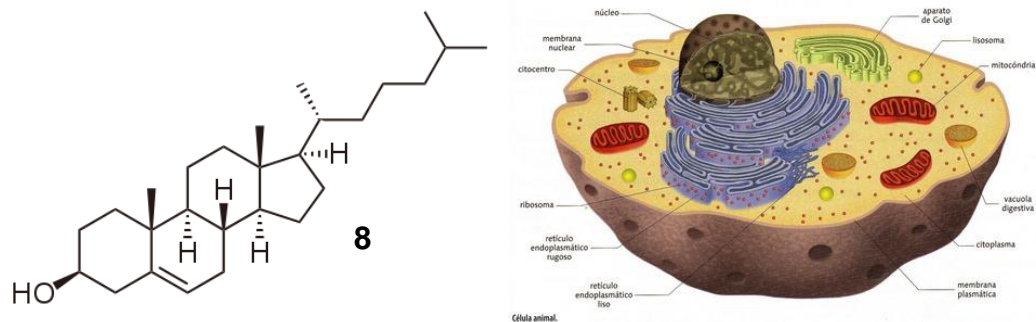


Figura 17. Estructura del colesterol y representación de una célula animal.

La importancia de este compuesto en este trabajo, reside en ser utilizado como molécula de prueba para la reacción de desoxigenación en alcoholes secundarios y también para determinar si un doble enlace resiste a esta metodología.

2.6 Hispanolona

La hispanolona **9** es un diterpeno aislado por primera vez de la planta *Ballota hispanica* (figura 18), planta distribuida en la mitad del sur de la península ibérica.^[34,35]

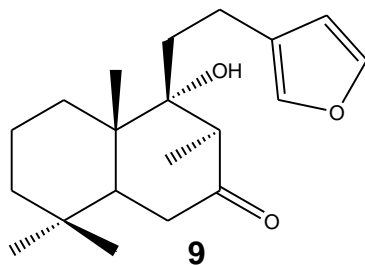


Figura 18. Estructura de la hispanolona y planta *Ballota hispanica*.^[34]

Dicho compuesto es un metabolito secundario de tipo diterpeno bicíclico que posee un esqueleto de labdano, cuyo origen biogénico es el geranil-geranil-pirofosfato (GGPP), diterpeno lineal poliinsaturado pirofosforilado derivado del isopreno.^[36]

La hispanolona también se ha obtenido de manera abundante de otras plantas de la familia *Lamiaceae*.^[37-39] Como ejemplo de la abundancia de esta materia prima en estas plantas, se reporta que a partir de 2.3 Kg de planta seca de *Ballota hispanica* se obtienen 5.5 g de hispanolona^[35] y de 500 g de planta seca *Galeopsis angustifolia*, se obtienen 860 mg de **9**.^[39]

El aprovechamiento de este producto natural en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros donde se aprovecha la disposición espacial del esqueleto de labdano, puede generar, ya sea por degradación [42] o transformación [42, 43] compuestos nuevos de interés biológico y con potenciales propiedades farmacéuticas. Cabe mencionar, que la hispanolona no posee ninguna actividad biológica de importancia, salvo una ligera actividad antiinflamatoria. [44]

La planta “Yi Mu Cao” (*Leonurus heterophyllus*), conocida en la medicina tradicional china, se utiliza para tratar la menstruación irregular, la amenorrea y hemorragias postparto, así como también el edema crónico y la nefritis aguda. De esta planta se han aislado derivados de la hispanolona con un espiro-ciclo y se ha encontrado que únicamente estos compuestos son activos en la regulación del PAF (factor regulador de plaquetas, de sus siglas en inglés). Esto ha despertado el interés en la síntesis en mayor cantidad de estos productos naturales. [44- 46]

El derivado desoxigenado de la hispanolona **10** es de gran importancia, por su potencial actividad biológica y también porque es un excelente precursor en la síntesis de marginatanos. En lo que respecta a la actividad biológica de **10**, mediante aplicaciones predictivas de actividad biológica por comparación estructural, tales como “molinspiration” y “Passonline” [48, 49], se encontró que el derivado desoxigenado de la hispanolona presenta una probabilidad de 75% de actividad antiinflamatoria y 67.6% de actividad antineoplásica (actividad antitumoral), esto hace a **10** una molécula que podría ser considerada para hacer estudios de actividad contra algunas líneas celulares de cáncer.

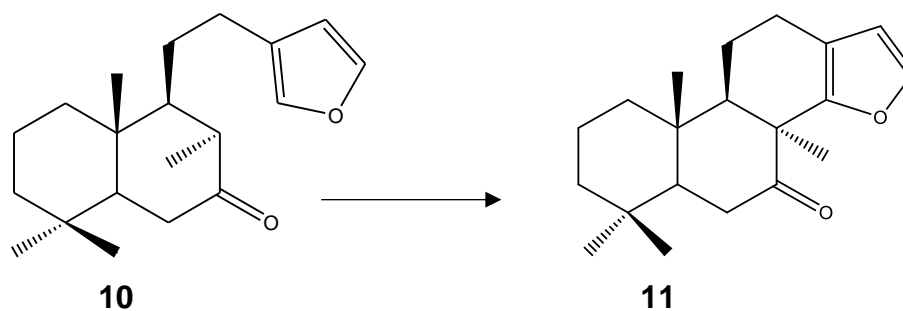


Figura 19. Posible síntesis de marginatano a partir de hispanolona desoxigenada.

Por otro lado, la estructura de **10** tiene la conectividad adecuada para sintetizar de manera sencilla y por vía electroquímica compuestos con estructura tipo marginatano **11** (figura 19) que son isómeros de los espongianos, compuestos que han mostrado actividad contra cepas de herpes y también contra células cancerígenas de leucemia. ^[47] Esto permite pensar que muy probablemente los marginatanos tengan actividad similar a la de los espongianos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Sintetizar derivados desoxigenados de alcoholes secundarios y terciarios de productos naturales empleando la desoxigenación electroquímica asistida por compuestos trivalentes de fósforo, para determinar la factibilidad de realizar esta metodología en productos naturales altamente funcionalizados que generen productos con actividad biológica o precursores de los mismos.

3.2 Objetivos particulares

- ❖ Realizar un estudio electroquímico mediante VC de distintos medios electrolíticos de reacción, así como de la oxidación directa de TFF y TFFO en estas condiciones, para determinar el medio, las condiciones y el modo de operación para realizar las macroelectrólisis.
- ❖ Realizar un estudio de la oxidación de la TFF y TFFO en presencia de un alcohol de prueba y de la oxidación de estos compuestos de fósforo en presencia de un mediador, para determinar el efecto del alcohol y del mediador en el proceso de oxidación de estos compuestos fosforados.
- ❖ Realizar electrólisis apareadas lineales con colesterol para la obtención de derivados desoxigenados, así como para la optimización de las condiciones de reacción.
- ❖ Aplicar la metodología con condiciones optimizadas al criptomeridiol para obtener los correspondientes compuestos desoxigenados.
- ❖ Aplicar la metodología optimizada a la hispanolona para obtener los derivados desoxigenados correspondientes.

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 Generalidades

4.1.1 Caracterización estructural

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fischer-Johns y no están corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (^1H) y de carbono (^{13}C) se realizaron en un equipo VarianNMRsystem de 500 MHz o bien en un equipo Bruker de 300 MHz.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron de un equipo Bruker, modelo Tensor 27.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro de masas acoplado a cromatografía de gases Shimadzu GCMS-QP2010 Plus, utilizando impacto electrónico como modo de ionización.

El análisis elemental de los compuestos, se obtuvieron de un analizador elemental por combustión Elementar, modelo Vario Micro Cube.

4.1.2 Estudios electroanalíticos

Las curvas intensidad-potencial utilizando la técnica de voltamperometría cíclica fueron trazadas utilizando un potencióstato Autolab PGSTAT204 de la marca Metrohm y una celda en un arreglo de tres electrodos (figura 20):

Electrodo de trabajo: carbono vítreo (0.071 cm^2).

Electrodo de referencia: AgNO_3 (0.01 M) /Ag en ACN con TBAP 0.1 molL^{-1} .

Electrodo auxiliar: acero inoxidable.



Figura 20. Celda electroquímica para estudios electroanalíticos

4.1.3 Celdas y electrodos para macroelectrólisis

Las electrólisis fueron realizadas a corriente controlada con dos potenciostatos-galvanostatos distintos; uno de modelo PG 3EV conectado a un contador de coulombs Scribner y el otro de modelo 173 EG&G con un coulombímetro digital modelo 179 de la misma marca incluido, en celdas no divididas que se construyeron en el laboratorio con vasos de precipitado y tapas con conexiones para los electrodos (figura 21).



Figura 21. Celda no dividida para macroelectrólisis.

Para las electrólisis se utilizaron placas de grafito de 8 cm² o carbono vítreo reticulado de 201.41 cm² como ánodo y cátodo, o bien, utilizando cátodos de cobre de 8 cm² (Cu), plata de 5.29 cm² (Ag) y bronce plomado de la misma área que el anterior (una aleación enriquecida con plomo de 8 a 11%). Estos electrodos siempre se acomodaron paralelos en la celda separados por una distancia entre ellos de entre 0.5 a 1 cm.

4.1.4 Disolventes y reactivos

Los disolventes utilizados en los experimentos (DCM, ACN, THF), tanto de electroanalítica como en electrosíntesis, fueron tomados de una máquina dispensadora, MBraun MB-SPS, que los proporciona secos y fueron recibidos en un matraz con malla molecular activada para mantenerlos sin agua.

La trifenilfosfina (TFF) y el trifenilfosfito (TFFO) se utilizaron tal y como venían de fuentes comerciales (Aldrich).

Los disolventes utilizados para hacer las mezclas de elución empleadas en cromatografía de capa fina y cromatografía en columna fueron previamente destilados.

Para la cromatografía en columna se utilizó silica-gel Merck de 230-400 en tamaño de partícula.

El bromuro de tetraetilamonio fue secado sobre P₂O₅ en alto vacío a 110 °C utilizando un tubo de Alberharden durante un día y posteriormente fue almacenado en un desecador sobre P₂O₅. Ya que esta sal es muy higroscópica, cada semana se realizaba el proceso de secado de este compuesto (descrito arriba) para mantenerlo con la menor cantidad de agua posible, porque el agua es un interferente muy importante en la reacción de desoxigenación electroquímica.

4.2 Materias primas

4.2.1 Purificación de criptomeridiol

El criptomeridiol fue purificado utilizando cromatografía en columna en un modo de gradiente de polaridad.

Se pesaron 9.7729 g de criptomeridiol y se disolvieron en la mínima cantidad de DCM, posteriormente, se adicionó celita y se evaporó la mezcla a sequedad para que el compuesto impuro quedara soportado en la celita, después la celita con el compuesto se agregó a la columna.

Se utilizó una columna de 15.5 cm x 4.5 cm para hacer la separación y a continuación, en la tabla 1, se muestran las mezclas de disolventes utilizadas para la elución de la misma, así como los volúmenes utilizados.

Fracción	Disolvente	V (mL)
1-4	Hexano 100%	700
4-9	98:2; Hex/AcOEt	600
10-14	95:5; Hex/AcOEt	400
15-17	92:8; Hex/AcOEt	300
17-20	90:10; Hex/AcOEt	400
20-23	70:30; Hex/AcOEt	300
24-25	50:50; Hex/AcOEt	400
26-28	35:65; Hex/AcOEt	400
28-42	25:75; Hex/AcOEt	2000

Tabla 1. Desarrollo de la columna.

El criptomeridiol comenzó a salir de la columna a partir de la fracción 29 y hasta la 42 (RF=0.285, 25:75; Hexano:AcOEt). Se recuperaron 9.4750 g de compuesto puro (P. f.= 139-140°C), los cuales fueron guardados en un desecador.

4.2.2 Purificación de hispanolona

La hispanolona fue purificada con una columna de 19x2.8 cm en un modo de gradiente de polaridad.

Se pesaron 0.5072 g del compuesto impuro, posteriormente se disolvieron en la menor cantidad posible de DCM, después a esta disolución se agregó una cantidad suficiente de celita, enseguida se evaporó el disolvente por completo para que la hispanolona impura quedase soportada en la celita, posteriormente la celita fue adicionada a la columna.

En la tabla 2 se muestran las mezclas de disolventes utilizadas, así como sus respectivos volúmenes, para eluir la columna.

Fracción	Disolvente	V (mL)
1-4	Hexano 100%	400
5-11	99:1; Hex/AcOEt	250
12-14	98:2; Hex/AcOEt	100
14-17	96:4; Hex/AcOEt	200
18-19	95:5; Hex/AcOEt	100
19-21	94:6; Hex/AcOEt	100
22-23	93:7; Hex/AcOEt	100
24-26	92:8; Hex/AcOEt	100
27-32	90:10; Hex/AcOEt	200
33-37	AcOEt 100%	300

Tabla 2. Desarrollo de la columna de separación de la hispanolona.

La hispanolona, cuyo $RF=0.2$ (en un sistema 90:10 de hexano:AcOEt) y que solo revela con $Ce(SO_4)_2$, salió de la columna en las fracciones 25-32 y se recuperaron 0.2394 g de este compuesto puro. Posteriormente el compuesto se puso en un vial y se guardó en un desecador.

4.2.3 Síntesis y purificación del colesterol

El colesterol fue sintetizado mediante la hidrólisis básica del acetato de colesterilo (pureza $\geq 99.9\%$).

En 35 mL de una mezcla 80:20 de MeOH: H₂O se disolvió 0.4948 g (12.12 mmol) de NaOH y posteriormente se agregó 3.1080 g (7.25 mmol) de acetato de colesterilo, dicha mezcla se mantuvo en agitación y calentamiento constante hasta que el sistema estuvo a reflujo y este se mantuvo durante un día. Después se neutralizó el crudo de reacción con HCl al 10% y el sólido obtenido se filtró al vacío y se lavó con agua en más de tres ocasiones para quitar los restos de ácido o base que hubiesen quedado en él. Posteriormente este sólido se comparó con el acetato de colesterol en una placa de CCF usando una mezcla de elución 90:10; Hexano: AcOEt y se encontró que era mucho más polar (RF=0.11) que el acetato de colesterol (Rf=0.8).

Por otro lado, una muestra de este sólido se envió a RMN-H y el espectro era igual al reportado en la literatura, por lo que este sólido cristalino blanco con punto de fusión igual a 151-153°C es el colesterol. En la placa que se realizó no se observaron restos del acetato de colesterilo, por lo que el sólido obtenido es un producto puro y así se utilizó para las reacciones posteriores.

4.3 Caracterización electroquímica del sistema de reacción

La primera etapa en la electrosíntesis consistió en un estudio electroanalítico con VC para ver la factibilidad de la oxidación de los compuestos de fósforo, la oxidación de estos en presencia de un alcohol de prueba y la participación del Br⁻ en la reacción electroquímica, es decir, mediante este estudio se evaluó la factibilidad de la reacción de desoxigenación electroquímica.

4.3.1 Estudio electroanalítico de los compuestos trivalentes de fósforo

La temperatura de trabajo se controló a 25 °C por medio de un baño con termostato y recirculación. Todos los experimentos fueron realizados a presión atmosférica. Se agregó 10 mL de una disolución 0.1 molL⁻¹ de perclorato de tetrabutilamonio (TBAP) en ACN o DCM a la celda electroquímica, esta disolución se burbujeó durante 4 minutos con N₂ de alta pureza y enseguida se trazó el correspondiente voltamperograma, después se hicieron adiciones pertinentes (entre 6 y 15 mg, 2 y 5.7 mmolL⁻¹) del respectivo compuesto de fósforo y posteriormente se trazó una curva *i/E*, a continuación se hizo la adición de 0.5 mL (0.52 molL⁻¹) de un alcohol de prueba (t-BuOH) y nuevamente se trazó la curva *i/E*.

4.3.2 Estudio electroanalítico de la oxidación indirecta de los compuestos de fósforo por el mediador Br₂/Br⁻

Estos experimentos se realizaron con los mismos instrumentos y condiciones que el anterior. Una disolución de 10 mL de TBAP en ACN y/o DCM contenidos en la celda electroquímica se burbujeó con N₂ de alta pureza durante 5 minutos y enseguida se trazó el respectivo voltamperograma, después se adicionaron entre 10 y 20 mg (4.76 y 9.52 mmolL⁻¹) de bromuro de tetraetilamonio (BTEA) y se trazó la correspondiente curva *i/E*, posteriormente se hicieron adiciones pertinentes del compuesto de fósforo y nuevamente se trazó un voltamperograma. En el caso del TFFO, se realizó un experimento donde primero se adicionó este compuesto a la disolución de TBAB 0.1 molL⁻¹ y posteriormente se hicieron adiciones de BTEA trazando la correspondiente curva *i/E* para cada adición.

4.4 Electrosíntesis de derivados desoxigenados a partir de alcoholes de productos naturales

En esta etapa se realizó una electrólisis de prueba con el colesterol para determinar las condiciones de reacción (corriente constante aplicada, material de electrodo, temperatura) adecuadas para obtener los mejores rendimientos. Posteriormente, las condiciones encontradas con colesterol se utilizaron para la desoxigenación electroquímica de criptomeridiol e hispanolona.

4.4.1 Desoxigenación electroquímica de colesterol como electrólisis de prueba

En la celda electroquímica se preparó una disolución con 30 mL DCM, 2 mmol del reactivo de fósforo, y 3mmol de BTEA, enseguida se burbujeó esta disolución con N₂ durante 5 minutos y en agitación constante. Después de este tiempo se adicionaron entre 0.5 y 1 mmol de colesterol, enseguida se conectó la celda al potencióstato en modo de corriente constante y a su vez en serie a un multímetro de alta impedancia, para verificar la corriente que estaba pasando por el circuito, se ajustó el potencióstato para las condiciones de electrólisis y enseguida comenzó la misma. La electrólisis se realizó a cuatro valores distintos de corriente constante aplicada; 30, 50, 70 mA y 100 mA. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) y se realizó una placa cada 30 o 60 minutos.

Al finalizar la reacción, se evaporó el disolvente y se adicionó una mezcla 70:30 de acetato de etilo (AcOEt): acetona, con la que únicamente precipita el electrolito soporte, enseguida este se filtró al vacío y se lavó de 3 a 5 veces con AcOEt, posteriormente este sólido se almacenó para recrystalizarse y ser reutilizado. El filtrado se recuperó y se adsorbió en sílica para ser purificado por cromatografía en columna.

4.4.2 Desoxigenación electroquímica de criptomeridiol e hispanolona.

En la celda electroquímica se preparó una disolución con 30 mL de ACN o DCM, 2 mmol de TFF, cuando se utilizó la hispanolona, y 3 mmol cuando se utilizó el criptomeridiol y 3 mmol de BTEA. La disolución resultante se burbujeó con N₂ y en agitación constante durante 5 minutos, posteriormente se adicionaron 0.1 mmol de alcohol, en el caso de hispanolona y 0.5 a 1 mmol cuando se utilizó criptomeridiol, enseguida, se burbujeó nuevamente la disolución durante 2 a 3 minutos. Enseguida se conectó la celda al potencióstato en modo de corriente constante y a su vez en serie a un multímetro y enseguida se inició la electrólisis. Estas se realizaron en las condiciones optimizadas encontradas con las reacciones con colesterol (50 mA, cátodo de Cu y ánodo de CV reticulado), y en dos disolventes diferentes, ACN y DCM, ya que estos alcoholes si fueron solubles en ambos disolventes. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) y se realizó una placa cada 30 o 60 minutos.

Al finalizar la reacción, se realizó el mismo tratamiento mencionado anteriormente para las reacciones de colesterol.

5. RESULTADOS

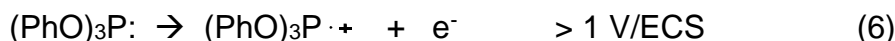
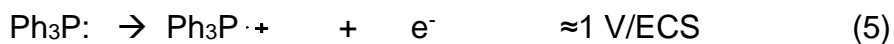
5.1 Caracterización electroquímica del sistema de reacción

5.1.1 Estudio electroanalítico de diversos sistemas electrolíticos no acuosos para observar la oxidación de trifenilfosfina (TFF) y trifenilfosfito (TFFO).

El primer reporte de la oxidación de la trifenilfosfina (TFF) fue hecho por Ohmori H. *et al.* en 1978 y establece que sobre un electrodo de platino o de carbono vítreo y en un medio de LiClO_4 0.1 molL^{-1} en ACN, la trifenilfosfina se oxida al radical catión trifenilfosfonio alrededor de 1 V/ECS (ecuación 5).^[1]

Por su parte, el trifenilfosfito (TFFO) se oxida a un valor de potencial más alto que la TFF (ecuación 6), esto se debe a que el átomo de fósforo al estar unido a átomos de oxígeno (más electronegativos que carbono) atraen la densidad electrónica del átomo de fósforo hacia ellos y esto hace más difícil la pérdida del electrón y por lo tanto hay que aplicar mayor energía (mayor potencial) para que la reacción ocurra.^[2]

Con el fin de encontrar un medio electrolítico y un material de electrodo donde ocurra, de manera más rápida y con menos interferencias la oxidación de la trifenilfosfina y el trifenilfosfito, se hicieron estudios electroanalíticos de esta reacción en distintos; disolventes, electrolitos soportes y electrodos.



5.1.1.1 Dominio de electroactividad en distintos sistemas electrolíticos

El dominio de electroactividad o ventana de electroactividad es la región de potencial en una curva i/E en donde se pueden observar las señales de oxidación o reducción sin que intervengan reacciones redox asociadas al medio o sistema

electroquímico (disolvente, electrolito o electrodo). El dominio de electroactividad está determinado por las barreras de oxidación y de reducción, mientras estas se encuentren más cercanas, habrá una menor posibilidad de observar las reacciones redox que se quieren estudiar. Por lo tanto, la combinación de electrolito soporte, disolvente y electrodo que resulte en un dominio de electroactividad más grande, es el medio adecuado para estudiar mejor los procesos electroquímicos. [3, 4]

Se realizó un estudio en VC del dominio de electroactividad con distintos electrolitos soporte en varios disolventes y con diferentes electrodos, cuyos resultados se muestran en la tabla 3. De manera general, se observa, que los percloratos, los hexafluorofosfatos (HFF) y los tetrafluoroboratos (TFB) presentan un dominio de electroactividad adecuado para observar la oxidación de la TFF a su respectivo radical catión, excepto en THF, donde los HFF y TFB presentan una barrera de oxidación de 0.8 V/AgNO₃/Ag (EPNP).

Disolvente	Electrodo	Electrolito soporte	Dominio de electroactividad*
ACN	Carbono vítreo	TBAP 0.1 molL ⁻¹	2.80 V a -3.20 V
		LiClO ₄ 0.1 molL ⁻¹	2.00 V a -1.80 V
		LutClO ₄ 0.1 molL ⁻¹	2.80 V a -1.80 V
		HFFTBA 0.2 molL ⁻¹	2.80 V a -1.80 V
		BTEA 0.204 molL ⁻¹	0.40 V a -3.40 V
		BTBA 0.1 molL ⁻¹	0.40 V a -3.40 V
	Platino	TFBTBA 0.2 molL ⁻¹	1.80 V a -2.20 V
		LutClO ₄ 0.1 molL ⁻¹	2.90 V a -1.80 V
		BTEA 0.204 molL ⁻¹	0.50 V a -3.40 V
		BTBA 0.199 molL ⁻¹	0.40 V a -3.40 V
BDD	LutClO ₄ 0.1 molL ⁻¹	2.90 V a -2.80 V	
CH ₂ Cl ₂	Carbono Vítreo	HFFTBA 0.2 molL ⁻¹	2.90 V a -2.80 V
		LutClO ₄ 0.1 molL ⁻¹	2.80 V a -2.50 V
		TBAP 0.1 molL ⁻¹	2.80 a -2.70 V
		BTBA 0.1 molL ⁻¹	0.80 V a -2.80 V
	Platino	LutClO ₄ 0.1 molL ⁻¹	2.80 V a -1.00 V
		BTEA 0.113 molL ⁻¹	0.52 V a -2.32 V
		BTBA 0.108 molL ⁻¹	0.30 V a -2.80 V
	BDD	LutClO ₄ 0.1 molL ⁻¹	2.80 V a -2.70 V
THF	Carbono vítreo	TBAP 0.1 molL ⁻¹	2.00 V a -3.40 V
	Platino	HFFTBA 0.3 molL ⁻¹	0.80 V a -2.80 V
		TFBTBA 0.3 molL ⁻¹	0.80 V a -2.00 V
		BTBA 0.3 molL ⁻¹	0.00 V a -2.10 V

Tabla 3. Electrolitos soporte y su dominio de electroactividad en distintos disolventes y electrodos.

*Todos los valores de potencial se obtuvieron utilizando un electrodo de AgNO₃/Ag (EPNP).

En la figura 22 se muestran distintas curvas intensidad potencial trazadas en ACN, en las que se ve de manera gráfica que sólo las realizadas en LutClO₄, HFFTBA y TBAP permitirán observar la oxidación de la TFF y el TFFO, ya que la barrera de oxidación está arriba de los 2 V/EPNP. La señal 2a que se observa en el voltamperograma de estos tres electrolitos soporte se atribuye a la oxidación de agua que tienen tanto estos compuestos, como el disolvente. Por otro lado, la señal de reducción 1a que se observa únicamente para el LutClO₄ se atribuye a la reducción de los protones ácidos del catión lutidinio. El BTEA y BTBA, no permiten observar la oxidación de la TFF y TFFO porque su barrera de oxidación está en 0.4 V, más bien estos electrolitos son más adecuados para observar reducciones ya que la barrera de reducción está por debajo de los -3 V/EPNP.

Después de conocer las condiciones más adecuadas en las que se puede observar la oxidación de la TFF, se realizó un estudio de la oxidación de esta sustancia en un electrolito soporte de perclorato, en ACN y CH₂Cl₂, utilizando los electrodos de carbono vítreo, platino y diamante dopado con boro (BDD).

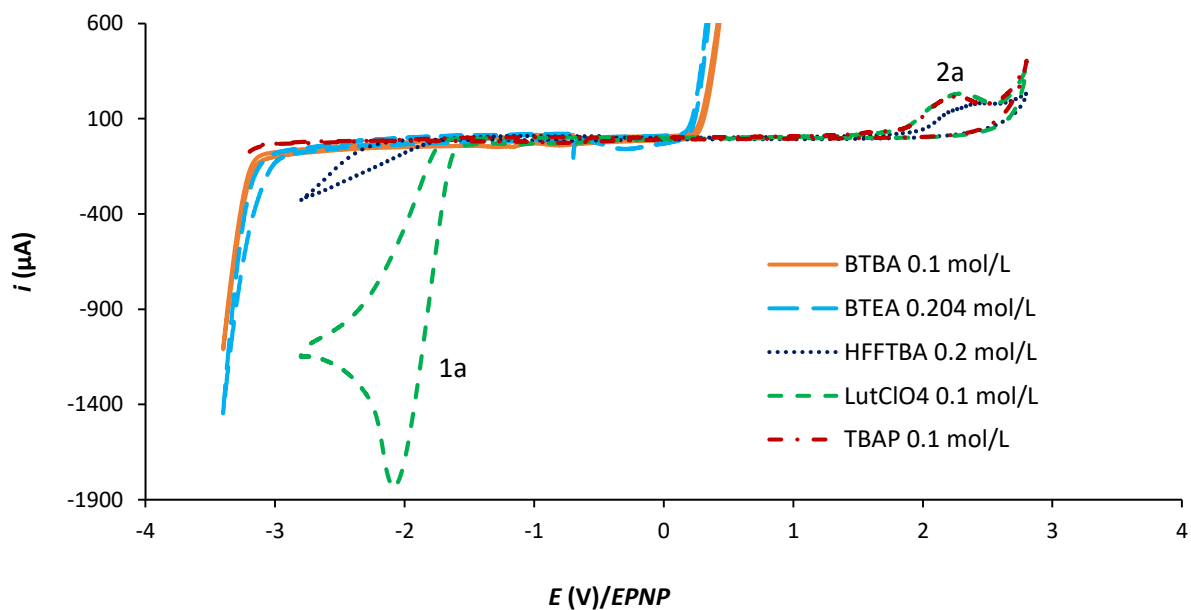


Figura 22. Curvas i/E de distintos electrolitos soporte en ACN y utilizando un electrodo de carbono vítreo. El barrido de las curvas se realizó con una velocidad $V_b=0.1$ V/s y en un sentido anódico.

5.1.2 Estudio electroanalítico de la oxidación de la TFF y de su papel en la desoxigenación de alcoholes

En las figuras 23 y 24 se muestran las curvas i/E de la oxidación de la TFF en medio de ACN y diclorometano (DCM), respectivamente, y en electrodos distintos. En ellas puede observarse; que la oxidación de la TFF es un proceso irreversible, ya que no se observa un pico de reducción cuando se hace el barrido de regreso hasta un valor de -0.5 V, que la corriente de oxidación de la TFF es mayor cuando se usa un electrodo de carbono vítreo (CV), lo cual significa que la reacción electroquímica es mucho más rápida en CV que en el electrodo de BDD ($A_{CV} = 0.071 \text{ cm}^2$, $A_{BDD} = 0.125 \text{ cm}^2$). En el caso de ACN (figura 23), se observa que hay que aplicar una mayor energía (mayor diferencia de potencial) para que la oxidación ocurra en un electrodo de BDD, 1.7 V, mientras que la oxidación en Pt ocurre a un potencial similar al de CV (0.9 a 1 V), sin embargo, la intensidad de corriente obtenida con el electrodo de Pt es menor porque este electrodo es más pequeño ($r = 0.05 \text{ cm}$, $A_{Pt} = 0.0079 \text{ cm}^2$) que los electrodos de CV ($r = 0.15 \text{ cm}$) y BDD ($r = 0.2 \text{ cm}$). Esto apunta a que en ACN el electrodo más adecuado para estudiar la oxidación de la TFF es el de CV.

En lo que respecta al DCM (figura 24), cuando se utiliza un electrodo de BDD no se observa corriente de oxidación, lo que indica que en esas condiciones la oxidación ocurre a un potencial mayor que el de la barrera de oxidación. Cuando se utiliza un electrodo de Pt, al ser un electrodo más pequeño, se observa un pequeño pico de oxidación en 1.15 V/EPNP, este valor indica que al usar este electrodo hay que aplicar una mayor energía para que el proceso electroquímico ocurra, respecto al electrodo de carbono vítreo. Además, las pequeñas corrientes obtenidas con este electrodo dificultan el estudio de la TFF, porque fácilmente pueden ser enmascaradas por corrientes de contaminantes del disolvente o el electrolito soporte. Si se quisiera estudiar la TFF con este electrodo, tendría que utilizarse una mayor cantidad de sustancia para obtener corrientes más grandes, sin embargo, si el propósito es hacer el estudio con economía de recursos (que es el propósito de

este trabajo), la opción del electrodo de Pt no es la mejor. Nuevamente el electrodo de CV muestra ser el más adecuado para estudiar la reacción de oxidación de la TFF.

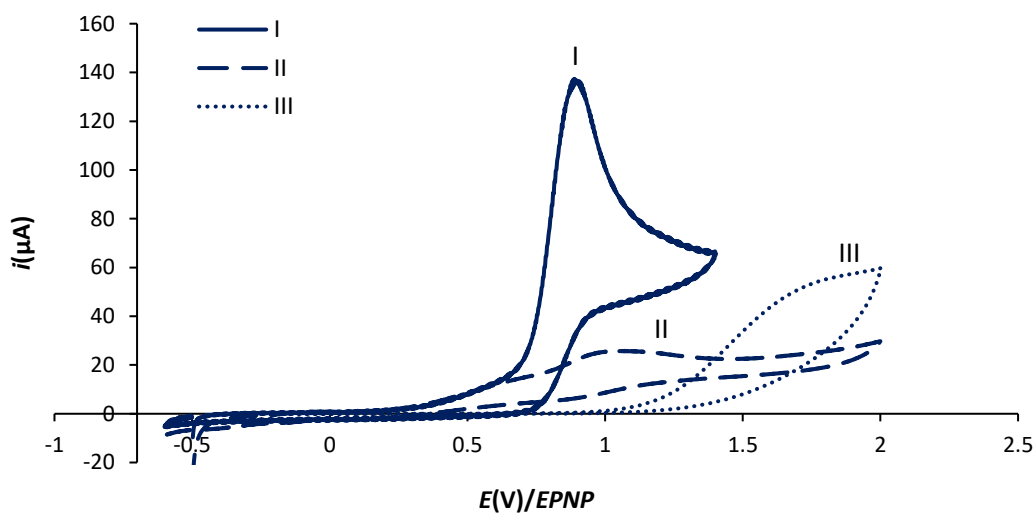


Figura 23. Voltamperogramas cíclicos de la oxidación de la TFF en medio de TBAP 0.1 molL^{-1} en ACN: I) TFF $3.92 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ sobre CV II) TFF $3.43 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ sobre Pt y III) TFF $2.94 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ sobre BDD. Los barridos se hicieron en sentido anódico y a una $V_b=0.1 \text{ V/s}$ y utilizando el *EPNP* como referencia.

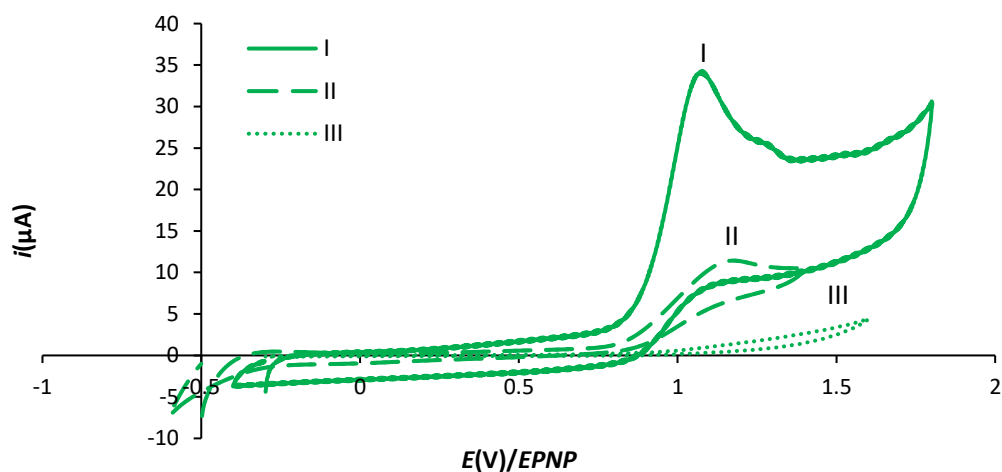
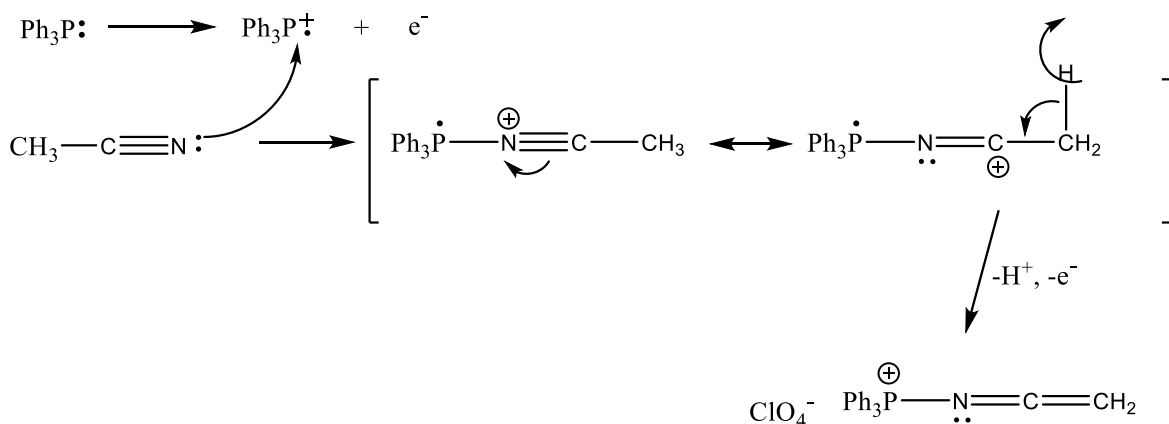


Figura 24. Voltamperogramas cíclicos de la oxidación de la TFF en medio de TBAP 0.1 molL^{-1} en DCM: I) TFF $2.63 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ sobre CV II) TFF $2.63 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ sobre Pt y III) TFF $4.00 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ sobre BDD. Los barridos se hicieron en sentido anódico y a una $V_b=0.1 \text{ V/s}$ y utilizando el *EPNP* como referencia.

En la figura 25 se comparan las señales de oxidación de la TFF en medio de ACN (curva I) y DCM (curva II) utilizando el mismo electrolito soporte (TBAP) y electrodo (CV). Por un lado, se observa que en DCM, el potencial de pico de oxidación de la TFF está en un valor de 1.09 V/EPNP, mientras que en ACN dicho pico aparece en 0.9 V/EPNP, esto probablemente se debe a que existe una reacción entre el ACN y el radical catión de la TFF electrogenerado, ya que este disolvente es de carácter más nucleofílico que el DCM. Por otra parte, la corriente obtenida en el experimento realizado en ACN (curva I) es prácticamente 4 veces más grande que la obtenida en DCM, siendo que esta última tendría que ser 1.5 veces menor que la primera, porque esta relación existe entre los valores de concentración. Este aumento atípico de la corriente confirma la reacción entre el ACN y el radical catión trifenilfosfonio, ya que la reacción química de la especie oxidada generada al electrodo acelera el proceso electroquímico, aumento de la corriente, y también ocasiona que la oxidación ocurra más fácilmente, disminución del potencial. En el esquema 12 se muestra una propuesta de la reacción antes mencionada.

Dado que en un electrodo de CV se obtienen las mayores intensidades de corriente de pico de oxidación de la TFF (es decir, la reacción es más rápida) y los sobrepotenciales más bajos, no importando si se utiliza ACN o DCM como disolvente, se concluye que este electrodo es el adecuado para estudiar la oxidación de la TFF en una celda de macroelectrólisis.



Esquema 12. Propuesta de reacción entre el ACN y el radical catión trifenilfosfonio.

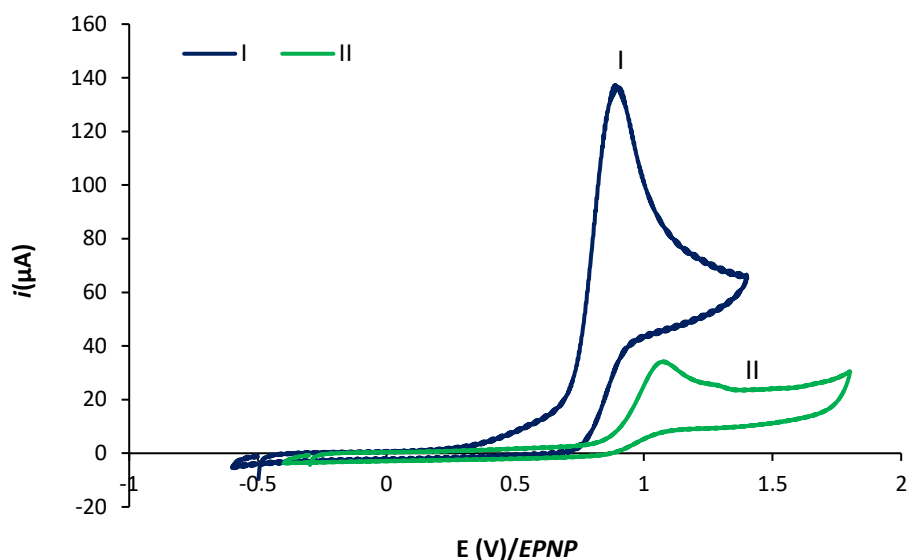


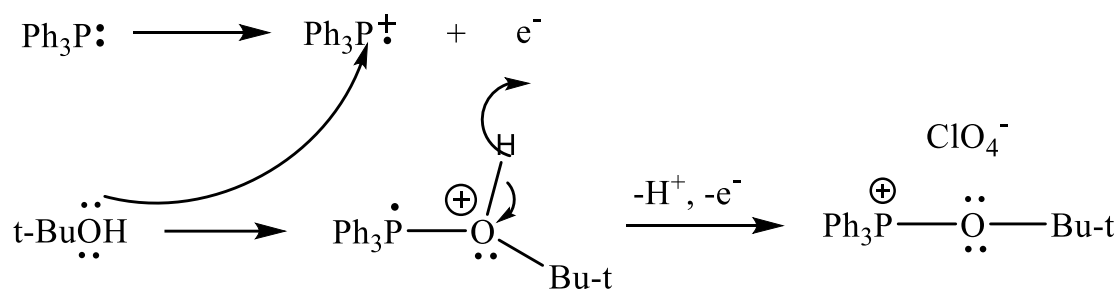
Figura 25. Voltamperogramas cíclicos de la oxidación de la TFF en TBAP 0.1 molL^{-1} sobre un electrodo de CV: I) TFF $3.92 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ en ACN y II) TFF $2.63 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ en DCM. Los barridos se hicieron en sentido anódico y a una $V_b=0.1 \text{ V/s}$ y utilizando el *EPNP* como referencia.

Ohmori y colaboradores mencionan en sus trabajos de 1994 y 1995 que es posible desoxigenar alcoholes mediante una electrólisis apareada paralela en medio de ACN o DCM y utilizando BTEA como electrolito soporte y TFF como auxiliar en la síntesis, además ellos mencionan que este proceso es casi catalítico. [6, 7a] Existen aspectos de esta metodología cuyo estudio electroanalítico es importante, como el efecto en la señal de oxidación de la TFF cuando se adiciona un alcohol y la oxidación de la TFF en presencia de BTEA, dichos aspectos fueron estudiados en este trabajo y los resultados se muestran a continuación.

En un medio de TBAP 0.1 molL^{-1} en ACN, se observa que el t-BuOH no es electroactivo en el intervalo de potencial en que aparece la señal de la TFF (Curva I, figura 26a), por lo que cualquier contribución de corriente en ese intervalo no está asociada a este alcohol. La oxidación de TFF 6.06 mmolL^{-1} se observa en 0.9 V/EPNP y con una intensidad de corriente de pico de $195 \text{ } \mu\text{A}$, (curva II, Figura 26a), sin embargo, cuando se agregan 0.5 mL de t-BuOH la corriente de pico llega a un

valor de 230 μA , (curva III, figura 26a). Este aumento de corriente se debe a que el t-BuOH acelera la reacción de oxidación de la TFF al electrodo, ya que este alcohol reacciona con el radical catión electrogenerado para formar la correspondiente sal de fosfonio (esquema 13) y así desplaza el equilibrio hacia la formación de más radical catión al electrodo, lo cual se traduce en una mayor corriente. Es importante mencionar que en ACN, este proceso se encuentra en competencia con la reacción que existe entre este disolvente y el radical catión trifenilfosfonio, y por esta razón el aumento de corriente no es tan grande como en el DCM.

En un medio de DCM con el mismo electrolito soporte, se observa exactamente la misma tendencia en las curvas (figura 26b), sólo que el aumento de corriente es aún mayor que en ACN, esto se debe a que en ACN existe una competencia entre este último y el t-BuOH para reaccionar con el radical catión trifenilfosfonio, lo que ocasiona que la corriente no aumente de manera considerable como lo hace en un medio de DCM (curvas I y II, figura 26b). Se descarta la posibilidad de que este aumento en la corriente se deba a una contribución debida a la oxidación del t-BuOH, porque la curva I de la figura 26b corresponde a una disolución de 10 mL de TBAP 0.1 M a los que se adicionaron 0.5 mL de t-BuOH y no se observa ninguna corriente de oxidación en los potenciales donde se oxida la TFF.



Esquema 13. Propuesta de reacción entre el t-BuOH y el radical catión trifenilfosfonio.

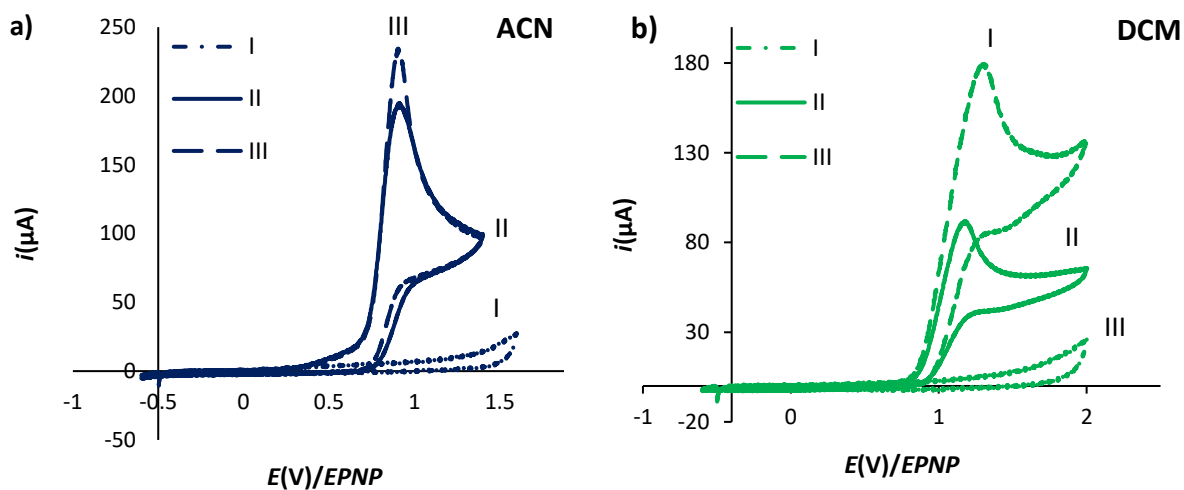


Figura 26. a). Voltamperogramas cíclicos de: I) 10 mL de TBAP 0.1 M + 0.5 mL de t-BuOH, II) TFF 6.06 mM y III) II + 0.5 mL de t-BuOH. **b).** Voltamperogramas cíclicos de: I) 10 mL TBAP 0.1 M + 0.5 mL de t-BuOH, II) TFF 7.28 mM y III) II + 0.5 mL de t-BuOH.

En la metodología para desoxigenar alcoholes propuesta por Ohmori ^[7a] se utiliza BTEA como electrolito soporte, el dominio de electroactividad para esta sustancia en medio de ACN es de 0.4 a -3.4 V/EPNP y hay que recordar que la TFF se oxida en un potencial de 0.9 V/EPNP en este disolvente, es decir, que la oxidación de la TFF al electrodo es imposible, ya que lo primero que se oxida es el anión bromuro a bromo elemental, y esto se refleja en voltamperogramas que no muestran la señal típica de la oxidación de la TFF (figura 27). Sin embargo, los resultados de los trabajos de Ohmori muestran evidencias irrefutables de la formación del radical catión trifenilfosfonio.

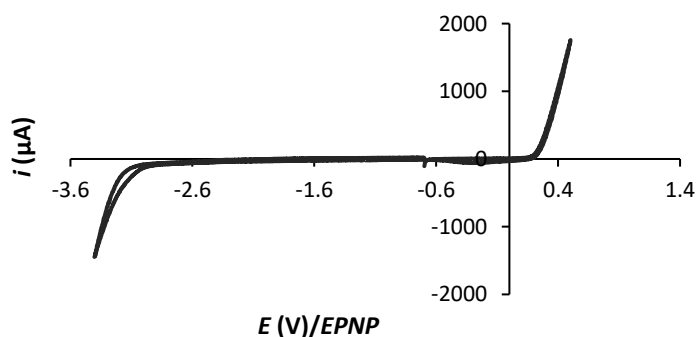
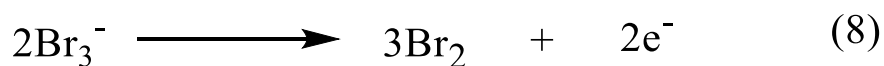
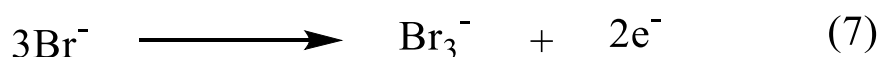


Figura 27. Voltamperograma cíclico de TFF 2.63 mmolL⁻¹ en 10 mL de BTEA 0.2 molL⁻¹ en ACN.

En la curva I de la figura 28, se muestra el volamperograma del BTEA 7.14 mmolL⁻¹ en TBAP 0.1 molL⁻¹ en ACN, donde pueden observarse dos señales de oxidación, 1a y 2a, en un valor de potencial de 0.48 V/EPNP y 0.95 V/EPNP, respectivamente. La señal 1a corresponde a la oxidación del anión bromuro al complejo tribomuro (ecuación 7) y la señal 2a se atribuye a la oxidación del complejo tribomuro a bromo elemental (ecuación 8), ambas ecuaciones se muestran en el esquema 14. Este es un comportamiento electroquímico típico de los halógenos cuando estos se oxidan en un medio con concentraciones altas del respectivo anión.^[7b] Cuando se agregaron 6.7 mg (0.025 mmol) de TFF a la disolución anterior, se observa que los dos picos de oxidación, 1a y 2a aumentan considerablemente (curva II, figura 28) y que sólo se modifica el potencial y la pendiente de la señal 1a, posteriormente, cuando se adicionaron otros 5.2 mg (0.0198 mmol) de TFF la corriente aumenta de nuevo (curva III, figura 28), con un cambio en el valor de potencial y la pendiente de la señal 1a, mientras que de la señal 2a no se observa un cambio perceptible. Este comportamiento es un indicio de que la TFF regenera el Br⁻ que está siendo oxidado al electrodo, es decir, que el Br₃⁻ (electrogenerado por oxidación del anión bromuro) reacciona con la TFF para formar Br⁻ nuevamente y el radical catión trifenilfosfonio.



Esquema 14. Reacciones electroquímicas de las señales 1a y 2a, respectivamente.

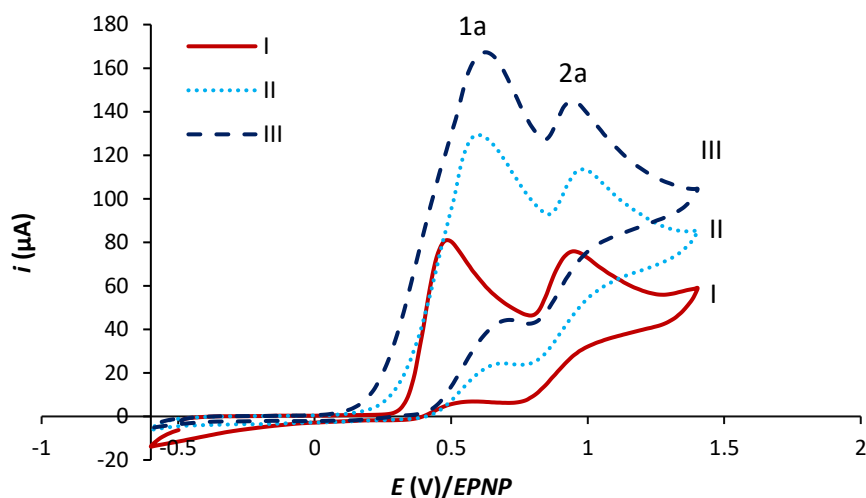


Figura 28. Voltamperogramas cíclicos de: I) BTEA 7.14 mmolL^{-1} en TBAP 0.1 molL^{-1} sobre un electrodo de CV, II) I + 6.7 mg de TFF y III) II + 5.2 mg de TFF. Los barridos se hicieron en sentido anódico y a una $V_b=0.1 \text{ V/s}$ y utilizando el EPNP como referencia.

El comportamiento observado en la figura 28 es una evidencia de que la forma en que la TFF se oxida a su radical catión, en presencia de una concentración alta de iones bromuro, es de manera indirecta, es decir, que en presencia de Br^- en la disolución, la TFF no se oxida al electrodo, sino que primero se oxida el bromuro para generar Br_3^- y este a su vez oxida químicamente, en una reacción redox homogénea, a la TFF para formar el radical catión y regenerar al Br^- , como en un proceso catalítico^[4], tal como lo muestra la figura 29.

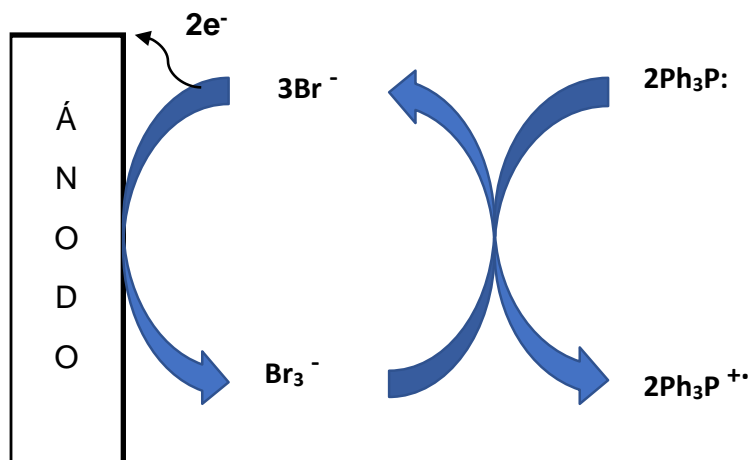


Figura 29. Esquema de la oxidación de la TFF a través del mediador redox Br^- .

Las oxidaciones indirectas a través de mediadores redox son utilizadas en procesos donde la oxidación directa al electrodo es muy lenta, tiene altos sobrepotenciales o en procesos donde el producto de la oxidación se adsorbe al electrodo modificando la superficie de este, pasivando así su actividad redox. [4,8]

En este caso, la oxidación indirecta se utiliza para evitar el gran sobrepotencial de oxidación de la TFF, lo que implica un menor gasto energético, además de eso, se ganan otras ventajas como la regeneración y reutilización del BTEA y la más importante es que se pueden realizar electrólisis a corriente controlada (ECC) para la síntesis, porque la naturaleza del proceso (casi catalítico) lo permite. La importancia de poder hacer ECC, es que es más sencilla en cuanto a metodología y material se refiere.

5.1.3 Estudio electroanalítico de la oxidación del TFFO y de su papel en la desoxigenación de alcoholes.

Como se mencionó al inicio de esta sección, el TFFO se oxida a un potencial mayor a 1 V/ECS en un electrodo de Pt, sin embargo, el estudio del TFFO en este trabajo se hizo utilizando las mismas condiciones (electrodo de CV, ACN y DCM como disolventes y TBAP como electrolito soporte) con las que se estudió la TFF para tener un punto de comparación.

El TFFO muestra dos señales de oxidación irreversibles en ACN, una a un potencial de 1.09 V/EPNP y la otra a uno de 1.54 V/EPNP, 1b y 2b, respectivamente (figura 30). La señal 1b mostró prácticamente siempre el mismo valor de corriente, aún a distintos valores de concentración de TFFO, este comportamiento es típico de un proceso de adsorción, tal proceso no es de interés para este trabajo, por tal motivo de aquí en adelante no se hará otra mención de esta señal. Por otro lado, la señal 2b está asociada al proceso de oxidación del TFFO a su respectivo radical catión (ecuación 9).

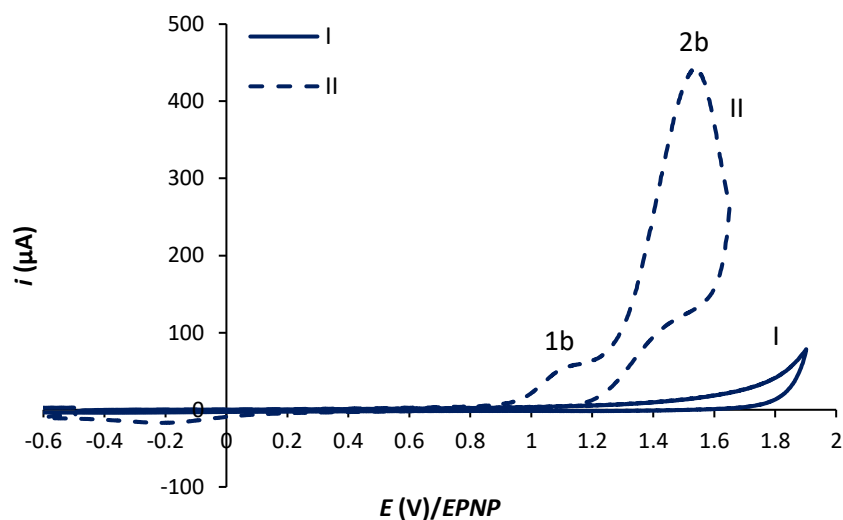
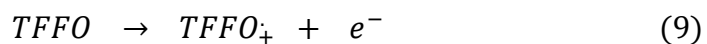


Figura 30. Voltamperogramas cíclicos de: I. 10 mL de TBAP 0.1 molL^{-1} en ACN y II. TFFO 0.027 molL^{-1} . Los barridos se hicieron en sentido anódico y a una $V_b=0.1 \text{ V/s}$ y utilizando el *EPNP* como referencia.

En la figura 31 se comparan las señales de oxidación del TFFO en medio de ACN (curva I) y DCM (curva II), utilizando el mismo electrolito soporte (TBAP) y electrodo (carbono vítreo). La señal de oxidación del TFFO en ACN ocurre a un potencial de $1.54 \text{ V}/\text{EPNP}$, mientras que en DCM dicho pico se observa en $1.73 \text{ V}/\text{EPNP}$, esto quiere decir que es más sencillo oxidar TFFO en ACN que en DCM. Por otro lado, la corriente de pico observada en ACN es mayor que en DCM, tal y como se observó para la oxidación de la TFF. Estas diferencias en los valores de corriente y potencial de las señales en los dos disolventes mencionados, se debe a la reacción que existe entre el ACN y el radical catión formado, que facilita la oxidación del TFFO al electrodo, tal y como ocurre entre este disolvente y el radical catión de la TFF, la reacción propuesta para este proceso se observa en el esquema 15.



En presencia de t-BuOH, como ejemplo de alcohol terciario, en medio de ACN, la corriente de oxidación del TFFO aumenta de 255.4 μA (curva II, figura 32a) a 270.7 μA (Curva III, figura 32a), es decir unos cuantos microamperios. Este aumento pequeño se debe a que el t-BuOH compite con el ACN para reaccionar con el radical catión de TFFO, es decir, que este disolvente reacciona principalmente con el radical catión (esquema 15) impidiendo de esta forma la reacción entre este y el t-BuOH (esquema 16). La reacción del radical catión con el ACN se evidencia al comparar las curvas II de las figuras 32a y 32b, porque se observa que en medio de ACN la corriente es mayor que cuando se utiliza DCM como disolvente.

Por otro lado, cuando el experimento se realizó en DCM, se observa un aumento de 45.7 μA (Curvas II y III, figura 32b), que indica que la presencia del alcohol acelera la reacción electroquímica del TFFO, evidenciando así la reacción química que existe entre el radical catión electrogenerado y el alcohol (esquema 16), otra evidencia de esta reacción es el desplazamiento a valores más pequeños del potencial de oxidación del TFFO, lo cual significa que en presencia del alcohol es más fácil oxidar al TFFO.

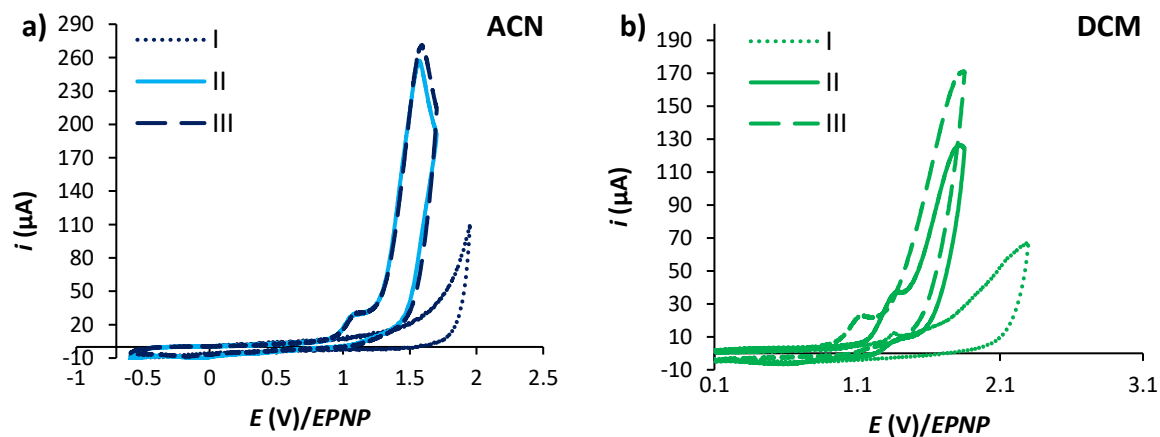
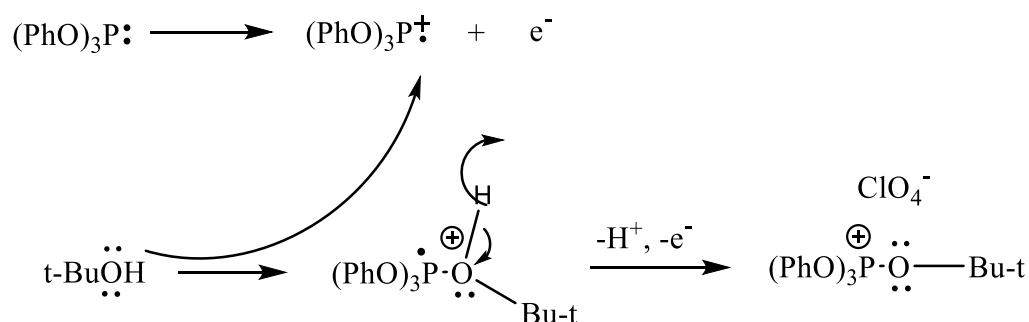
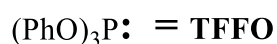


Figura 32. a). Voltamperogramas cíclicos de: I) 10 mL de TBAP 0.1 molL^{-1} + 0.5 mL de t-BuOH en ACN, II) TFFO 3.32 mmolL^{-1} y III) I + 0.5 mL de t-BuOH. **b).** Voltamperogramas cíclicos de: I) 10 mL TBAP 0.1 molL^{-1} + 0.5 mL de t-BuOH en DCM, II) TFFO 3.32 mmolL^{-1} y III) II + 0.5 mL de t-BuOH.

Los barridos se hicieron en sentido anódico y a una $V_b=0.1 \text{ V/s}$ y utilizando el EPNP como referencia.

Para ambos casos se descarta la contribución de una corriente de oxidación del alcohol en estos medios, puesto que a esos potenciales no se observa valores considerables de corriente anódica adicionales a los de la corriente residual o blanco (curva I de las figuras 32a y 32b).



Esquema 16. Reacción entre el t-BuOH y el radical catión de TFFO.

Nuevamente se observa que la presencia de t-BuOH acelera la oxidación del TFFO al electrodo, sin embargo, este comportamiento es más remarcado cuando se utiliza DCM como disolvente, porque este disolvente no compite para reaccionar con el radical catión de TFFO como lo hace el ACN, por tal motivo, se esperarían mejores resultados en las macroelectrólisis realizadas en DCM, ya que en este disolvente no existe una reacción interferente que disminuya el rendimiento de la reacción del radical catión TFFO con el alcohol.

La electrolisis directa del TFFO no sólo es complicada por su alto sobrepotencial de oxidación, también lo es porque el producto de la oxidación del TFFO se adsorbe al electrodo y lo pasiva, es decir, que la interface es menos conductora y, por tanto, menos eficiente en la transferencia electrónica, esto se traduce a corrientes de pico menores o nulas en voltamperogramas sucesivos, tal como lo muestra la figura 33. Se confirmó que este comportamiento se debe a un

proceso de pasivación del electrodo y no de consumo de TFFO, porque después del último barrido mostrado en la figura 33, se pulió el electrodo y se observó una curva igual a la del primer barrido.

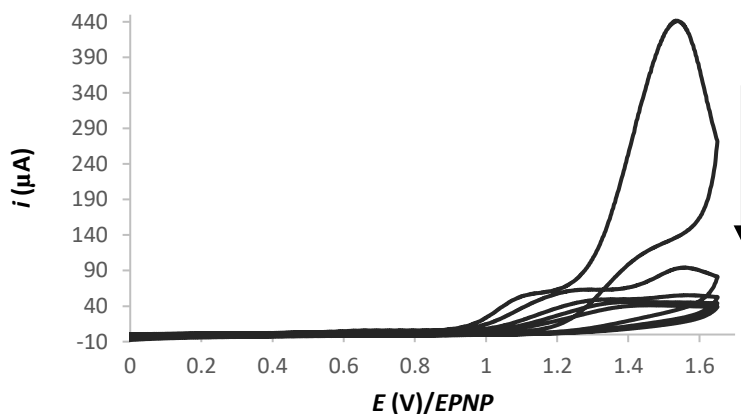


Figura 33. Voltamperogramas cíclicos sucesivos de TFFO 0.027 molL^{-1} en 10 mL de TBAP 0.1 molL^{-1} en ACN. Los barridos se hicieron en sentido anódico y a una $V_b=0.1 \text{ V/s}$, utilizando el EPNP como referencia.

Esta característica de la oxidación del TFFO indica que la manera más adecuada de formar el radical catión del TFFO es mediante una electrólisis indirecta utilizando un mediador redox. Como en el caso de la TFF, se probó la factibilidad de usar al anión bromuro como un mediador redox para la transformación indirecta.

En la figura 34a, se observan las dos señales, 1c y 2c de la curva I, correspondientes a la oxidación de bromuro a tribromuro y de tribromuro a bromo, respectivamente (esquema 14), características de este sistema redox. Cuando a este sistema se agregan $20 \mu\text{L}$ de TFFO (curva II), se observa que la corriente de las señales 1c y 2c aumenta dramáticamente y que aparece una pequeña señal en 1.7 V/EPNP (3c). Este aumento de corriente observado en las señales 1c y 2c es típico de la mediación redox, puesto que, en este caso, el Br_3^- electrogenerado al electrodo se transforma nuevamente en Br^- al oxidar el TFFO presente en disolución a su respectivo radical catión. Sin embargo, el desplazamiento de potencial

observado en las señales y la aparición de un nuevo pico en 3c, podrían indicar otro tipo de interacción entre el bromuro y el TFFO y no una de naturaleza redox.

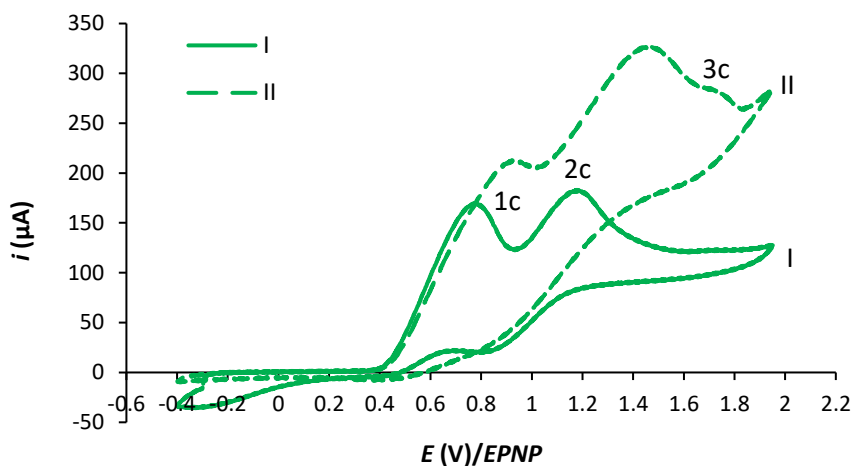


Figura 34a. Voltamperogramas cíclicos en TBAP 0.1 molL^{-1} en DCM de: I). BTEA 19.7 mmolL^{-1} y II). I + 0.076 mmol de TFFO.

Existen evidencias de la formación complejos entre compuestos de trialquilfosforo con Br_2 ^[10-12], estas especies químicas a las que en adelante se llamarán aductos, son las que se pueden estar formando. Para tratar de confirmar la posible formación del aducto $(\text{PhO})_3\text{PBr}_2$ se realizó un experimento donde a un exceso de TFFO se agregó la menor cantidad posible de BTEA (figura 34b) y se observó casi lo mismo que en la figura 35a, es decir, el aumento de la corriente de pico de las señales 1c y 2c, y un desplazamiento de su potencial. Por lo que nuevamente podría pensarse que el Br^- actúa como mediador en la oxidación indirecta del TFFO. Sin embargo, aún no puede descartarse la formación de un aducto, por lo que se realizó un tercer experimento donde se hizo una valoración de TFFO con BTEA.

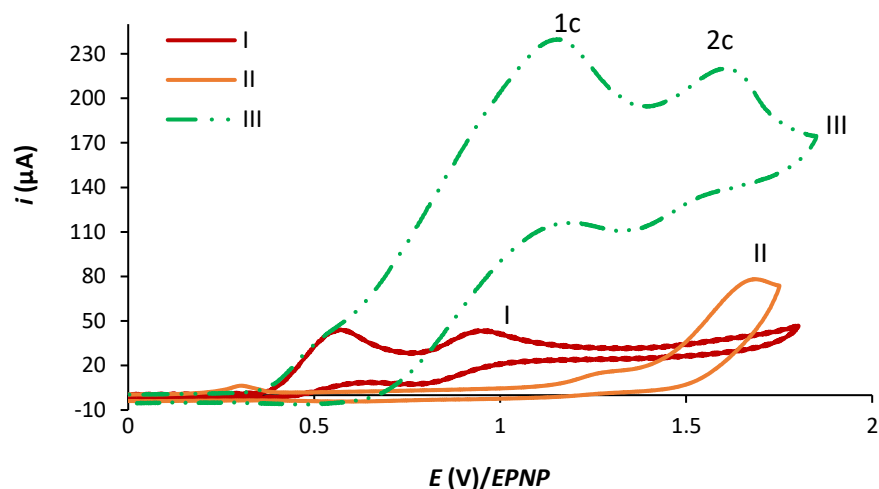
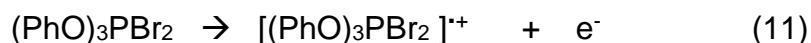


Figura 34b. Formación del aducto $(\text{PhO})_3\text{PBr}_2$ en 10 mL TBAP 0.1 molL^{-1} DCM: I. BTEA 2.09 mmolL^{-1} , II. 35 mg (0.113 mmol) TFFO, III. II + 4.4 mg (0.021 mmol) BTEA. Los barridos se hicieron en sentido anódico y a una $V_b=0.1 \text{ V/s}$ utilizando el *EPNP* como referencia.



Se realizó la valoración de $1000 \mu\text{L}$ de TFFO 0.05 molL^{-1} haciendo adiciones de $200 \mu\text{L}$ de BTEA 0.05 molL^{-1} , cuyo avance se muestra en la figura 35. Al inicio de la valoración se observa únicamente la señal correspondiente a la oxidación del TFFO (curva I). Cuando se agregaron $200 \mu\text{L}$ de BTEA 0.05 M (curva II) se observa que disminuye en gran medida la corriente del TFFO y aparece una nueva señal en 1.05 V/EPNP . Dado que este valor de potencial es muy cercano al de la oxidación del complejo tribromuro (Br_3^-) a bromo (Br_2) (Segundo pico de la curva 1a), probablemente la corriente de pico que se observa en 1.05 V/EPNP corresponde a la combinación de este proceso de oxidación y a la oxidación de una nueva especie (ecuación 11) que podría ser el aducto $(\text{PhO})_3\text{PBr}_2$. Este se forma cuando el TFFO reacciona con el Br_3^- electrogenerado anteriormente liberando Br^- .

Cuando se adicionó más BTEA (curva III), se observa que el pico en 1.05 V/EPNP se mantiene y aparece un nuevo pico, muy pequeño, en 0.9 V/EPNP , que corresponde a la oxidación del pequeño exceso de Br^- a Br_3^- y a la oxidación del

compuesto bromado de TFFO (ecuación 11). También se observa un pequeño pico de oxidación en 1.7 V/*EPNP* que corresponde al TFFO que aún no ha reaccionado.

Al final de la valoración (curva IV), se observan principalmente dos picos, el que ya se conoce en 1.05 V/*EPNP* (2b) y otro en 0.75 V/*EPNP* (1b), que corresponde a la oxidación del exceso de Br⁻ a Br₃⁻. Por otro lado, ya no se observa una corriente correspondiente al TFFO, lo que implica que este compuesto probablemente ya no se encuentra en estado libre, sino formando un complejo con Br₂ que libera Br⁻ (esquema 17).

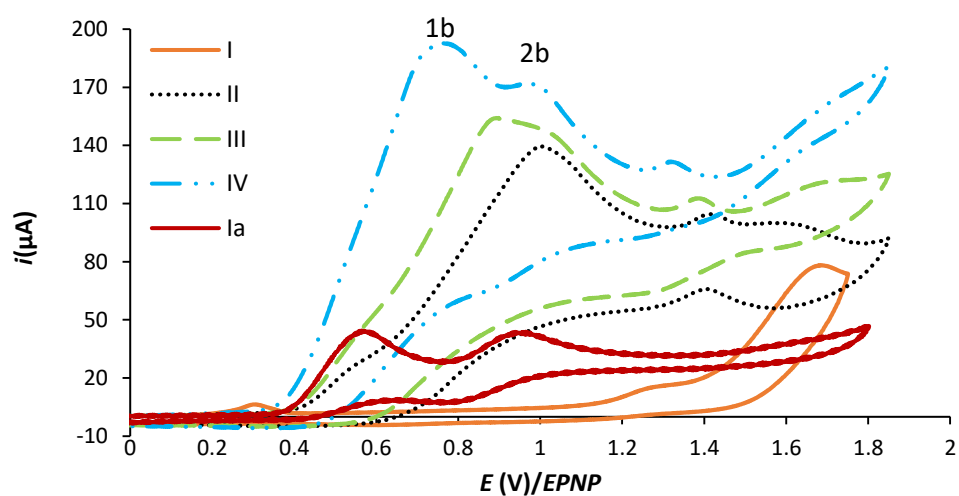
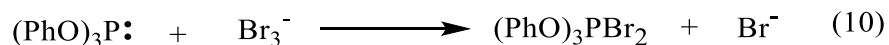
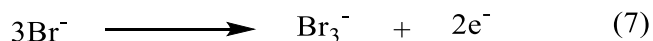


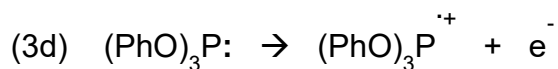
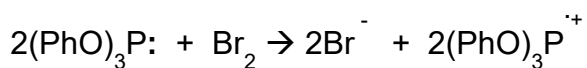
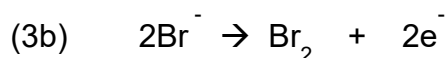
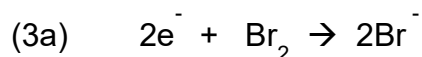
Figura 35. Valoración de 1000 µL de TFFO 0.05 molL⁻¹ con BTEA 0.05 molL⁻¹ en 10 mL de TBAP 0.1 molL⁻¹ en DCM; I. 1000 µL TFFO 0.05 molL⁻¹, II. I + 200 µL BTEA 0.05 molL⁻¹, III. I + 400 µL BTEA 0.05 molL⁻¹, IV. I + 1000 µL BTEA 0.05 molL⁻¹, Ia. BTEA 2.09 mmolL⁻¹. Los barridos se hicieron en sentido anódico y a una Vb=0.1 V/s y utilizando el *EPNP* como referencia.



Esquema 17. Reacciones para la posible formación del compuesto de bromo y TFFO.

Los resultados hasta aquí presentados no son una evidencia contundente de la formación del aducto $(\text{PhO})_3\text{PBr}_2$, por esta razón se realizó un tercer experimento donde utilizó bromo molecular.

Se adicionaron 20 μL de una disolución 1:4, $\text{Br}_2:\text{DCM}$ a la celda electrolítica con 10 mL TBAP 0.1 M, se trazó la respectiva curva i/E y se obtuvo la curva II de la figura 36, que corresponde al sistema cuasireversible Br_2/Br^- (pico 3a, reducción y pico 3b, oxidación, esquema 18). Posteriormente se adicionaron 20 μL de TFFO, y se observa en la curva i/E (curva III) que la señal de reducción de Br_2 (pico 3a) desaparece y aparecen dos nuevas señales de oxidación, una en 1.15 V/ $EPNP$ y la otra en 1.65 V/ $EPNP$, 3c y 3d, respectivamente (figura 36, curva III). Este comportamiento en las señales se atribuye a la oxidación indirecta del TFFO por el Br_2 , ya que el bromo presente en disolución es reducido en una reacción óxido-reducción homogénea para formar bromuro y el respectivo radical catión. Esta formación de bromuro es lo que ocasiona que el pico 3c en 1.3 V/ $EPNP$ sea más grande, además, cuando el sentido del barrido de potencial es anódico todo el bromo electrogenerado al electrodo es transformado nuevamente en bromuro por la presencia del TFFO en disolución. Por otro lado, la señal 3d corresponde a la oxidación de un pequeño exceso de TFFO.



Esquema 18. Reacciones químicas y electroquímicas del experimento de Br_2 con TFFO.

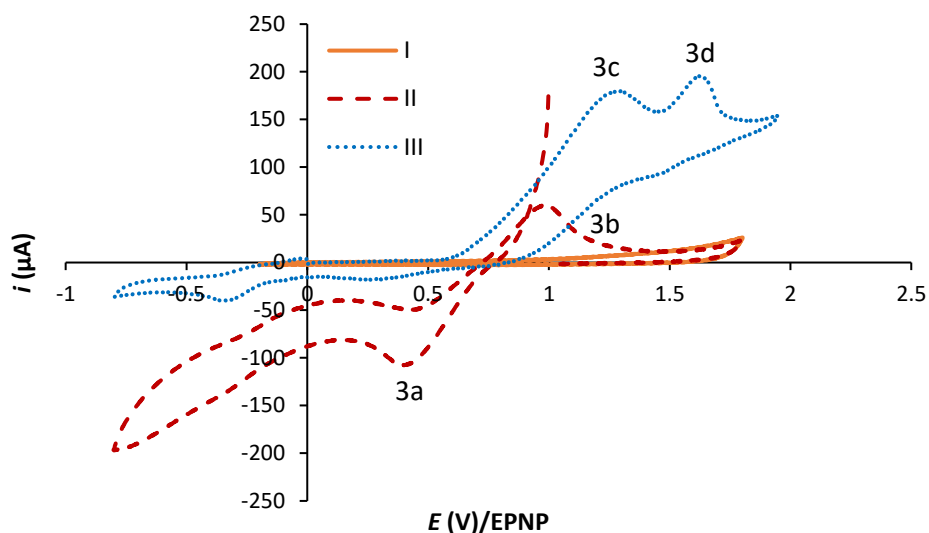


Figura 36. Formación del aducto $(\text{PhO})_3\text{PBr}_2$ en DCM: I. TBAP 0.1molL^{-1} , II. I + $20\ \mu\text{L}$ de disolución 1:4, Br_2 :DCM, III. II + $20\ \mu\text{L}$ de TFFO. Los barridos se hicieron en sentido catódico para el estudio de Br_2 y en anódico después de agregar TFFO, ambos barridos se hicieron a una $V_b=0.1\ \text{V/s}$ y utilizando el EPNP como referencia.

Hasta aquí, los experimentos realizados indican que el Br^- actúa como mediador redox en la oxidación indirecta del TFFO, es decir, que este sistema mediador/sustrato podría ser útil para la desoxigenación de alcoholes. Sin embargo, debe determinarse si la oxidación indirecta con este sistema mediador/sustrato impide la pasivación del electrodo de trabajo.

Para determinar la utilidad en electrosíntesis del sistema BTEA/TFFO, se realizaron barridos sucesivos de una disolución de TFFO que contenía bromuros (BTEA), cuyos resultados se muestran en la figura 37, donde se puede observar que nuevamente ocurre la pasivación del electrodo, aunque más lenta, sin embargo, no se evita dicho fenómeno. Esto ya es un indicio de que este sistema no será muy útil en la electrosíntesis.

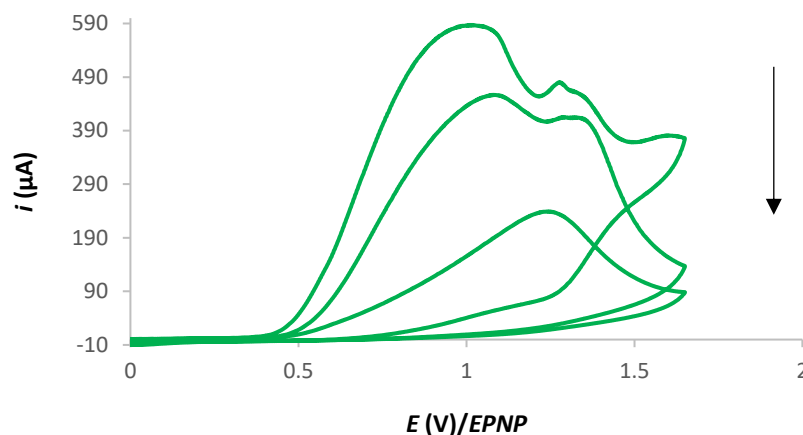


Figura 37. Voltamperogramas cíclicos sucesivos de 35 mg de TFFO + 4 mg BTEA en 10 mL TBAP 0.1 molL⁻¹ en DCM. Los barridos se hicieron en sentido anódico y a una $V_b=0.1$ V/s y utilizando el *EPNP* como referencia.

La prueba irrefutable de la pasivación del electrodo, y por tanto de la inutilidad del sistema BTEA/TFFO para hacer electrosíntesis, fue que se realizaron macroelectrólisis con este sistema mediador/sustrato y no fue posible detectar ningún producto orgánico después de la electrólisis y tampoco se consumió el TFFO. Esto podría explicar por qué Ohmori y colaboradores obtuvieron rendimientos muy pobres ($\leq 20\%$) en las desoxigenaciones que hicieron utilizando TFFO [6, 7], aun cuando usaron una corriente de 100 mA (relativamente alta).

5.2 Electrosíntesis de derivados desoxigenados a partir de alcoholes de productos naturales

5.2.1 Desoxigenación electroquímica de colesterol como electrólisis de prueba

Se realizaron electrólisis apareadas lineales de colesterol **8** en distintas condiciones, la figura 38 muestra la reacción general y los principales productos generados vía electrólisis, estos fueron el bromuro de colesterilo **12**, la sal de fosfonio de colesterol **13** y la colesterona **14**. Los compuestos obtenidos se identificaron mediante las técnicas de caracterización convencionales.

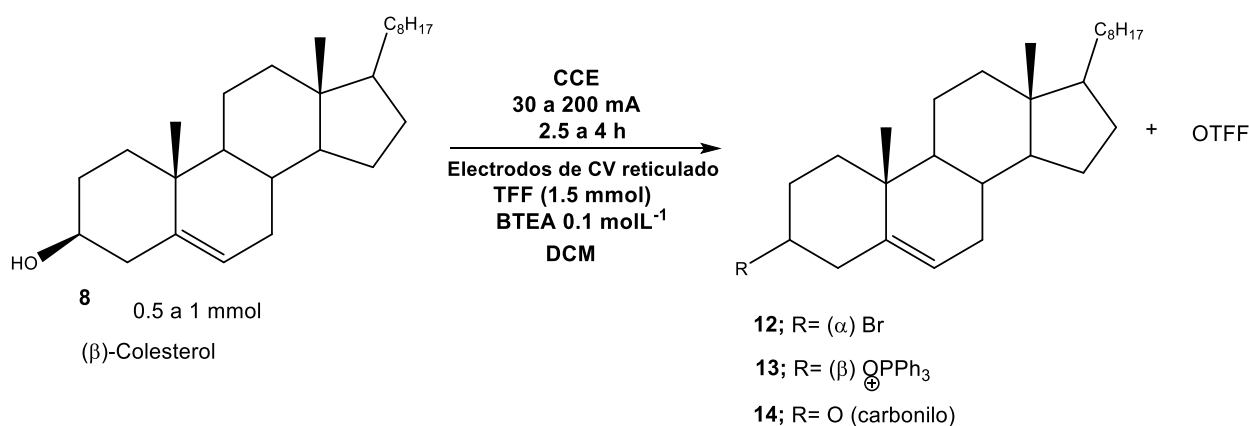


Figura 38. Reacción general de la electrólisis apareada del colesterol.

Durante el transcurso de cada reacción, el proceso de transformación se siguió mediante CCF utilizando un sistema de elución de 80:20; hexano:AcOEt y revelando con una lámpara UV y posteriormente con $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$. Se observó la desaparición paulatina de la mancha correspondiente al colesterol ($\text{RF}=0.24$), al mismo tiempo que se formaban tres manchas. Dos de ellas correspondientes a compuestos menos polares que el colesterol; la menos polar ($\text{RF}=0.91$) pertenece a **12** y la que tiene un $\text{RF}=0.5$ corresponde a **14**. Por otro lado, la tercera mancha, más polar que colesterol, corresponde a **13** ($\text{RF}=0.15$), la sal de fosfonio del

colesterol. El fin de la reacción lo indica una coloración amarilla tenue en la disolución, que significa que ya hay un pequeño exceso de Br₂ en la misma.

Se variaron condiciones electroquímicas de reacción (electrodos, corriente constante aplicada) para determinar los efectos en el sistema de reacción y en los productos obtenidos, los resultados se muestran en la tabla 4.

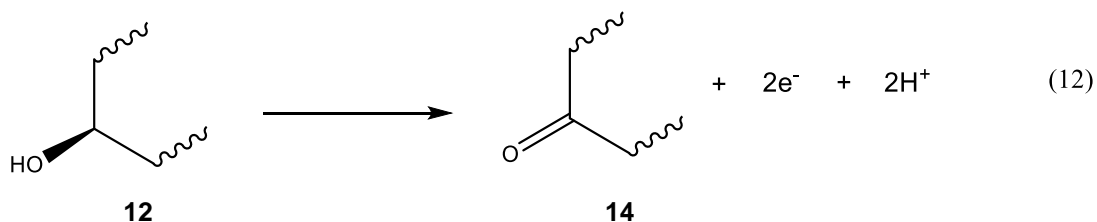
Exp.	Corriente (mA)	Ánodo/cátodo	Tiempo de reacción	Rendimiento (%) de 12	Rendimiento (%) de 13	Rendimiento (%) de 14
1	30	CVr/CVr	4h, 15 min	52.67	14.47	No observado
2	50	CVr/CVr	2 h, 17 min.	67.26	17.48	No observado
3	70	CVr/CVr	3 h, 16 min.	72.91	11.30	No Aislado
4	100	CVr/CVr	2h, 34 min.	74.23	9.64	0.61
5*	50	CVr/CVr	N/A	No observado	No observado	No observado
6	50	CVr/Cu	1h, 51 min.	89.40	No observado	No observado
7**	50	CVr/Ag	2h, 50 min.	61.15	-	-
8	50	CVr/ Bronce-plomado	5h	27.39	No observado	No observado
9	200	CVr/CVr	1h, 38 min.	80.21	8.55	0.83

Tabla 4. Resultados de las diferentes condiciones de electrólisis. * El experimento 5 consistió en generar Br₂ en cantidad estequiométrica y posteriormente se adicionó el colesterol y la TFF. ** Se obtuvo una mezcla compleja de productos, de los cuales sólo pudo aislarse **12**.

Cuando se utilizaron electrodos de carbono vítreo reticulado como ánodo y cátodo, se hicieron electrólisis en valores diferentes de corriente constante aplicada (experimentos 1 al 4). Esto permitió observar que el rendimiento de **12** aumenta con el valor de corriente aplicada, lo que puede indicar que este producto se forma vía intermediarios generados electroquímicamente, tal y como se propone en la figura 39 (se simplificó la estructura del colesterol por practicidad). Es decir, que el

bromuro, cuya fuente es el electrolito soporte BTEA, se oxida al electrodo para generar Br_3^- que oxida a la TFF al respectivo radical catión para regenerar Br^- . El radical catión de la TFF reacciona con el grupo OH del colesterol para formar el intermediario **8A**, que después se oxida al electrodo y pierde un protón para formar el intermediario **13** (la sal de fosfonio del colesterol). Posteriormente, el bromuro presente reacciona con el catión fosfonio vía un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ para generar el compuesto **12** (figura 39). El aumento en el rendimiento de **12** con la corriente aplicada, se debe a que a mayores corrientes se genera con mayor facilidad la sal de fosfonio **13** (experimentos 1 a 3). Sin embargo, cuando las corrientes aumentan, también aumenta la velocidad con la que migran al cátodo los cationes y esto ocasiona que la sal de fosfonio esté menos tiempo en el seno de la disolución donde puede transformarse a **12**. Por tal motivo se obtiene más sal de fosfonio a 50 mA que a 30 mA.

Cuando la corriente aplicada es aún mayor, comienza a ocurrir la oxidación directa del colesterol a colesteroa **14** (ecuación 12), por tal motivo a 100 y 200 mA se observa un menor rendimiento para la sal de fosfonio y un mayor rendimiento para **14**. A estos valores de corriente la electrólisis es menos selectiva, ya que aumenta el rendimiento de compuestos no deseados. Por otro lado, también existe la posibilidad de la oxidación indirecta del OH por el Br_3^- para generar el derivado **14**.^[13] Sin embargo, pese a la cantidad de Br_3^- generada, no se observa un rendimiento de formación de **14** más allá del 0.8%, indicando así que la reacción entre el Br_2 y la TFF es más rápida que la mostrada en la ecuación 12 y también que la bromación del doble enlace del colesterol.



Oxidación directa del colesterol. Se minimizó la estructura por practicidad.

De este modo, el valor de corriente más adecuado para la obtención del bromuro de colesterilo con la mayor selectividad utilizando electrodos de CVr es 50 mA, ya que a este valor de corriente sólo se obtienen el bromuro de colesterilo y la sal de fosfonio. Por otro lado, el valor de corriente más adecuado para obtener el mayor rendimiento de **12** utilizando los mismos electrodos (CVr) es 70 mA.

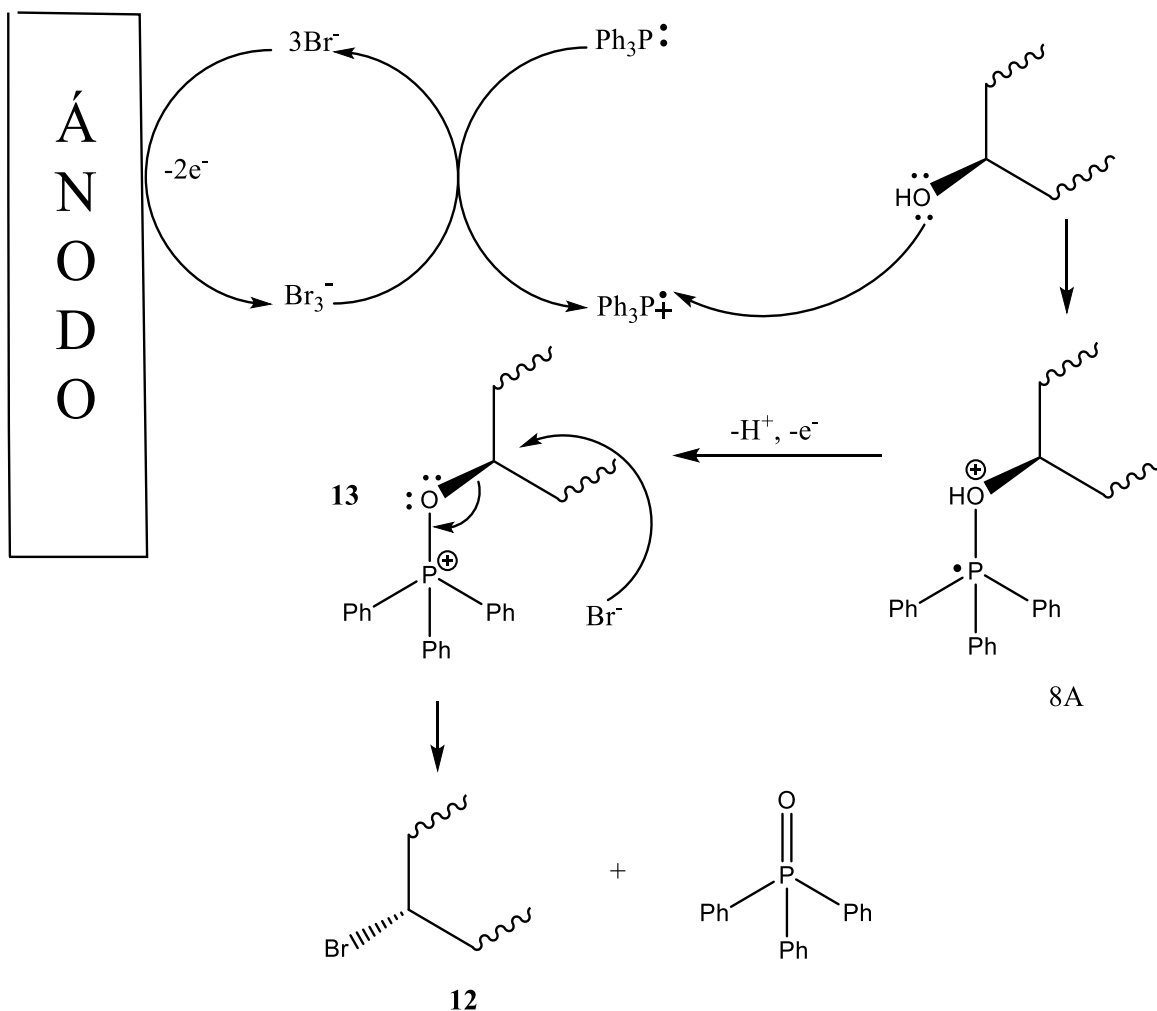


Figura 39. Mecanismo de reacción propuesto para la bromación del colesterol.

En el experimento 5 (tabla 4) se produjo electroquímicamente la cantidad estequiométrica de Br_3^- para reaccionar con la TFF. Después de generar esta cantidad de tribromuro, se apagó el potencióstato y se adicionó la TFF y el colesterol

y el sistema se dejó en agitación 3 horas. Después de este tiempo no se observó la formación de ninguno de los productos generados electroquímicamente, indicando de esta forma que es necesaria la corriente eléctrica para que esta reacción ocurra y que probablemente se lleva a cabo mediante el mecanismo descrito en la figura 39.

Existe literatura que señala que la formación de bromuros de alquilo a partir de alcoholes ocurre vía química mediante un aducto de bromo y TFF de estequiometría 1:1^[14,15], sin embargo, el mecanismo de reacción no es muy claro. Lo que probablemente esté haciendo la corriente eléctrica es promover que la formación de productos tome una ruta electroquímica-química, donde se generan intermediarios diferentes a los generados en síntesis tradicional y por esta razón los productos formados responden a las variaciones de corriente eléctrica. Esto es una ventaja respecto a la síntesis tradicional, porque el Br_3^- se genera *in situ* y se utiliza lo necesario, así se disminuyen riesgos de accidentes porque el bromo es muy tóxico, además de que se tiene un mejor control de los productos obtenidos en la síntesis.

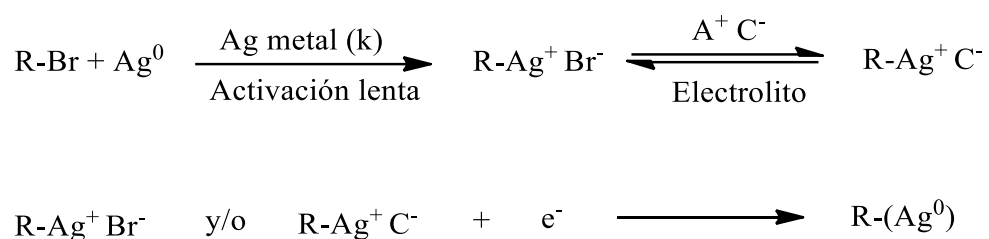
Ohmori y colaboradores señalan en sus trabajos de 1994 y 1999, que un intermediario en la desoxigenación de alcoholes es el bromuro de alquilo, el cual se reduce en el cátodo al correspondiente alcano.^[16, 17] Sin embargo, en las condiciones utilizadas en este trabajo solo se obtuvo el bromuro de alquilo en muy buenos rendimientos, debido a que, en el sistema de reacción utilizado, el potencial del cátodo no es suficiente para la reducción de **12** al correspondiente alcano. Aún cuando se utilizó una corriente de 200 mA (experimento 9). A este valor de corriente comenzaron a observarse burbujas en la interfase del electrodo, indicando así que se estaban reduciendo protones del medio, es decir, que este proceso ocurría antes que la reducción del bromuro. Por tal motivo, se utilizaron cátodos de diferentes materiales.

Ikeda S.^[18, 19] y colaboradores lograron reducir un bromuro de alquilo cíclico, utilizando un cátodo de plomo, sin embargo, una gran desventaja de esta metodología es la formación de sales de Pb^{2+} y de especies organoplomadas en

disolución, ya que estos compuestos son sumamente tóxicos ^[18, 19], debido a esto se descartó la opción de un cátodo de Pb. Por su parte, Waldvogel y colaboradores ^[19] lograron reducir bromuros a los respectivos alcanos mediante electrólisis a corriente controlada en una celda dividida utilizando cátodos de estos materiales. ^[19] Por tal motivo se utilizaron electrodos de cobre y de bronce plomado (Pb=9%) como cátodos. Por otro lado, existen trabajos que señalan que es posible la reducción (con buenos rendimientos) de bromuros de alquilo y de arilo a los respectivos compuestos C-H, utilizando un cátodo de plata (Ag) en una celda dividida, mediante una electrólisis a potencial controlado ^[20, 21, 22]. Gracias a estos trabajos fue que se utilizó el electrodo de Ag. Sin embargo, una desventaja de esta metodología es la posible formación de especies orgánicas de plata. ^[22]

Como puede observarse en los experimentos 6 al 8 de la tabla 4, aun cuando se utilizaron cátodos de los metales antes mencionados, no se obtuvo el alcano en ninguno de los casos. Sin embargo, se observa que cuando se utiliza un cátodo de cobre (experimento 6), el rendimiento de **12** aumenta considerablemente y, además, ni durante, ni al final de la reacción se observan **13** y **14**. Esto tiene que ver con la naturaleza del electrodo, ya que el cobre tiene un sobrepotencial mucho menor para todos los procesos que pueden ocurrir en el cátodo (la reducción de: protones del medio, DCM y del catión de tetraalquilamonio), en comparación con el electrodo de carbono vítreo ^[23]. Lo que implica que, durante la electrólisis apareada, el cátodo de cobre se encuentra a un menor potencial que el cátodo de CVr. Esto permite que probablemente la sal de fosfonio **13** no migre tan rápidamente al cátodo y permanezca más tiempo en el seno de la disolución o no tan cerca de la interfase del electrodo para una sustitución más eficiente del grupo fosfonio por Br⁻ (último paso en el mecanismo de la figura 39). Esta explicación también es válida para el electrodo bronce plomado, aun cuando el sobrepotencial para la evolución de hidrógeno es mayor que el del cobre, sigue siendo menor que el del electrodo de CVr.

Por otra parte, cuando se utilizó un cátodo de plata (experimento 7) se obtuvo una mezcla muy compleja de productos, de los que sólo pudo aislarse **12**, muy probablemente las otras manchas que se observaron en CCF corresponden a las especies orgánicas de plata que se pueden formar, tal y como lo muestra el esquema 19.



Esquema 19. Formación de los compuestos orgánicos de plata a partir de haluros de alquilo [22].

A manera de resumen puede decirse que, en una electrólisis de colesterol realizada a corriente constante con electrodos de CVr y utilizando los reactivos establecidos en este trabajo (figura 38), se obtiene mayoritariamente el bromuro de colesterilo (**12**) con rendimientos entre 50 y 80%. También se obtuvieron otros dos productos, que fueron minoritarios, la sal de fosfonio del colesterol (**13**) y la colesterona (**14**). Cabe mencionar que en estas condiciones no se obtuvo el producto deseado (derivado desoxigenado), aun cuando se realizó una electrólisis a 200 mA. Por otro lado, se logró una mayor selectividad (sólo se obtuvo **12**) y un muy buen rendimiento (90%) con un menor gasto de energía (electrólisis a 50 mA), cuando se utilizó un cátodo de cobre. Esto gracias al bajo sobrepotencial de los procesos electroquímicos de reducción en este electrodo que permiten una mejor sustitución del grupo fosfonio de **13** por Br⁻.

5.2.1.1 Caracterización de los productos de reacción obtenidos de la electrólisis apareada lineal de colesterol

La caracterización de los compuestos se realizó utilizando las técnicas analíticas convencionales para este fin, es decir, espectroscopias de IR, RMN de protón y carbono-13 y espectrometría de masas.

En lo que respecta al colesterol (**8**), para la caracterización se compararon los espectros de protón y carbono-13 reportados en una biblioteca de espectros [24] con los obtenidos experimentalmente (ANEXO 9.1, pp.102-103) y coincidieron perfectamente.

Colesterol (**8**): Sólido cristalino blanco en forma de agujas con punto de fusión de 138-139 °C. *RMN-¹H* (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.35 (dt, *J* = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 3.52 (ttd, *J* = 11.0, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 2.37 – 2.17 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.875 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.855 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 140.77, 121.71, 71.81, 56.78, 56.17, 50.15, 42.33, 39.80, 39.53, 37.27, 36.52, 36.20, 35.79, 31.92, 31.69, 28.24, 28.02, 24.30, 23.84, 22.82, 22.56, 21.10, 19.40, 18.73, 11.87.

En el espectro de RMN-H, los singuletes que integran para 3 hidrógenos, que se observan en 1.01 ppm y 0.68 ppm, corresponden a los metilos unidos a carbonos cuaternarios presentes en el esqueleto de colesterol. En 0.855 y 0.875 ppm se observan dos dobletes que integran para 3 que corresponden a los metilos terminales de la cadena hidrocarbonada unida al anillo de pentano. En 0.91 ppm hay un doblete que integra para 3 hidrógenos, que corresponde al metilo con un CH vecino de la cadena hidrocarbonada unida al anillo de pentano del colesterol. También se observa un multiplete en 5.35 ppm que integra para 1 protón y corresponde al CH del doble enlace en el colesterol.

En 3.523 ppm se observa un multiplete que integra para 1 hidrógeno, este corresponde al CH al que está unido el grupo OH del colesterol. La señal se

desdobra porque el hidrógeno se encuentra en la posición axial del anillo (conformación más estable), al estar en esta posición, este hidrógeno se acopla con los 2 hidrógenos axiales y los dos ecuatoriales vecinos, con constantes de acoplamiento de 11-12 Hz y 4-5 Hz, respectivamente, y también con 1 hidrógeno en posición axial que está a 4 enlaces de distancia (interacción 1,3-diaxial), con una constante de acoplamiento de 1-3 Hz. Esto normalmente resultaría en un triplete, tripleteado, dobleteado, sin embargo, en el equipo usado de 300 MHz se observa un multiplete que muestra vestigios de la multiplicidad antes mencionada, pero no de una forma completamente clara. Cabe mencionar que esta señal es de suma importancia, ya que es la que evidencia la transformación de este compuesto, puesto que es la única parte de la molécula que cambia.

En lo que respecta a la RMN-¹³C, se observan las señales de los 27 carbonos que constituyen el esqueleto del colesterol (se comparó con el espectro experimental de colesterol de la biblioteca SDBS [24]), entre los que destaca el carbono base de oxígeno que aparece en 71.81 ppm, porque su desaparición sería la evidencia más importante de una reacción de sustitución.

Bromuro de colesterilo (**12**): Polvo blanco cristalino con punto de fusión de 76-82°C. RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.360 (dt, *J* = 5.5, 1.9 Hz, 1H), 3.925 (tt, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 1H), 2.847 – 2.661 (m, 1H), 2.579 (ddd, *J* = 13.5, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 1.036 (s, 3H), 0.911 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.875 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.855 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.672 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 141.56, 122.34, 56.69, 56.14, 52.64, 50.17, 44.29, 42.32, 40.34, 39.69, 39.52, 36.40, 36.19, 35.79, 34.36, 31.82, 31.73, 28.22, 28.03, 24.28, 23.84, 22.83, 22.57, 20.91, 19.26, 18.73, 11.86.

EM (70eV):m/z (%); 450(26), 448(25), 435(10), 433(11), 404(3), 371(5), 369(10), 353 (3), 337(9), 335(10), 293(12), 295(13), 275 (15).

Como se puede observar en la lista de señales de RMN mostrada arriba y en los espectros del ANEXO 9.2, pp. 104-105, las señales de protones saturados (2.8-0.68 ppm) permanecen igual que en el espectro del colesterol antes analizado, por lo que el análisis antes hecho es el mismo para este compuesto. Por otro lado, la señal de 5.36 ppm, que corresponde al protón del CH del doble enlace, tampoco se modifica, lo que quiere decir que el bromo generado en la reacción electroquímica no reacciona con el doble enlace, seguramente porque la reacción con la TFF es más rápida. Esto permite usar esta metodología en productos naturales que además del grupo OH tengan un doble enlace, ya que este grupo funcional es estable en las condiciones de síntesis establecidas en este trabajo.

Como ya se mencionó antes, la única señal que cambia es el multiplete que se observaba en 3.52 ppm, y ahora se observa en 3.925 ppm, este cambio en el desplazamiento químico se debe a que en este compuesto hay un bromo en la posición donde antes estaba el grupo OH. El bromo, al ser más electronegativo que el oxígeno, tiene un efecto de desprotección mayor y por esta razón el protón correspondiente aparece a mayores ppm.^[25] Otro cambio importante en esta señal es su desdoblamiento, ya que en el colesterol se observa una multiplicidad de ttd, mientras que en el bromuro de colesterilo se observa un triplete tripleteado. Esto tiene que ver con el cambio en la posición del protón, en el colesterol, el hidrógeno se encuentra en una posición axial, y como ya se mencionó antes, en esta posición el protón interactúa con: 2 protones axiales y 2 ecuatoriales a 3 enlaces de distancia y con constantes de acoplamiento diferentes, y además con 1 protón axial a 4 enlaces de distancia (interacción 1,3-diaxial). Mientras que en el bromuro de colesterilo la multiplicidad indica que este hidrógeno sólo interactúa con 2 hidrógenos axiales y 2 ecuatoriales a 3 enlaces de distancia y con constantes de acoplamiento de 11-12 Hz y 4-5 Hz, respectivamente. Este hecho es un indicativo de que este protón se encuentra en una posición ecuatorial, porque ya no existe la interacción 1,3-diaxial a 4 enlaces de distancia y a su vez evidencia la inversión en la configuración de este centro quiral y, por tanto, el mecanismo S_N2 por el que ocurre esta transformación se confirma.

Por otro lado, en el espectro de carbono-13, nuevamente se observan los 27 carbonos que constituyen al bromuro de colesterilo, y el único cambio observable es la desaparición de la señal alrededor de 71 ppm y la aparición de una señal en 52.64 ppm, que corresponde al carbono unido al Br.

En el espectro de masas (ANEXO 9.2, p.106) se observa un pico que corresponde al ion molecular con m/z de 448, congruente con la fórmula del bromuro de colesterilo ($C_{27}H_{45}Br$). Además, se observa el pico isotópico característico de bromo en m/z de 450, a partir de esta relación se presenta la pérdida del fragmento $[CH_3]$ que genera un pico con m/z de 433 (tiene el pico isotópico del Br, por tanto, este fragmento tiene Br). Posteriormente la pérdida del fragmento $[CH_3CH_2]$ genera el pico con m/z de 404, el pico con m/z de 389 se debe a la pérdida de un metilo del fragmento de m/z anterior (404). El pico observado en m/z de 369 corresponde a la pérdida del bromo del ion molecular, el fragmento de m/z de 353 se obtiene cuando se pierde HBr del fragmento con m/z de 433.

Los hidrocarburos saturados tienen un patrón de fragmentación característico, que en el espectro de masas se observa como un conjunto de picos. Estas fragmentaciones son de tres tipos, las de masa mayor son fragmentos que se expresan con la fórmula general C_nH_{2n+1} , estas vienen acompañadas siempre de las fragmentaciones con fórmula general C_nH_{2n} y C_nH_{2n-1} , por lo tanto, en los hidrocarburos saturados de alta masa molar, existen picos cuya relación m/z tienen diferencias de $14n+1$, $14n$ ó $14n-1$.^[25] Los picos observados en m/z de 335 y 293, corresponden a la pérdida de fragmentos del tipo C_nH_{2n} , con un valor de n de 7 y 10 respectivamente. Sin embargo, el pico en 293 también puede corresponder a la pérdida de un fragmento de 42 unidades de masa ($n=3$) del pico observado en 335. Cabe mencionar que en los picos antes descritos se observa la isotopía característica del bromo, esto es un indicio de que los fragmentos perdidos sólo están constituidos de carbono e hidrógeno.

Sal de fosfonio de colesterol (**13**): Polvo blanco que tiene un punto de fusión igual a 168-170°C. *RMN-¹H* (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.86 – 7.77 (m, 7H), 7.55 – 7.39 (m, 8H), 5.29 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.23 (ttt, *J* = 11.4, 6.3 Hz, 3.2 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 4H), 0.66 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 139.58, 133.45, 133.38, 131.92, 131.69, 131.56, 128.49, 128.30, 122.83, 76.20, 56.66, 56.12, 49.96, 42.30, 40.62, 40.56, 39.70, 39.52, 36.97, 36.41, 36.18, 35.78, 31.86, 31.82, 30.92, 30.32, 30.27, 28.21, 28.01, 24.26, 23.82, 22.81, 22.56, 21.01, 19.31, 18.71.

RMN-³¹P-{H} (120 MHz, cloroformo-*d*) δ 29.85 (s, 1P). Se realizó una comparación entre el espectro de fósforo de la sal de fosfonio y el óxido de TFF para comprobar la identidad de esta sal, a continuación, se muestra lo obtenido en el espectro del óxido de TFF: *RMN-³¹P-{H}* (120 MHz, cloroformo-*d*) δ 29.02 (s, 1P).

En el espectro de protón se observan las mismas señales que en el espectro de colesterol y bromuro de colesterilo en la región de 0.66-2.8 ppm, así como la misma señal e integración en 5.29 ppm. Por otro lado, aparecen señales en la región de 7.3-7.9 ppm, que corresponden a los protones aromáticos del catión trifenilfosfonio. El multiplete en 4.23 ppm está más desplazado que en el colesterol (3.52 ppm), porque en la sal de fosfonio hay un mayor efecto de desprotección ya que el oxígeno atrae más la densidad electrónica hacia él, debido a que está unido a un átomo de fósforo cargado positivamente.

En el espectro de carbono-13, se observan los 27 carbonos que constituyen el esqueleto de colestano, sin embargo, el carbono (CH) unido al oxígeno del catión fosfonio se desplaza a 76 ppm por el efecto de desprotección que causa este catión, además de que dicha señal se ve dobleteada porque el carbono se acopla a 2 enlaces de distancia con el fósforo con una constante de acoplamiento de 6.32 Hz, ya que tienen el mismo espín nuclear (1/2). [25, 26, 27, 28] En lo que respecta a la región de los carbonos sp², se observan 4 tipos de carbono, sin embargo, es posible que la geometría de la molécula ocasione que no se observe una señal para cada tipo

de carbono. La geometría hace que dos de los tres carbonos que forman un conjunto de tipos de carbono sean iguales y el otro no. Por esta razón se observan dos señales para los carbonos *orto* y dos señales para los *para*, sin embargo, esto no afecta al carbono *ipso*, ni al *meta*, porque sólo se observa una señal. El carbono *ipso* se observa como un doblete, cuyo centro se encuentra en 132.43 ppm, por el acoplamiento con el fósforo con una constante de 132.57 Hz ($^1J^{13C-31P}$). Por su parte, el carbono *orto* muestra dos señales entre 131.84 ppm y 132.1 ppm, pero que aparecen muy juntas, de hecho, en el espectro podría confundirse con un triplete, sin embargo, son dos dobletes que están muy cerca, estos corresponden a los 6 carbonos *orto* que se acoplan con el fósforo con una $^2J^{13C-31P}=2.27$ Hz. El doblete más alto, cuyo centro está en 131.6 ppm, corresponde a los 6 carbonos *meta* que se acoplan con el fósforo con una $^3J^{13C-31P}=10.09$ Hz y, por último, los dos dobletes que se observan en 128.49 ppm y 128.30 ppm corresponden a los 3 carbonos en la posición *para*, que se acoplan con el fósforo con una $^4J^{13C-31P}$ de 1.32 Hz. Es importante recalcar dos cosas; la primera es que el análisis antes descrito puede seguirse mejor si se observa el espectro de carbono DEPT de 90 en el anexo 9.3, y la segunda, es que los valores de las constantes de acoplamiento carbono-fósforo determinados son del orden de magnitud para este tipo de compuestos según la literatura. [28, 29]

En el anexo 9.3, p.111, se observa la comparación de los espectros de fósforo del OTFF (verde) y de la sal de fosfonio de colesterol (rojo), en ambos sólo se ve una señal intensa, que corresponde al fósforo que tiene la molécula. Sin embargo, en la sal de fosfonio, el pico se observa en 29.85 ppm, desplazada a campo bajo, lo que indica un mayor efecto de desprotección en el átomo de fósforo debido a que el fósforo soporta la carga positiva en este compuesto. El desplazamiento químico de los compuestos de fósforo puede variar con su valencia y el tipo de sustituyentes que tiene [27, 28], sin embargo, este efecto se descarta porque ambos compuestos tienen valencia (V) y los mismos sustituyentes, por lo que la diferencia en el desplazamiento químico es sólo por los efectos de desprotección.

5.2.2 Desoxigenación electroquímica de criptomeridiol

La electrólisis del criptomeridiol **7** en diferentes condiciones siempre condujo a la misma mezcla de productos con rendimientos que van desde 9 hasta 77% (tabla 5). Dicha mezcla consta de tres compuestos, dos monodesoxigenados y un didesoxigenado (dieno), muy difícil de separar por cromatografía en columna en las condiciones de trabajo utilizadas. Sin embargo, mediante RMN de protón y carbono y espectroscopia de masas, fue posible identificar en la mezcla al intermedeol **15**, al α -eudesmol **16** y al dieno **17**, mostrados en la figura 40. Además, mediante RMN-H, fue posible hacer una estimación de la composición de cada compuesto en la mezcla de productos obtenida (Anexo 9.6, p. 124), encontrándose que el compuesto **16** constituye el 44.2 % de la mezcla, mientras que los compuestos **15** y **17** se encuentran en un 28.6 % y 27.2 %, respectivamente.

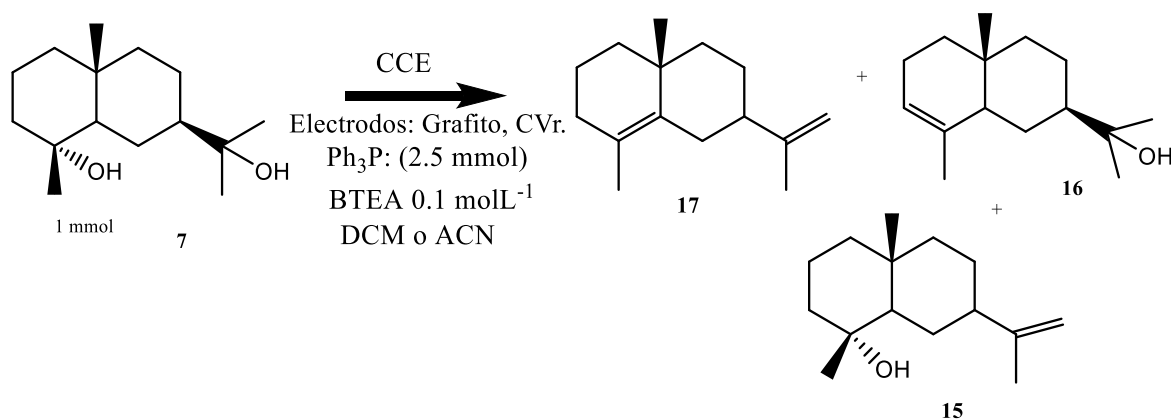


Figura 40. Reacción general de la electrólisis del criptomeridiol.

La reacción se siguió mediante CCF utilizando una mezcla de elución 25:75; Hexano:AcOEt y revelando con una lámpara UV y posteriormente con Ce(SO₄)₂. En general, se observó la desaparición gradual de la mancha con RF= 0.26, correspondiente al criptomeridiol, así como de la mancha correspondiente a la TFF (RF= 0.93). Mientras estos compuestos se consumían en la reacción electroquímica, también se observó la aparición de dos manchas: una con RF de

0.28, que sólo se observa en UV y la otra con RF=0.82, que sólo se observa cuando se utiliza $Ce(SO_4)_2$ como revelador, estas corresponden al óxido de TFF y a la mezcla de alquenos de la figura 40, respectivamente. Cuando se observa una coloración amarilla tenue en la disolución, se debe a un pequeño exceso de bromo, lo cual indica el fin de la reacción.

Se variaron algunas condiciones químicas (temperatura, disolvente) y electroquímicas (electrodos, corriente constante aplicada) para determinar el efecto en el sistema de reacción y en los productos formados, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.

Exp.	I(mA)	T	Disolvente	Ánodo/Cátodo	Tiempo	Productos (%)*
1	30	Amb.	DCM	$C_{(gr)}/C_{(gr)}$	5 h, 28 min	Mezcla (66.6)
2	30	Amb.	DCM	CVr/ CVr	5h, 20 min	Mezcla (69.3)
3	30	10 °C	DCM	Cvr/ CVr	8 h	Mezcla, (9.5)
4	50	Amb.	ACN	CVr/ CVr	4 h, 50 min	Mezcla (70.7)
5	50	Amb.	DCM	CVr/Cu	4 h, 27 min	Mezcla (77.2)

Tabla 5. Resultados de las diferentes condiciones de electrólisis del criptomeridiol. *El rendimiento de la mezcla es en masa, es decir, se comparó la masa de la materia prima, con la masa total de la mezcla de productos obtenida.

Cuando se realizó la electrólisis a temperatura ambiente utilizando una corriente de 30 mA y DCM como disolvente (experimentos 1 y 2), se observa que el rendimiento mejora poco cuando se utilizan electrodos de CVr en lugar de grafito, esto se debe muy probablemente a que este último tiene una menor área y conductividad que el CVr. Posteriormente se realizó la caracterización de los productos obtenidos y se determinó, como ya se mencionó antes, que la mancha con RF=0.82 observada corresponde a la mezcla de los compuestos de la figura 40.

La formación del α -eudesmol **16** se puede explicar con el mecanismo propuesto en la figura 41. El criptomeridiol **7** ataca al radical catión trifenilfosfonio para formar el intermediario **7A**, el cual, al estar cerca del electrodo con energía suficiente, se oxida nuevamente y además pierde un protón para formar **7B** (la sal de fosfonio). Posteriormente este catión fosfonio se elimina espontáneamente para formar el carbocatión **7C** (estable porque es terciario) y el OTFF, que es un muy buen grupo saliente. Estas son las fuerzas directrices de este proceso.

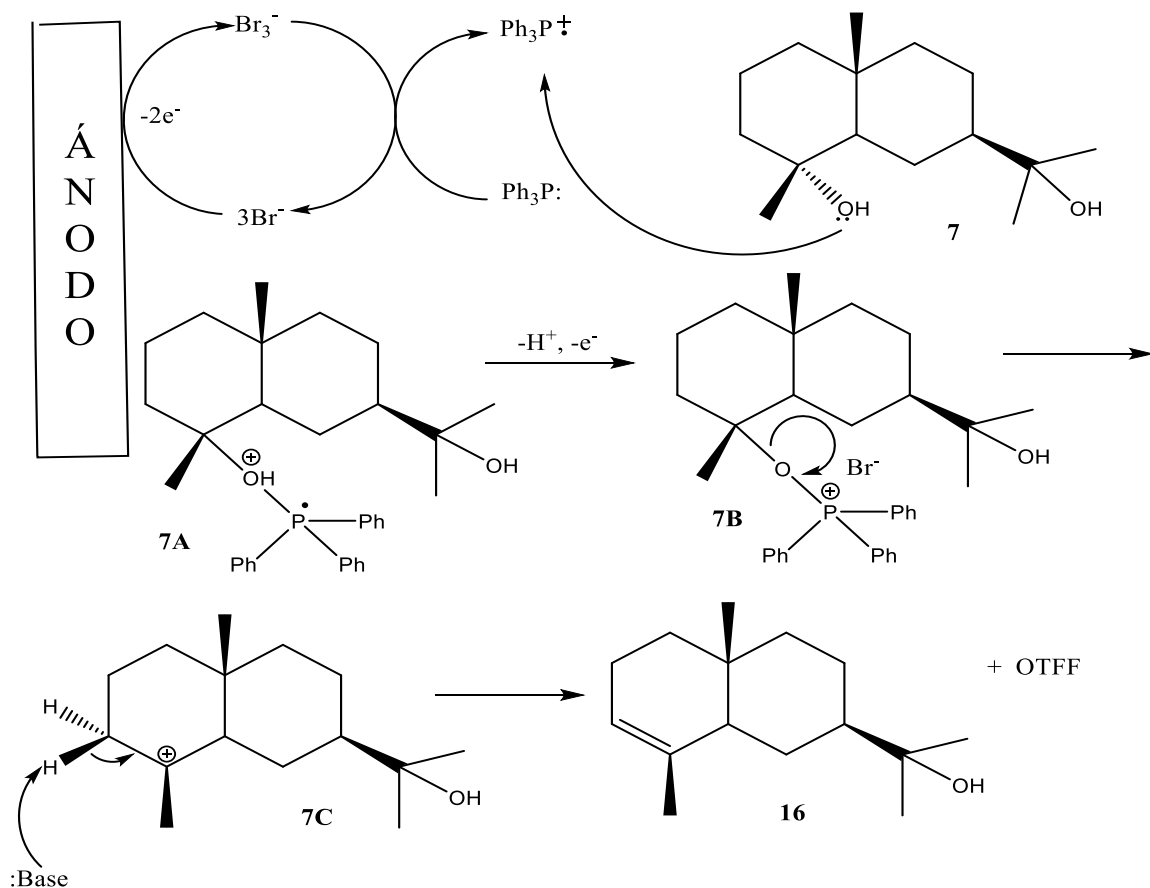


Figura 41. Propuesta del mecanismo de reacción de la formación del α -eudesmol **16**.

El carbocatión formado puede ser atacado por el anión bromuro presente en la disolución, o bien, una base puede abstraer un protón adyacente al carbocatión para formar un doble enlace. Sin embargo, los productos obtenidos en estas condiciones (experimentos 1 y 2) son cicloalquenos, lo que quiere decir que en estas

condiciones de trabajo el proceso más rápido es la formación del doble enlace. El α -eudesmol se forma cuando se abstrae un protón del C-3 adyacente al carbono positivo de **7C** (figura 41).

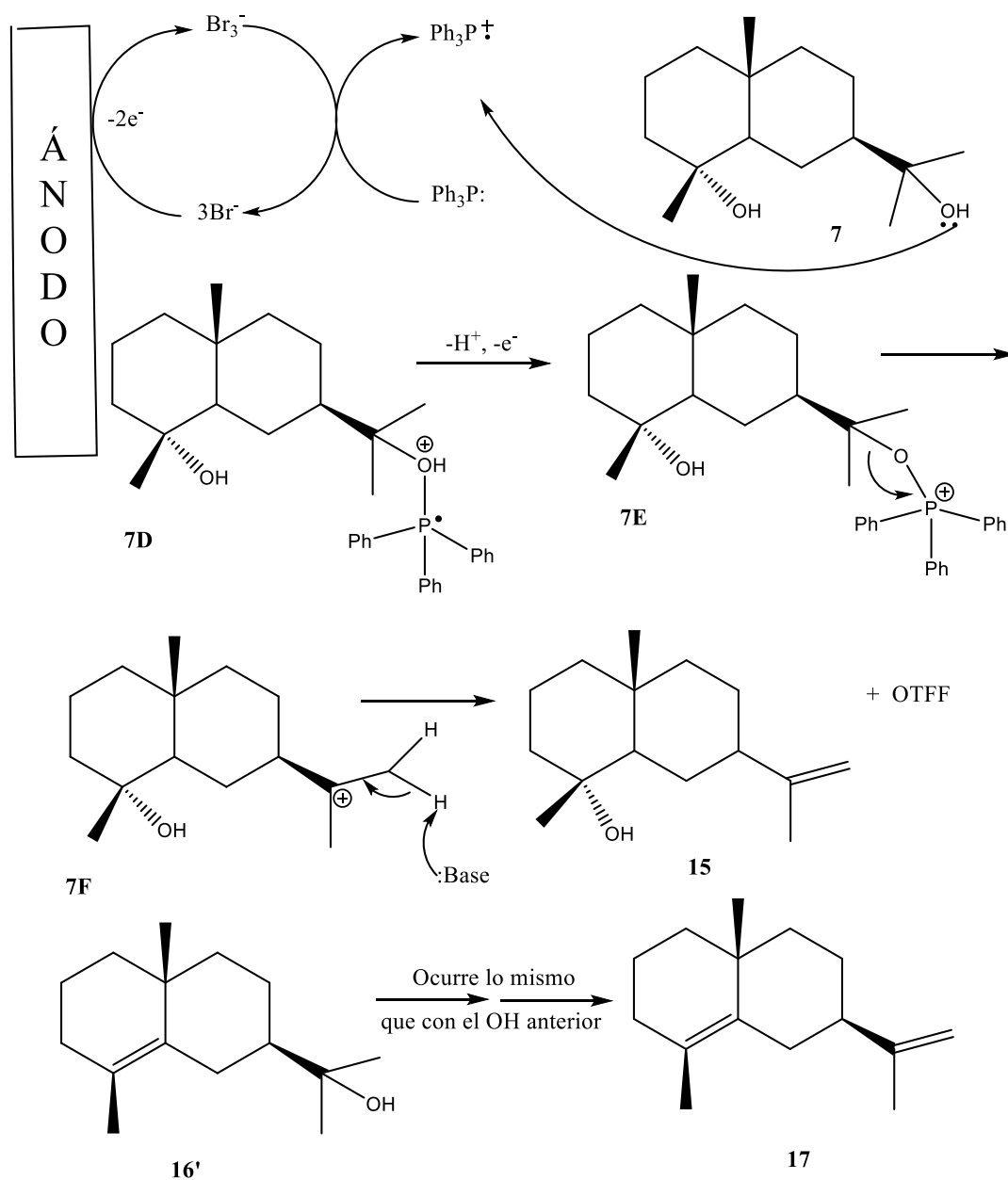


Figura 42. Propuesta del mecanismo de reacción para la formación del ciclodiene **17**.

Por su parte, la formación del intermedeol **15** puede explicarse mediante el mecanismo propuesto en la figura 42, donde el grupo OH unido al C-11 reacciona con el radical catión trifenilfosfonio para formar el intermediario **7D**, que al estar cerca de la interfase del ánodo puede oxidarse y además perder un protón para generar **7E**. Este último es la sal de fosfonio terciaria que es inestable y se fragmenta espontáneamente en el carbocatión terciario **7F** y óxido de TFF, posteriormente, una base abstrae un protón del intermediario **7F** (C-13) para formar un doble enlace entre los carbonos C-11 y C-13 en una reacción tipo E1.

El dieno **17** se forma a partir del γ -eudesmol **16'** (figura 42), a su vez, este se genera si la base abstrae de **7C** el protón del metino (C-5) adyacente al carbono cargado positivamente, tal como lo muestra la figura 41.

La formación del intermedeol **15** y del α -eudesmol **16** como productos de la reacción de electrólisis del criptomerediol, indica que el radical catión de la TFF es muy reactivo, porque ataca al mismo tiempo a ambos grupos OH, el del C-4 y el del C-11. Sin embargo, la composición estimada de la mezcla afirma que se forma en mayor cantidad el compuesto **16** (44.25%). Esto apunta a que el impedimento estérico del OH en el C-11 evita en cierto grado la reacción con el radical catión trifenilfosfonio, pero no al grado de lograr una gran selectividad, ya que el intermedeol **15** y el compuesto **17** se forman en una cantidad considerable. Por tal motivo, puede decirse que, al utilizar esta metodología, muy probablemente no exista una gran selectividad entre grupos OH impedidos y no impedidos.

Los trabajos de Okijama M. y Maruyama T. ^[30, 31], sugieren que a bajas temperaturas el tiempo de existencia de los carbocationes se prolonga (ellos aislaron los carbocationes generados electroquímicamente, formando lo que ellos llamaron una poza de cationes). Esto permite tener un mejor control en las reacciones con especies nucleofílicas. ^[30, 31] Siguiendo esta lógica, se realizó un experimento a 0°C para prolongar el tiempo de existencia de los carbocationes y así se favoreciera la reacción con el Br⁻ en lugar de la eliminación. Sin embargo, a esa temperatura la materia prima y electrolito soporte fueron insolubles, hecho que impidió cualquier tipo de reacción. Posteriormente se realizó una electrólisis a 10°C

(experimento 3, tabla 5), temperatura a la cual todos los componentes eran solubles, y se encontró que después de 8 horas de reacción, se formó la misma mezcla de alquenos en un 9.5%. Por lo tanto, aún a temperatura baja está más favorecida la reacción de eliminación frente a la sustitución. La posible razón de esta reactividad es el impedimento estérico del alcohol, ya que en el caso del colesterol (un alcohol secundario) sí forma el correspondiente bromuro, porque no hay sustituyentes que impidan el ataque del anión. Sin embargo, en el caso del criptomeridiol, donde ambos grupos OH son terciarios, muy probablemente los sustituyentes impidan el ataque del anión bromuro (ion de gran tamaño) al dejar poco espacio para que se acerque, y por tanto, la ruta más sencilla (de menor energía) es la abstracción de un protón adyacente al carbono cargado positivamente para formar el respectivo alqueno.

Se realizaron reacciones de electrólisis cambiando el disolvente y el material del cátodo (experimentos 4 y 5), y se encontró nuevamente la mezcla de alquenos como producto principal, aunque con un rendimiento ligeramente mayor. En todas las condiciones de electrólisis de criptomeridiol realizadas en este trabajo, la eliminación para formar alquenos está más favorecida que la sustitución por el anión Br⁻, por lo que es muy probable que al aplicar esta metodología a alcoholes terciarios de productos naturales se formen principalmente dobles enlaces, si la estructura de la materia prima lo permite.

5.2.2.1 Caracterización de los productos de reacción obtenidos de la electrólisis apareada lineal de criptomeridiol

Criptomeridiol (**7**): Polvo blanco, de aspecto un poco cristalino con punto de fusión de 139-140°C. *RMN-¹H* (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 2.47 (s, 2H), 1.92 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

RMN-¹³C (126 MHz, cloroformo-*d*) δ 73.27, 72.75, 54.54, 49.75, 44.54, 43.27, 40.99, 34.52, 27.56, 26.49, 22.70, 22.42, 21.42, 20.13, 18.65.

IR, cm^{-1} : 3363 (O-H), 1119 (C-OH); 2967, 2927, 2853 (zona de vibración del enlace C-H), 1467-1460 (CH_3 as y CH_2), 1380 (CH_3 sy).

EM (70eV):m/z (%); 240 (0.5), 225 (5), 222 (1), 207 (7), 182 (15), 164 (45), 149 (100), 135 (16), 123 (35), 109 (48), 95 (30), 71 (49), 59 (95), 43 (93), 41 (34).

En el anexo 9.4 (p.112) se muestra el espectro de RMN- ^1H de 500 MHz del criptomeridiol, en el que se observan dos singuletes; uno en 1.13 ppm y el otro en 0.87 ppm, ambos corresponden a los metilos unidos a carbonos cuaternarios en la estructura del criptomeridiol. También se observan dos dobletes; uno en 1.22 y el otro en 1.20 ppm y con constante de acoplamiento de 1.9 Hz y 2.0 Hz, respectivamente, estas señales corresponden a los metilos unidos a C-11 (anexo 9.4, p. 112), los cuales probablemente se acoplan a larga distancia con otro protón (4 enlaces de distancia), y por esta razón las constantes de acoplamiento son tan pequeñas. Los dobletes observados en 1.80 y 1.92 ppm corresponden a los protones del metino (CH) en C-7 y C-5 (anexo 9.4, p. 112), respectivamente, cuyas correspondientes constantes de acoplamiento son 12.5 Hz y 12.2 Hz, que corresponden a acoplamiento entre un protón axial y uno ecuatorial. Por último, el singulete que integra para 2 hidrógenos, observado en 2.47 ppm, corresponde a los dos protones de los dos grupos OH presentes en el criptomeridiol, cabe mencionar que este desplazamiento químico es característico. ^[25]

En lo que respecta a la RMN- ^{13}C , en el espectro se obtuvieron 15 señales correspondientes a los 15 carbonos que conforman la estructura del criptomeridiol. Mediante los experimentos DEPT de 90 y 135 (anexo 9.4, p. 111) y aunado al cálculo del desplazamiento químico utilizando tablas, fue posible determinar cuáles de estas señales corresponden a metilos (CH_3), metilenos (CH_2), metinos (CH) y carbonos cuaternarios y asignar el desplazamiento químico a cada carbono que conforma la estructura, estos resultados se muestran en la tabla 6.

El espectro de IR del anexo 8.4, p. 114, muestra una banda en 3363 cm^{-1} , que corresponde a la vibración del enlace O-H; la banda observada en 1119 cm^{-1}

corresponde a la vibración del enlace C-O de los alcoholes cuaternarios. En la región de 2967 a 2853 cm^{-1} se observan bandas que son características de la vibración general del enlace C-H, por otro lado, en 1467 cm^{-1} y 1380 cm^{-1} se observan las respectivas bandas de la vibración asimétrica y simétrica del grupo metilo. [25, 32]

Carbono*	δ (ppm)**
C-1	43.442
C-2	22.518
C-3	44.586
C-4	72.983
C-5	49.911
C-6	20.155
C-7	54.781
C-8	21.481
C-9	41.017
C-10	34.464
C-11	72.367
C-12	27.333
C-13	27.041
C-14	22.628
C-15	18.671

Tabla 6. Asignación de desplazamientos químicos a los carbonos del criptomeridiol. *La numeración de los carbonos es la mostrada en el anexo 8.4, p.93x. ** El desplazamiento químico se asignó a partir de los experimentos DEPT de 300 MHz.

El espectro de masas del anexo 9.4, p. 117, muestra un pico casi indetectable en m/z de 240 que corresponde al ion molecular (M), ya que coincide con la fórmula molecular del criptomeridiol. Esta intensidad tan pequeña en el ion molecular es característica de los alcoholes terciarios y por tal motivo es difícil identificar el ion molecular en este tipo de compuestos [25, 32], sin embargo, la presencia de los picos M-15 y M-18 (pérdida de metilo y agua), son muy útiles para la asignación correcta del ion molecular, ya que si la relación m/z propuesta para el ion molecular corresponde con las pérdidas de los fragmentos antes mencionados seguramente ese es el valor del ion molecular [25]. En el espectro de masas también se observan picos en m/z de 225 y 222, que justamente corresponden a las pérdidas de metilo y

agua, por lo tanto, el ion molecular se asignó correctamente. Cabe mencionar que la presencia de un pico en M-18, es característico de los alcoholes, y que una intensidad pequeña en esta relación m/z indica la presencia de un alcohol terciario.^[25]

Otra fragmentación característica de los alcoholes es la pérdida simultánea de los fragmentos CH₃ y H₂O, lo que implica una pérdida de 33 unidades de masa, que se traduce en la aparición de un pico en M-33 en el espectro de masas.^[25] Este fragmento se observa en m/z=207 en el espectro del criptomeridiol.

Una ruptura común y muy favorecida en los alcoholes terciarios es el rompimiento del enlace C^α-C^β al OH para generar un carbocatión que se estabiliza mediante los pares de electrones del oxígeno. Este tipo de rupturas generan fragmentos característicos de alcoholes terciarios con valores de m/z de 59, 73 y 87.^[25]

Un pico muy intenso en m/z de 59 en el espectro de masas del criptomeridiol, indica la ruptura característica de los alcoholes terciarios (figura 43), mencionada anteriormente, y a su vez confirma la identidad estructural de este compuesto.

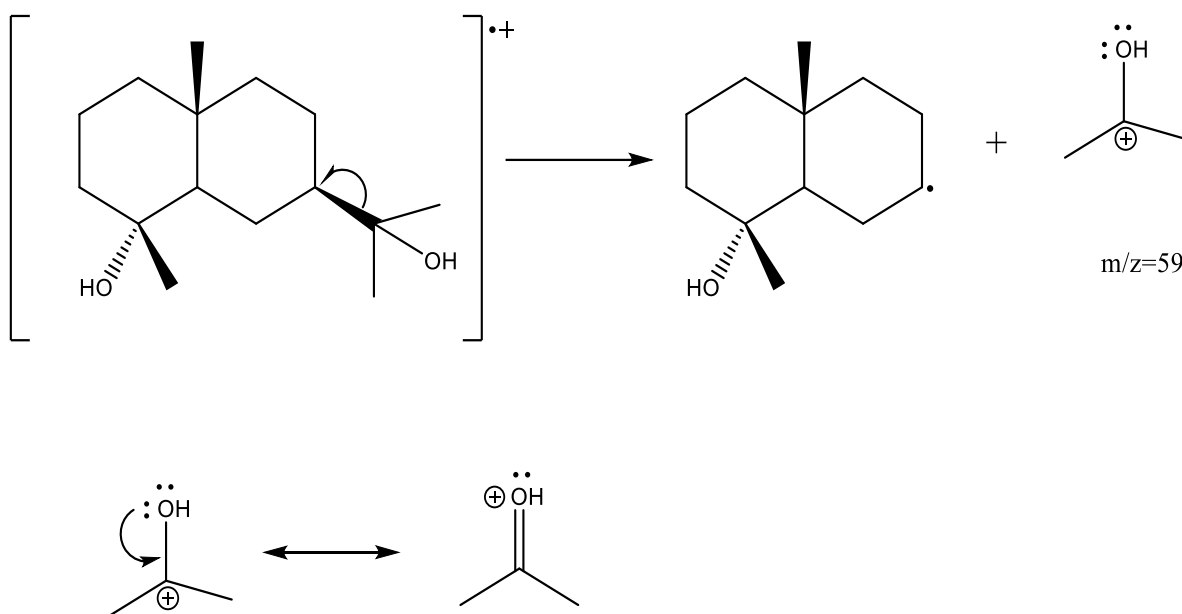


Figura 43. Fragmentación típica de alcoholes terciarios del criptomeridiol, que da origen al fragmento con m/z de 59 y estabilización del catión formado.

Mezcla de los compuestos; intermedeol (**15**), α -eudesmol (**16**) y dieno (**17**): Sólido blanco en forma de agujas con aspecto como de cera, con punto de fusión de 34-36°C.

RMN-¹H (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.32 (s, 1H), 4.72 (dd, $J = 4.14, 1.57$ Hz, 2H), 4.45 (dd, $J = 4.4, 1.60$ Hz, 2H), 1.65 – 1.61 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, Cloroformo-*d*) δ 151.16, 135.19, 134.84, 124.48, 121.01, 105.33, 72.92, 72.85, 50.50, 49.99, 49.80, 49.46, 46.64, 42.26, 41.86, 41.14, 40.21, 37.86, 36.91, 35.91, 34.46, 33.16, 32.21, 27.61, 27.14, 26.80, 26.35, 25.04, 24.61, 24.35, 23.50, 23.27, 22.99, 22.40, 21.22, 19.19, 16.32, 15.58.

EM (70eV):m/z (%); 222 (15), 204 (56), 189 (58), 161 (49), 149 (55), 133 (27), 121 (19), 107 (31), 91 (36), 81 (31), 59 (100), 43 (48), 41 (42).

En el espectro de *RMN-¹H* (anexo 9.5, p. 116), en la región de los protones unidos a carbonos sp^2 de alquenos, se observan tres señales; un singulete que integra para 1 en 5.32 ppm, y que corresponde al CH del α -eudesmol **16** y dos dobles de dobles que integran para 2 en 4.72 y 4.45 ppm, que corresponden a los metilenos terminales del doble enlace del intermedeol **15** y del dieno **17**, respectivamente. Cabe mencionar que la constante de acoplamiento grande (4.14 Hz) observada en estas señales corresponde al acoplamiento geminal de los protones ^[32], mientras que la constante de acoplamiento pequeña, corresponde a un acoplamiento alílico que podría ser del tipo cisoide o transoide, ya que el valor de J obtenido del espectro se encuentra entre los intervalos de valores para ambos tipos de acoplamiento ^[32].

Aunque podría pensarse que los metilenos terminales de los dobles enlaces de **15** y **17** podrían ser iguales, Smith, Zalkow y Schwartz M. A. muestran en sus trabajos que justamente el valor de desplazamiento químico para estos protones difiere lo suficiente para ver las señales separadas. ^[33, 34, 35, 36, 37]

Por otro lado, en el espectro de *RMN-¹³C* (anexo 9.5, p. 117) se observan seis señales en la región de los carbonos sp^2 que corresponden a los cuatro dobles

enlaces de los compuestos **15**, **16** y **17**, obtenidos como una mezcla. También se observan las señales de los carbonos terciarios C-4 y C-11 en 72.93 y 72.85 ppm, respectivamente, lo que indica la presencia de estos carbonos en la mezcla, es decir, confirma en cierto grado la presencia del intermedeol **15** y del α -eudesmol **16**.

Mediante los experimentos DEPT de 90 y 135, fue posible establecer que la señal observada en 105.33 ppm corresponde a un CH₂, la de 121.01 ppm a un CH y las de 124.48, 134.84, 135.19 y 151.16 ppm a carbonos cuaternarios. Esto permitió determinar que las señales en 105.33 y 151.16 ppm corresponden a los dobles enlaces terminales del intermedeol **15** y del dieno **17**, que la señal en 121.01 y 134.84 ppm, corresponden al doble enlace del α -eudesmol **16** y que al doble enlace completamente sustituido del dieno **17** le corresponden las señales en 124.48 y 135.19 ppm. Nuevamente, esto confirma, en cierto grado, la identidad de la mezcla de compuestos obtenida.

Del espectro de masas (anexo 9.5, p. 120) destacan los picos en m/z 222, 204, 189 y 59 (pico base). En m/z 222 y 204, se observan los picos correspondientes al ion molecular del intermedeol **15** y α -eudesmol **16** (son isómeros) y del dieno **17**, respectivamente. Estos valores de unidad de masa coinciden perfectamente con la fórmula molecular para los tres compuestos, los isómeros **15** y **16** (C₁₅H₂₆O) y el compuesto **17** (C₁₅H₂₄).

Por otro lado, el pico en m/z 189, corresponde a la pérdida de un metilo (15 unidades de masa) del ion molecular del compuesto **17**.

Una evidencia más de la presencia del α -eudesmol **16** es el pico base (m/z 59), que corresponde a una fragmentación típica de alcoholes terciarios (figura 43) [25, 32], y en especial de los eudesmoles. [36, 37]

Por lo tanto, las distintas técnicas espectroscópicas confirman que la mezcla de compuestos obtenida en la electrólisis apareada lineal del criptomeridiol consta de intermedeol **15**, α -eudesmol **16**, y el derivado **17**.

6. CONCLUSIONES

Mediante VC fue posible determinar que los sistemas disolvente/electrolito soporte/electrodo más adecuados para estudiar la oxidación de los compuestos trivalentes de fósforo, TFF y TFFO, son el ACN/TBAP/CVr y DCM/TBAP/CVr. Porque en dichos sistemas se encontraron los mayores dominios de electroactividad y los menores sobrepotenciales para la oxidación de los respectivos compuestos de fósforo.

Estudios más específicos realizados con VC, permitieron determinar que un alcohol acelera la oxidación de los compuestos de fósforo, ya que el radical catión de estos últimos generado al electrodo reacciona con el alcohol para formar como producto final la correspondiente sal de fosfonio. También se estableció que en la metodología de desoxigenación electroquímica propuesta por Ohmori el Br^- actúa como mediador redox al oxidar de manera indirecta a la TFF y al TFFO en un proceso casi catalítico. Sin embargo, en el caso del TFFO, a pesar de que su oxidación es mediada por el bromuro, esto no evita la pasivación de la superficie del electrodo, lo que ocasiona que no se obtengan productos orgánicos y no se consume TFFO en las macroelectrólisis. Por tal motivo, el TFFO no es un compuesto adecuado para utilizarse en la electrosíntesis de derivados desoxigenados de alcoholes.

La electrólisis a corriente constante del colesterol condujo principalmente a la formación del bromuro de colesterilo mediante la sustitución de la sal de fosfonio en un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ con rendimientos de hasta el 90% y además en condiciones suaves y tiempos de reacción relativamente cortos. Es importante mencionar, que en todas las condiciones utilizadas en este trabajo no se obtuvo el alcano, producto de la reducción completa del alcohol. Esto porque el potencial en el cátodo no era suficiente para la lograr la reducción del bromuro de colesterilo formado, por lo que puede proponerse, que el producto principal de los alcoholes secundarios a los cuales se aplique esta metodología será el bromuro de alquilo correspondiente.

Otro aspecto relevante de esta metodología es que aun cuando se produce bromo, el doble enlace no se broma, lo cual, permite asegurar que la reacción redox entre el Br₂ y la TFF es más rápida que la bromación del doble enlace y que esta metodología podrá aplicarse a alcoholes con dobles enlaces sin que se obtengan los 1,2-dibromoalcanos derivados de la bromación del doble enlace.

Destaca también de esta metodología que aún a grandes valores de corriente no se obtiene en grandes cantidades el producto de la oxidación directa del colesterol, es decir, la colesteroína, que se puede generar por oxidación directa al electrodo, o a partir del intermediario 8A de la figura 39, o bien, mediante una reacción redox con el bromo. Esto permite pensar en gran medida, que cuando se aplique esta metodología a otros alcoholes tampoco se obtendrán los productos de la oxidación directa de estos, siempre y cuando, su potencial de oxidación sea muy parecido al del colesterol.

La electrólisis apareada lineal a corriente constante del criptomeridiol, produce una mezcla de tres compuestos; el intermedeol, el α -eudesmol y un eudesmadieno. Esto mediante la formación de la sal de fosfonio como intermediario, que tiene un tiempo de vida muy corto, puesto que rápidamente se forma el OTFF para generar los correspondientes carbocationes terciarios, que en las condiciones de este trabajo y aún a bajas temperaturas genera principalmente los productos de eliminación en lugar de los de sustitución. El ataque del ión bromuro al carbocatión terciario no es muy favorecido probablemente por el impedimento estérico de los grupos vecinos. De este modo, se puede establecer, que, al aplicar esta metodología a alcoholes terciarios, el mecanismo de reacción ocurrirá vía carbocationes, y si la estructura del compuesto lo permite, producirá los derivados correspondientes a reacciones de eliminación del tipo E1.

Otro aspecto a resaltar de esta metodología es, que la mezcla de productos obtenida en la electrólisis indica que no existe una selectividad en la reacción del

radical catión trifenilfosfonio con el grupo OH, pese a que uno de los hidroxilos tiene mayor impedimento estérico que otro. Es decir, que el radical catión trifenilfosfonio es tan reactivo, en estas condiciones de trabajo, que ambos grupos OH reaccionan simultáneamente con él, hecho que debe tomarse en cuenta si quiere aplicarse esta metodología a dioles o compuestos con más grupos hidroxilo en su estructura.

En este trabajo se presenta una metodología electrosintética sencilla, de condiciones suaves, amigable con el ambiente y realizable en tiempos relativamente cortos para la obtención de bromuros de alquilo secundarios cíclicos a partir de los correspondientes alcoholes secundarios cíclicos en un solo paso.

7. PERSPECTIVAS

Como primera perspectiva, se considera importante realizar un estudio de las condiciones en las que se favorece la formación de la sal de fosfonio, ya que este compuesto podría usarse ampliamente para generar otros intermediarios sintéticos importantes mediante su reacción con nucleófilos.

Se considera muy importante realizar un estudio electroquímico de la reducción del bromuro de colesterilo y de la realización de las correspondientes electrólisis a potencial constante, para determinar la posibilidad de obtener el compuesto completamente reducido en dos pasos electrosintéticos.

La aplicación de la metodología de desoxigenación electroquímica de alcoholes es importante que se realice en alcoholes terciarios, en donde sólo haya una posibilidad para que ocurra la reacción de eliminación, para determinar si de esta forma se favorece la reacción de sustitución, o bien, se forma un solo producto de eliminación con una configuración específica.

Las metodologías electrosintéticas son una alternativa que debieran elegirse con mayor frecuencia, ya que dichos métodos son más amigables con el ambiente, y en la actualidad es necesario reducir el impacto ambiental al hacer transformaciones químicas para llegar a compuestos de alto valor agregado, porque así se conservará en mejor estado el planeta y gozaremos de una mayor calidad de vida.

7.1 Pruebas preliminares con la hispanolona

Como ya se mencionó en los antecedentes de este trabajo, la hispanolona es un diterpeno muy importante, porque a partir de este, se pueden generar compuestos con alta actividad biológica frente a ciertas líneas celulares de cáncer. Por tal motivo

se comenzó el estudio de la desoxigenación electroquímica de este compuesto y se obtuvieron resultados preliminares bastante interesantes, sin embargo, la poca disponibilidad de este compuesto puro en el laboratorio impidió la caracterización de los compuestos obtenidos, ya que, en algunos casos se formó más de un producto de reacción. La figura 44 muestra la metodología general utilizada para la desoxigenación electroquímica de este compuesto y en la tabla 7 se muestra un resumen de los resultados obtenidos en las distintas condiciones de reacción utilizadas.

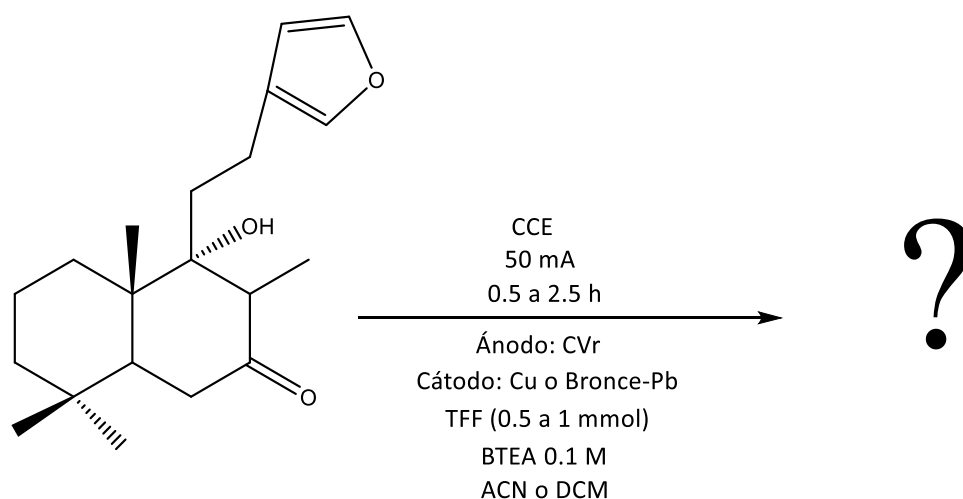


Figura 44. Reacción general de la electrólisis apareada lineal de hispanolona.

Cabe mencionar de manera general, que las reacciones se siguieron mediante CCF utilizando una mezcla de elución 90:10; Hex:AcOEt y revelando las placas en primera instancia con la lámpara UV y posteriormente con $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$. Otro aspecto importante de las metodologías realizadas es que todas se llevaron a cabo utilizando una corriente de 50 mA.

En la tabla 7 se puede observar que, realizando la reacción en ACN y utilizando diferentes cátodos (experimentos 1 y 3), se forma el mismo compuesto ($R_f=0.54$), sin embargo, esta reacción electrosintética es más selectiva cuando se utiliza el cátodo de Cu, en lugar del de bronce plomado (Bronce-Pb).

Experimento	Disolvente	Ánodo/Cátodo	Tiempo	Productos formados	Rf
1	ACN	CVr/Cu	27 min	uno	0.54
2	DCM	CVr/Bronce-Pb	1 h, 57 min	dos	0.28 (>)* y 0.45
3	ACN	CVr/Bronce-Pb	1 h, 34 min	dos	0.54 (>) y 0.66

Tabla 7. Resumen de las condiciones utilizadas para la electrólisis apareada de la hispanolona. * Este símbolo en la tabla significa que este producto es el mayoritario de acuerdo a la intensidad de la mancha observada en la placa.

Esto podría explicarse muy probablemente con la caracterización de los productos obtenidos, por tal motivo es importante realizar estas reacciones con mayores cantidades de hispanolona y realizar la caracterización de los productos obtenidos, además, dicha caracterización también es importante, porque muy probablemente podría estarse generando el derivado desoxigenado de la hispanolona.

También llama la atención que, cuando se utiliza el mismo electrodo (Bronce-Pb), pero DCM en lugar de ACN como disolvente (experimentos 2 y 3), se generan dos compuestos diferentes a los antes mencionados, la caracterización de estos compuestos es importante porque el hecho de formarse compuestos diferentes, implica que muy probablemente el mecanismo de reacción en DCM es diferente al que ocurre en ACN.

Es muy importante continuar con el estudio de la hispanolona utilizando mayores cantidades, no sólo por lo mencionado anteriormente, sino que, también porque, dicho estudio podría proporcionar información sobre si el furano y el grupo carbonilo son sensibles en las condiciones de esta metodología o no, lo cual abriría paso a la aplicación de esta metodología a alcoholes de productos naturales altamente funcionalizados.

8. REFERENCIAS

8.1 Referencias de los antecedentes:

- [1] Cooper R., Nicola G., *Natural products chemistry*, 1^a Ed. CRC Press, 2015.
- [2] Nature chemical biology, *Nature Publishing*, **3**, 2007, 351.
- [3] Hanson, J.R., *Natural Products: The Secondary Metabolites. Tutorial Chemistry Texts*, **17.**, Cambridge, UK, Royal Society of Chemistry, 2003.
- [4] Días D. A. et al., *Metabolites*, **2**, 2012, 303-335.
- [5] Romo de Vivar A., Delgado G., *Temas selectos de productos naturales*, 1^a Ed. Ciudad de México, Instituto de Química-UNAM, 2015.
- [6] Hammerich O., Speiser B., *Organic electrochemistry*, 5^a Ed. New York, Marcel Dekker, 2015.
- [7] Frontana-Uribe B. A. et al., *Green. Chem.*, **12**, 2010, 2099-2119.
- [8] Navarro M., *Current Opinion in Electrochemistry*, **2**, 2017, 43-52.
- [9] Chiba K. et al, *Curret Opinion in Electrochemistry*, **2**, 2017, 53-49
- [10] Baran P. S. et al., *ACS Cent. Sci.*, **2**, 2016, 302-308.
- [11] Fuchigami T. et al., *Fundamentals and applications of organic electrochemistry: synthesis, materials, devices*, 1^a Ed., United Kingdom, Wiley, 2015, 11-31
- [12] Francke R., Little D. R., *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 2014, 2492-2521.
- [13] Ibañez J. G. et al., *J. Mex. Chem. Soc.*, **60**, 2016, 247-260.
- [14] Trost B. M., *Comprehensive Organic Synthesis*, **8** 1991, 811-826.
- [15] Currran D. P., *Synthesis*, **6**, 1988, 417-439
- [16] Barton D. H. R. et al., *J. Org. Chem.*, **58**, 1993,6838
- [17] Hartwig W., *Tetrahedron*, **39**, 1983, 2609-2645.
- [18] Deshayes H. et al., *J. C. S. Chem. Comm.*, 1975, 439-440.
- [19] Lau C. K., Dufresne C., Bélanger C., *J. Org. Chem.*, **51**, 1986, 3038-3043
- [20] Cich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **89**, 1989, 1413-1417.
- [21] Yasuda M. et al., *J. Org. Chem.* **66**, 2001, 7741-7744.

- [22] Savéant J. M. *et al.*, *J. Electroanal. Chem.*, **476**, 1999, 81.
- [23] Fragoso-Luna L. M., Frontana-Uribe B. A., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2002, 1151-1155.
- [24] Rodríguez-Hahn L., Manríquez M. E., Frontana-Uribe B. A., *Anal. Quím. Int. Ed.*, **93**, 1991, 291-294.
- [25] Ohmori H. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1978, 1333-1335.
- [26] Ohmori H. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1980, 910-915.
- [27] Ohmori H., Maeda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1994, 4129-4132.
- [28] Ohmori H., Maeda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **43** 1995, 1076-1080.
- [29] Ohmori H., Maeda H., *New challenges in organic electrochemistry*, 1998, 143-153.
- [30] Ohmori H., Maeda H., *Acc. Chem. Res.* **32**, 1999, 72-80.
- [31] Pupo M., Adorno A. T., *J. Braz. Chem. Soc.*, **13**, 2002, 382-388.
- [32] <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?name=Cholesterol> consultado el 03/07/17.
- [33] Hanukoglu I. *et al.*, *J. Steriod. Biochem. Mol. Biol.* **43**, 779-804.
- [34] Savona G. *et al.*, *Heterocycles*, **9**, 1978, 257-260.
- [35] Rodríguez B. *et al.*, *J. Org. Chem.* **44**, 1979, 2219-2221.
- [36] McCrindle R. *et al.*, *The chemistry of cyclic diterpenoids: Advances in organic chemistry*, **5**, Interscience, New York, 1965, 47.
- [37] <http://www.leonardodavinciatania.com/dina/piante/tavole%20piante%20e%20fiori/Lamiaceae/Lamiaceae%201.htm>. Consultada el 04/07/17
- [38] Citoglu G. *et al.*, *Planta Med.* **64**, 1998, 484-485.
- [39] Rodríguez B. *et al.*, *Phytochemistry* **19**, 1980, 1805-1807.
- [40] Davies-Coleman M. T. *et al.*, *S. Afr. J. Chem.* **43**, 1990, 117-119.
- [41] Marco J. L. *et al.*, *An. Quim.* **79**, 1983, 56-61.
- [42] van Wyk A. W. W. *et al.*, *Tetrahedron*, **61**, 2005, 8493-8498.
- [43] Nieto-Mendoza E., Frontana-Uribe B. A., *J. Org. Chem.* **70**, 2005, 4538-4541.
- [44] Hon P. M. *et al.*, *Phytochemistry* **33**, 1993, 639-641.
- [45] Lee C. M. *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* **108**, 1991, 1719-1724.
- [46] Shun C. W., *et al.*, *Tetrahedron* **52**, 1996, 12137-12158.

[47] Zoretic P. A. et al., *Tetrahedron Lett.* **36**, 1995, 2925-2928.

[48] <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>

[49] <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>

8.2 Referencias de los resultados:

[1] Ohmori H. et al., 1978, 1333-1335

[2] Maeda H. et al., *Acc. Chem. Res.*, **32**, 1999, 72-80

[3] Isutzu K., *Electrochemistry in nonaqueous solution*, Ed. Wiley-VCH, 1ª Edición, 2002, pp. 244-264, 300-310.

[4] Fuchigami T., Atobe M., Inagi S., *Fundamentals and applications of organic electrochemistry: Synthesis, materials and devices*, Ed. Wiley, 1ª Edición, 2015, 1-11, 11-28.

[5] Ohmori H. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1980, 910-915.

[6] Ohmori H. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1994, **42**, 4129-4132.

[7a] Ohmori H., Maeda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1995, 1076-1080.

[7b] Popov A. I. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1958, 1340-1352.

[8] Lund H., *Organic electrochemistry*, Ed. Marcel Dekker, 4ª Edición, 1-50.

[9] Ohmori H. et al., *Novel trends in electroorganic synthesis*, 1998, 95-98.

[10] Coe D. G. et al., *J. Chem. Soc.*, 1954, 2281-2288

[11] Okada I. et al., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **43**, 1970, 1185-1189.

[12] Carey F., *Advanced Organic Chemistry*, Springer, 5ª Ed., 2007, 212-220.

[13] Nieto-Mendoza E., Frontana-Uribe B., *J. Org. Chem.*, **70**, 2005, 4538-4541.

[14] Wiley G. A. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1964, 964-965.

[15] Carey F., *Advanced Organic Chemistry*, Springer, 5ª Ed., 2007, 212-220.

[16] Ohmori H., Maeda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1994, 4129-4132.

[17] Ohmori H., Maeda H., *Acc. Chem. Res.* **32**, 1999, 72-80.

[18] Ikeda S. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1988, 1976-1981.

[19] Waldvogel S. R. et al., *Org. Process Res. Dev.*, **19**, 2015, 1428-1433.

[20] Isse A. A. et al., *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **581**, 2005, 38-45.

- [21] Isse A. A. et al., *Tetrahedron Letters*, **47**, 2006, 7735-7739.
- [22] Poizot P. et al., *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **624**, 2008, 52-58.
- [23] Jörissen J., Speiser B. in *Organic Electrochemistry* edited by Hammerich O., Speiser B., CRC Press, 5^a Ed., 2016, 263-330.
- [24] http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi
- [25] Silverstein R. M. et al., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, 7^a Ed., 2005, 1-37.
- [26] https://www.chemie.unihamburg.de/nmr/insensitive/tutorial/en.lproj/gyromagnetic_ratio.html
- [27] Bernstein M. A., King K. F., Zhou X. J., *Handbook of MRI Pulse Sequences*. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004. 960.
- [28] Karaghiosoff K., *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, John Wiley & Sons, 2007, DOI: 10.1002/9780470034590.emrstm0393.
- [29] Kuhl O., *Phosphorous-31 NMR Spectroscopy*, Springer, 1^a Ed., 2008, 1-23.
- [30] Okajima M., Yoshida J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2005, 6930-6931.
- [31] Maruyama T., Yoshida J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2005, 7324-7325.
- [32] Pretsch E. et al., *Structure Determination of Organic Compounds, Tables of Spectral Data.*, Springer, 4^a Ed., 2009, 5-400.
- [33] Smith M., The synthesis of intermedeol and related sesquiterpenoid studies, Thesis, 1977, 1-23.
- [34] Zalkow L. H., Smith M., *J. Org. Chem.*, **41**, 1977, 3710-3714.
- [35] Yamaguchi K., *Spectral Data of Natural Products*, ELSEVIER publishing Company, **1**, 1st Ed., 1970, 340-369.
- [36] Park H. J. et al., *Planta Med.*, **66**, 2000, 783-784.
- [37] Schwartz M. A., Willbrand A. M., *J. Org. Chem.* **50**, 1985, 1359-1365.

9. ANEXOS

9.1 Caracterización de colesterol (8):

859-11-17-17

CCICIS UAEM-UNAM NZ

Academico Dr. B. Frontana

Equipo Bruker Avance III 300MHz

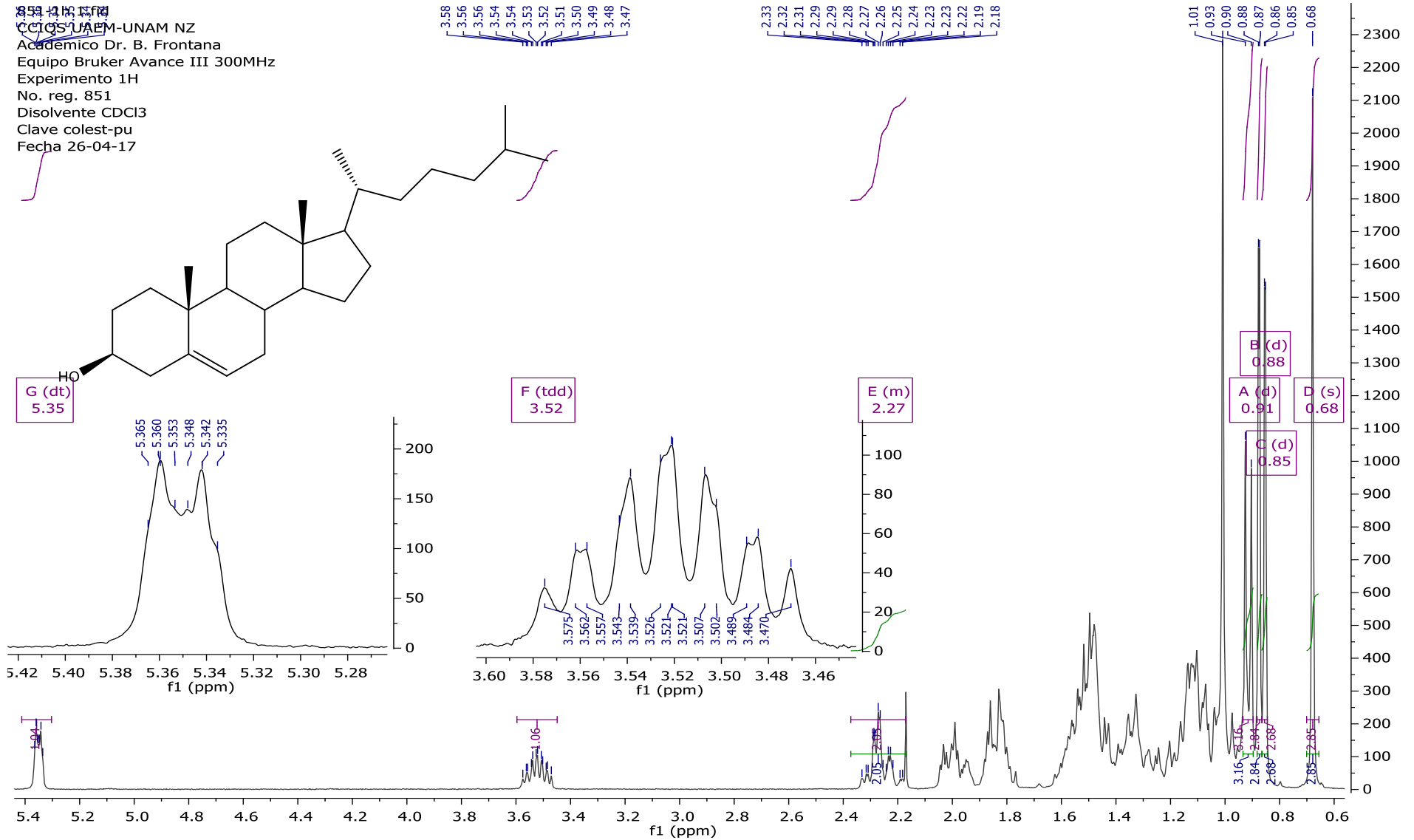
Experimento 1H

No. reg. 851

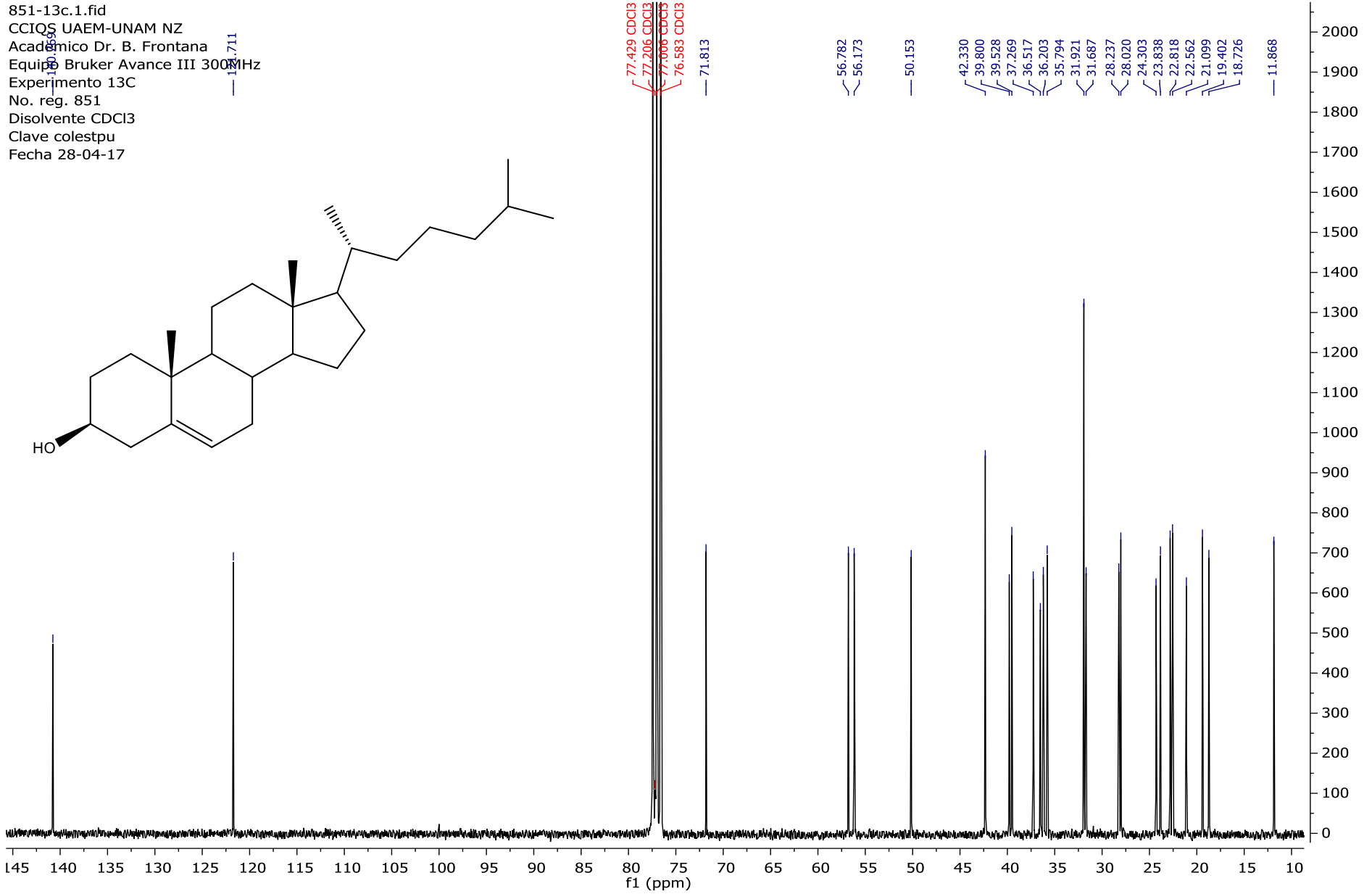
Disolvente CDCl₃

Clave colest-pu

Fecha 26-04-17

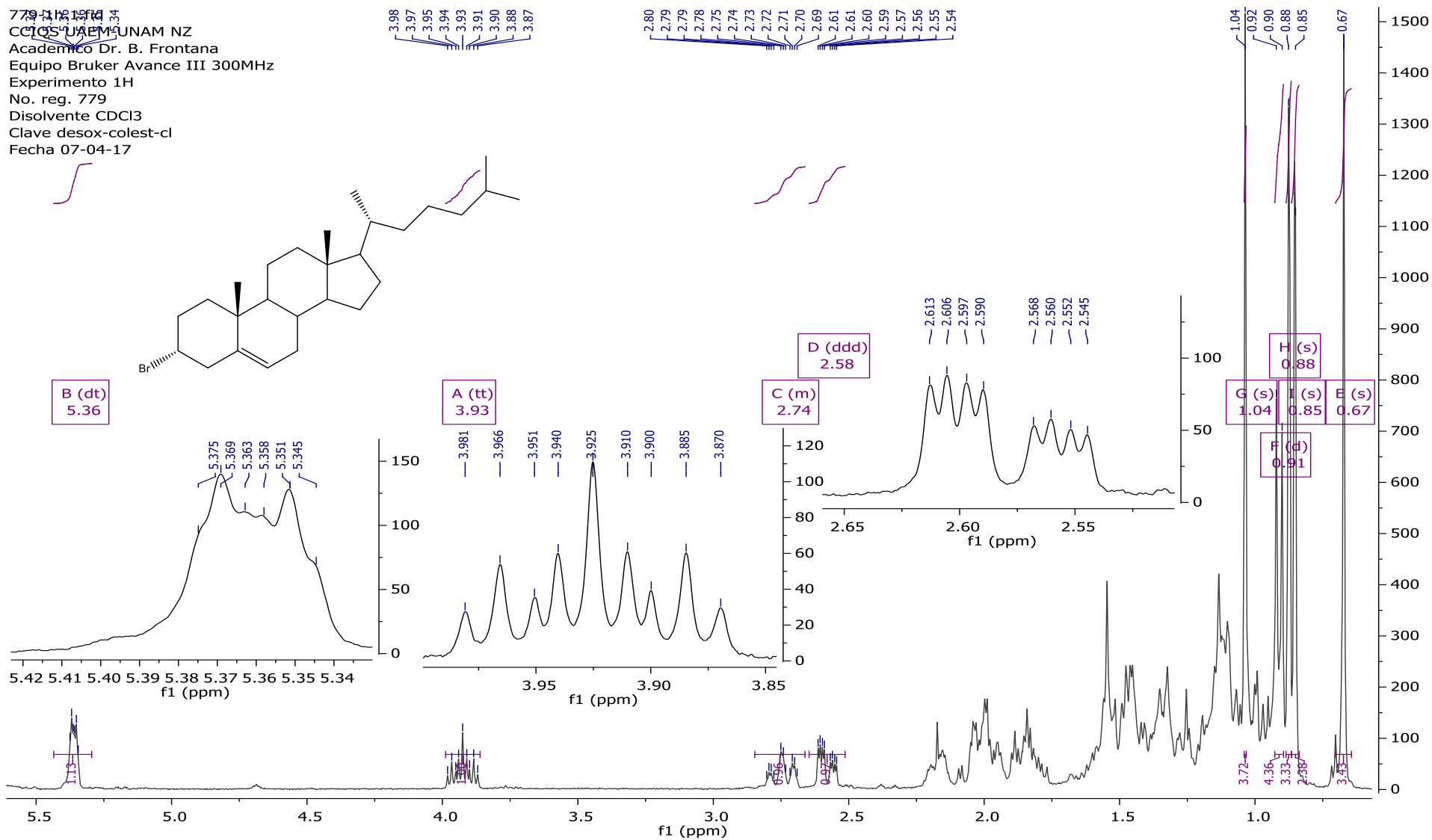


851-13c.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 851
Disolvente CDCl3
Clave colestpu
Fecha 28-04-17

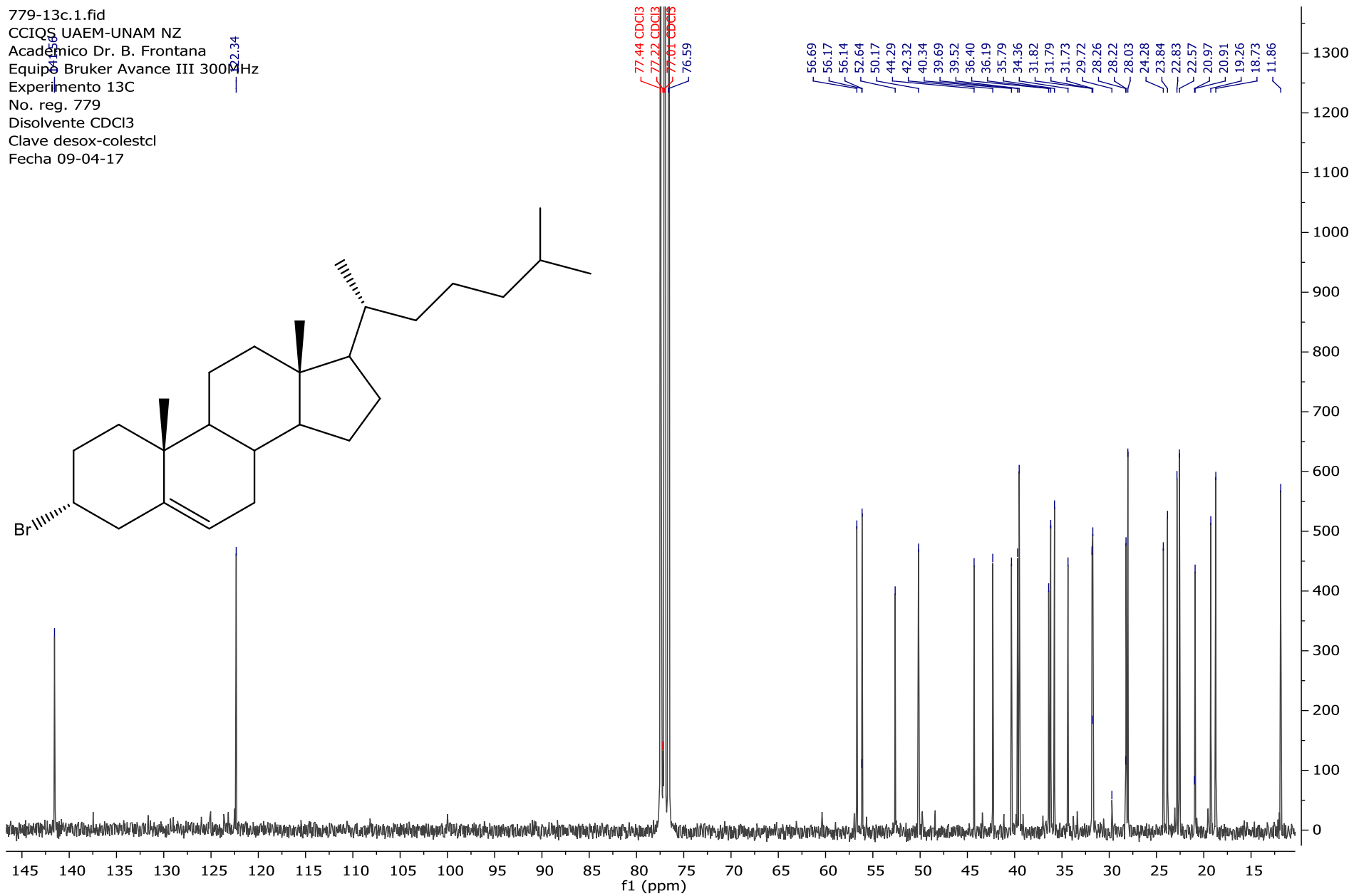


9.2 Caracterización de bromuro de colesterilo (12):

779-118-1914
 CCQCS-UNAM NZ
 Académico Dr. B. Frontana
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 779
 Disolvente CDCl₃
 Clave desox-colest-cl
 Fecha 07-04-17



779-13c.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Académico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 779
Disolvente CDCl3
Clave desox-colestcl
Fecha 09-04-17





Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

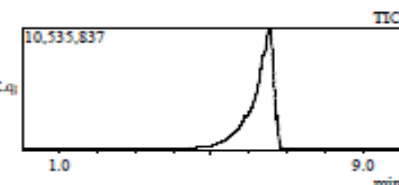


Laboratorio de Espectrometría de Masas Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus

Información del Análisis

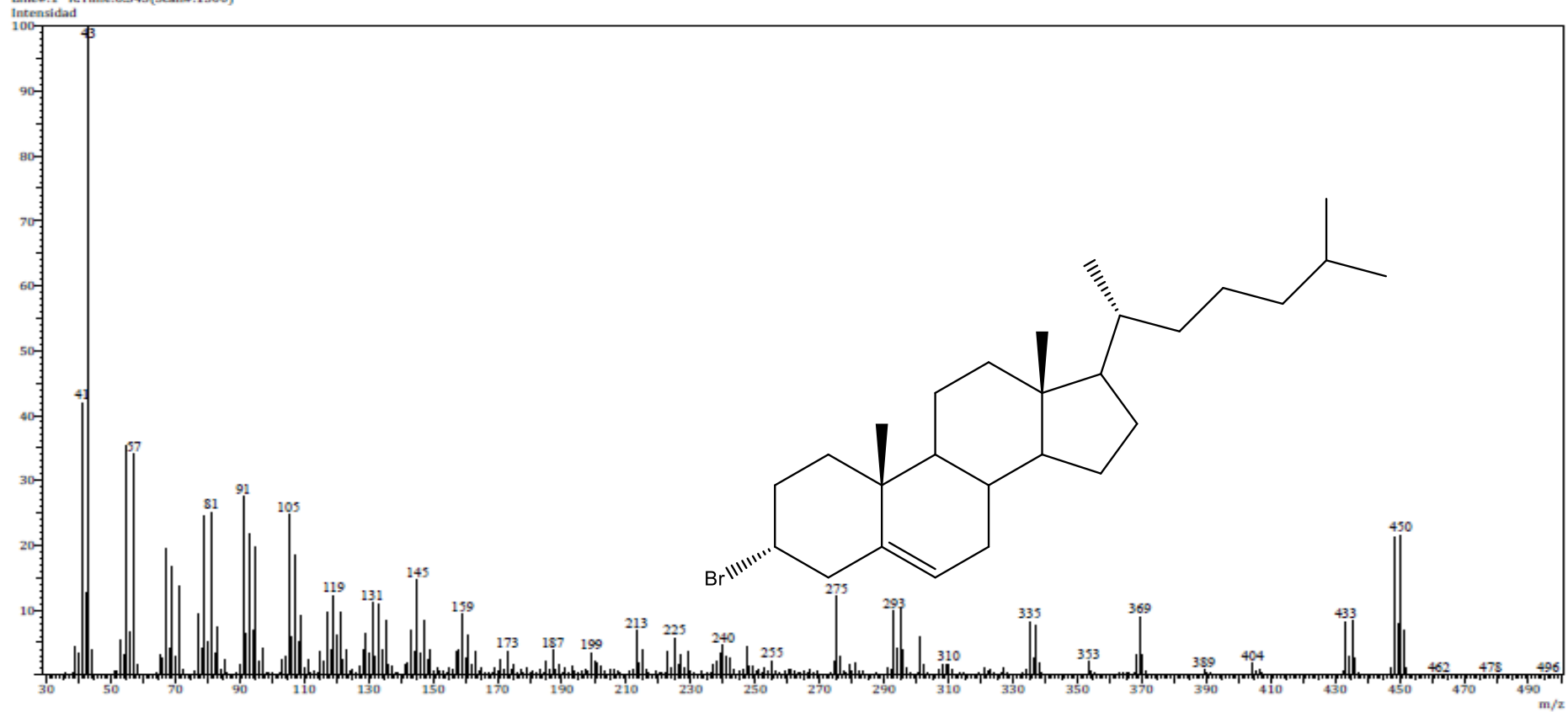
Fecha: 4/28/2017 1:31:45 PM
Número de registro: 2519
Nombre de la muestra: Desox-Colest-C1'
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₂₇H₄₅Br, PM 449 g/mol, P.F.76-82°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Bernardo Frontana
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. Bernardo Frontana\Osmar A. Marínes\2519_LTC.q
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\28042017-L.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

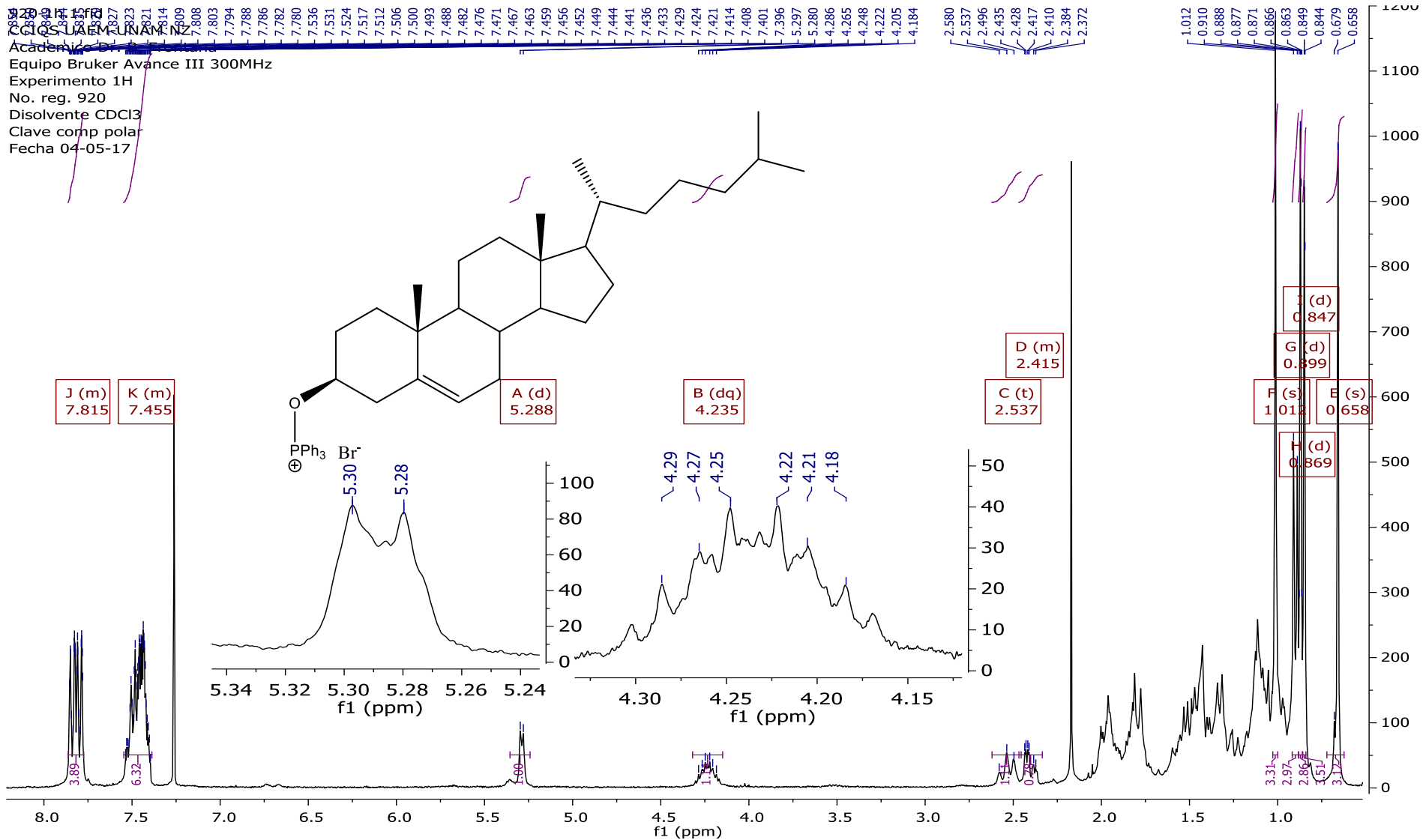


Espectro

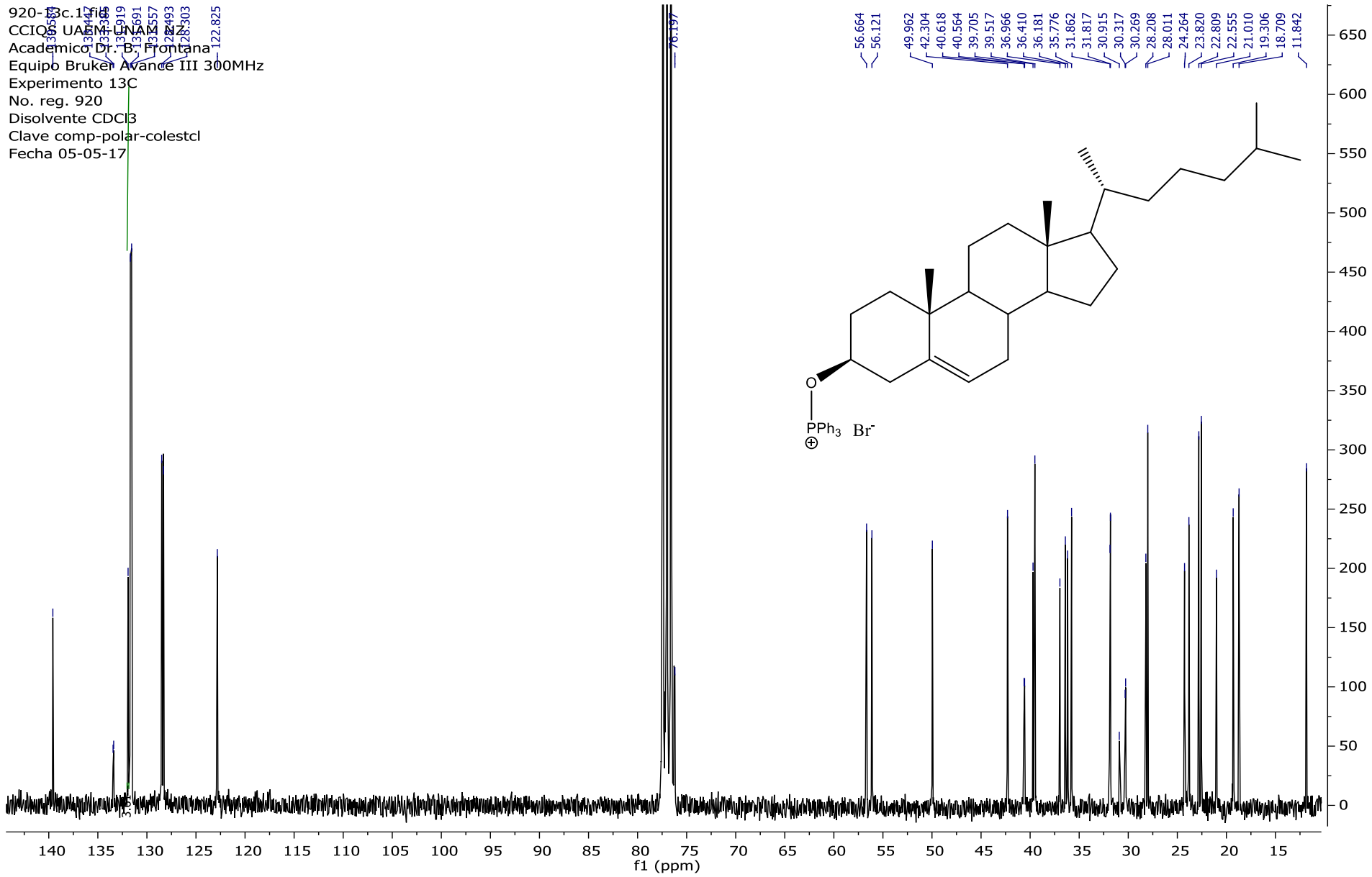
Line#1 RTime:6.545(Scan#:1300)



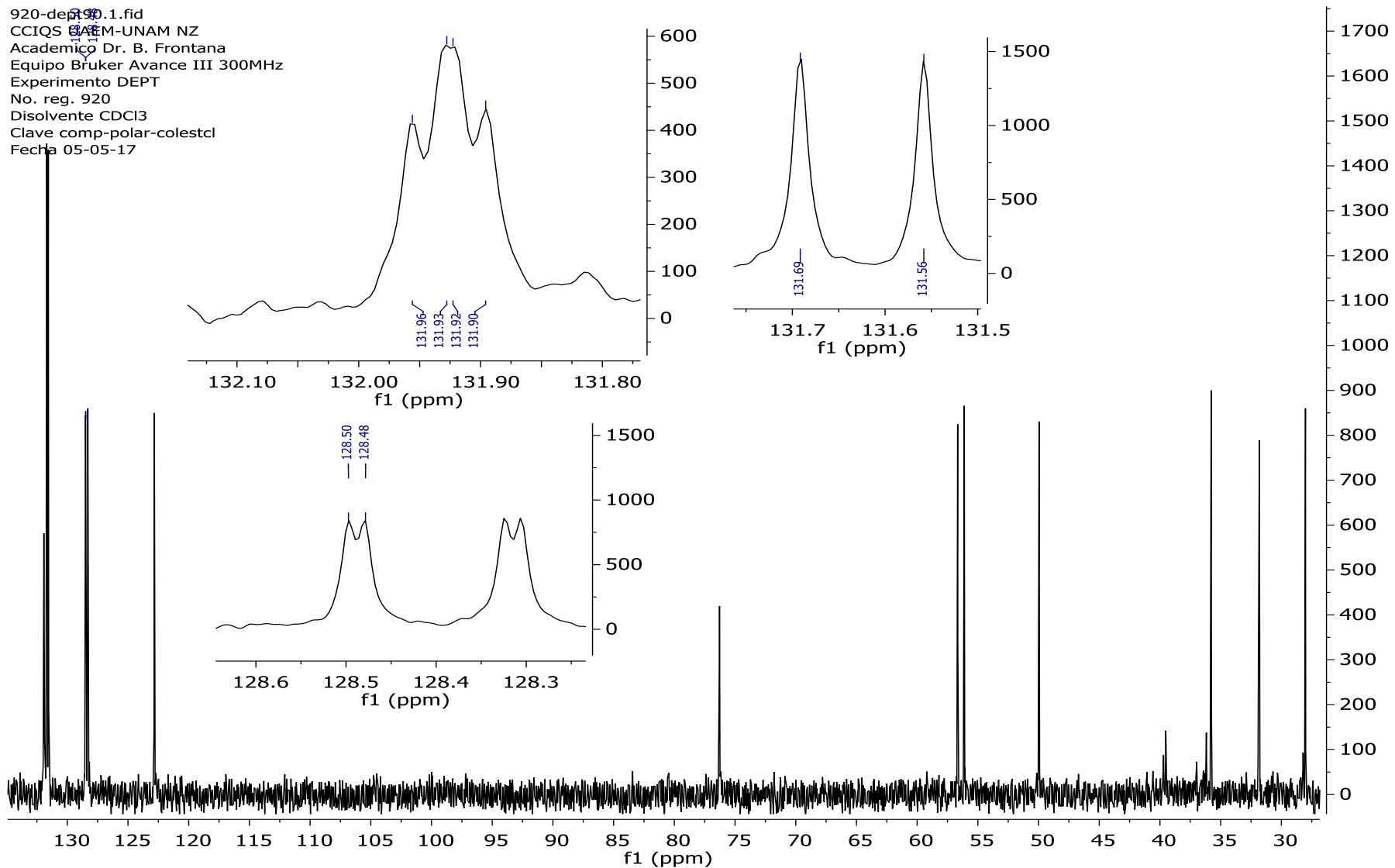
9.3 Caracterización de sal de fosonio de colesterol (13):



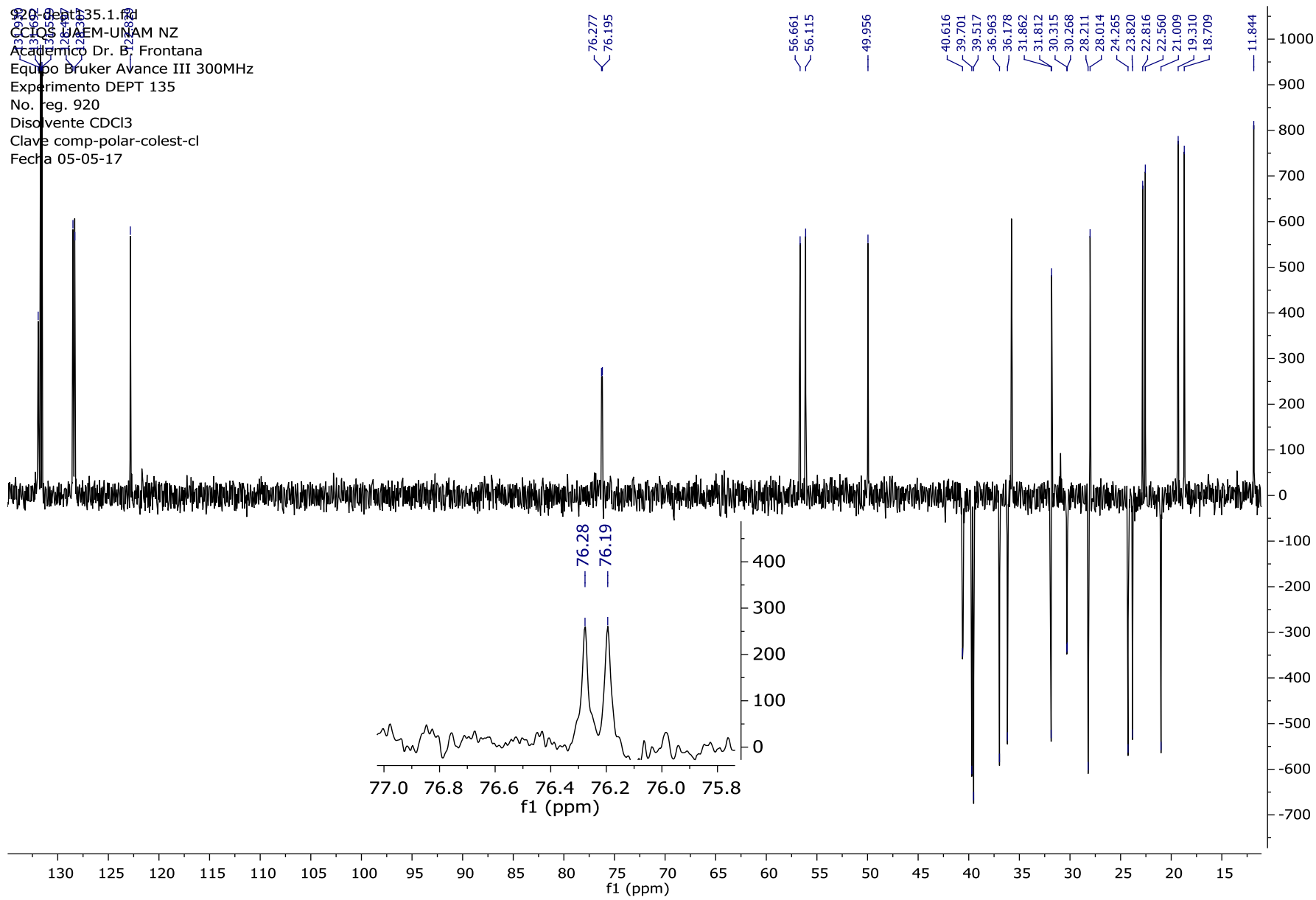
920-93
CCIQ UAEM
Academico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 920
Disolvente CDCl3
Clave comp-polar-colestcl
Fecha 05-05-17



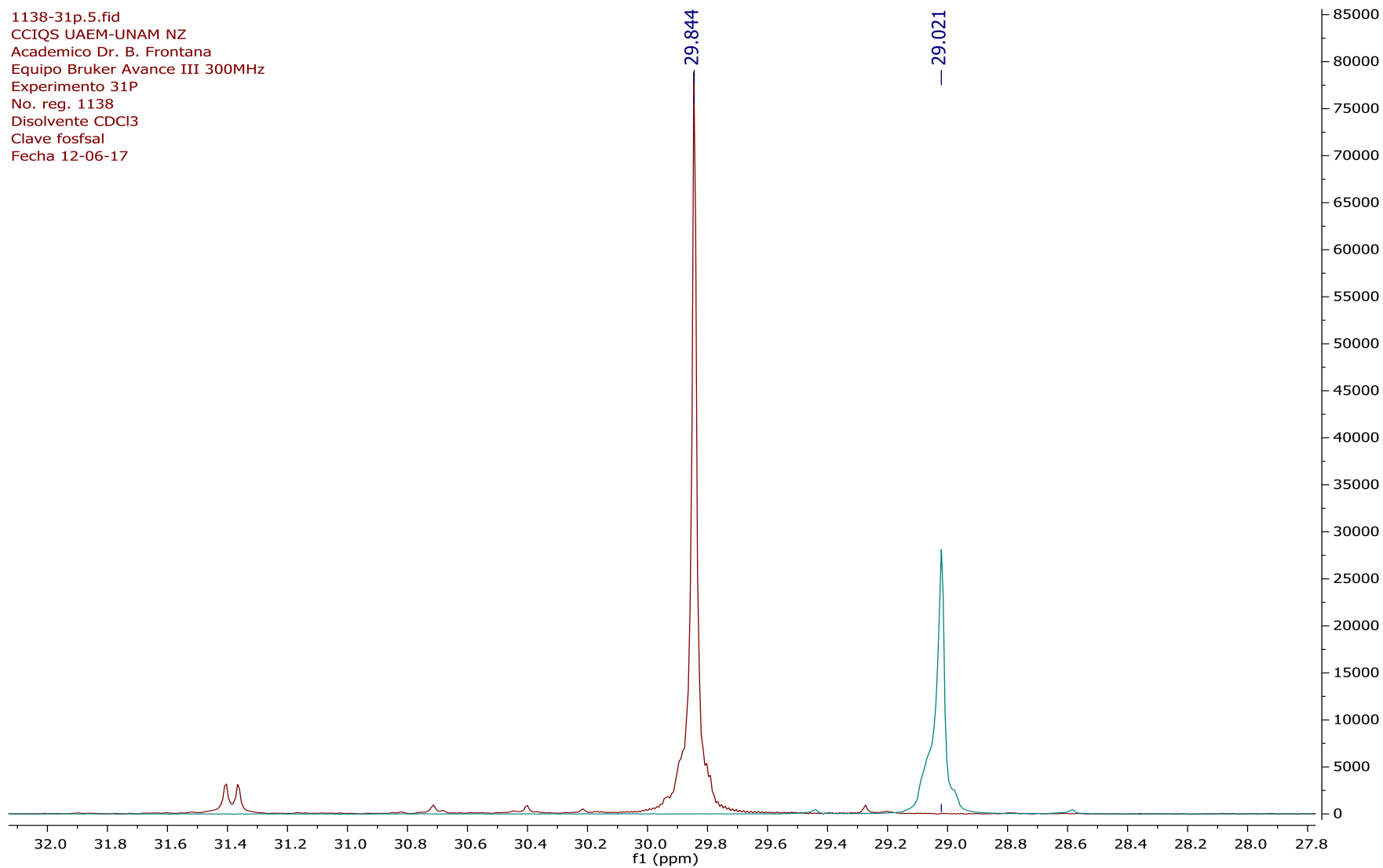
920-dept-90.1.fid
CCIQS CEM-UNAM NZ
Academico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento DEPT
No. reg. 920
Disolvente CDCl3
Clave comp-polar-colestcl
Fecha 05-05-17



920-00135.1.f2
CCIOS-IAEM-UNAM NZ
Academico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento DEPT 135
No. reg. 920
Disolvente CDCl3
Clave comp-polar-colest-cl
Fecha 05-05-17



1138-31p.5.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 31P
No. reg. 1138
Disolvente CDCl3
Clave fosfsal
Fecha 12-06-17



Comparación de los espectros de RMN-³¹P de el óxido de TFF (verde) y de la sal de fosonio de colesterol (rojo).

9.4 Caracterización de criptomeridiol (7):

1689-1h
 CCIQS UAEM-TUNAM NZ
 Dr. BF
 Clave: cript-pu-01
 1H
 CDCl3
 Varian NMRSystem de 500MHz
 No. reg. 1689
 7-07-2016

1.94
1.93
1.91
1.82
1.82
1.81
1.81
1.80
1.79
1.79
1.78

1.22
1.22
1.20
1.13
1.12

0.87
0.87

4.49
4.48
4.47

2.47

1.92

1.80

1.22

1.20

1.13

0.87

2.66

1.10

1.04

3.50

3.24

2.85

3.00

F (s)

E (d)

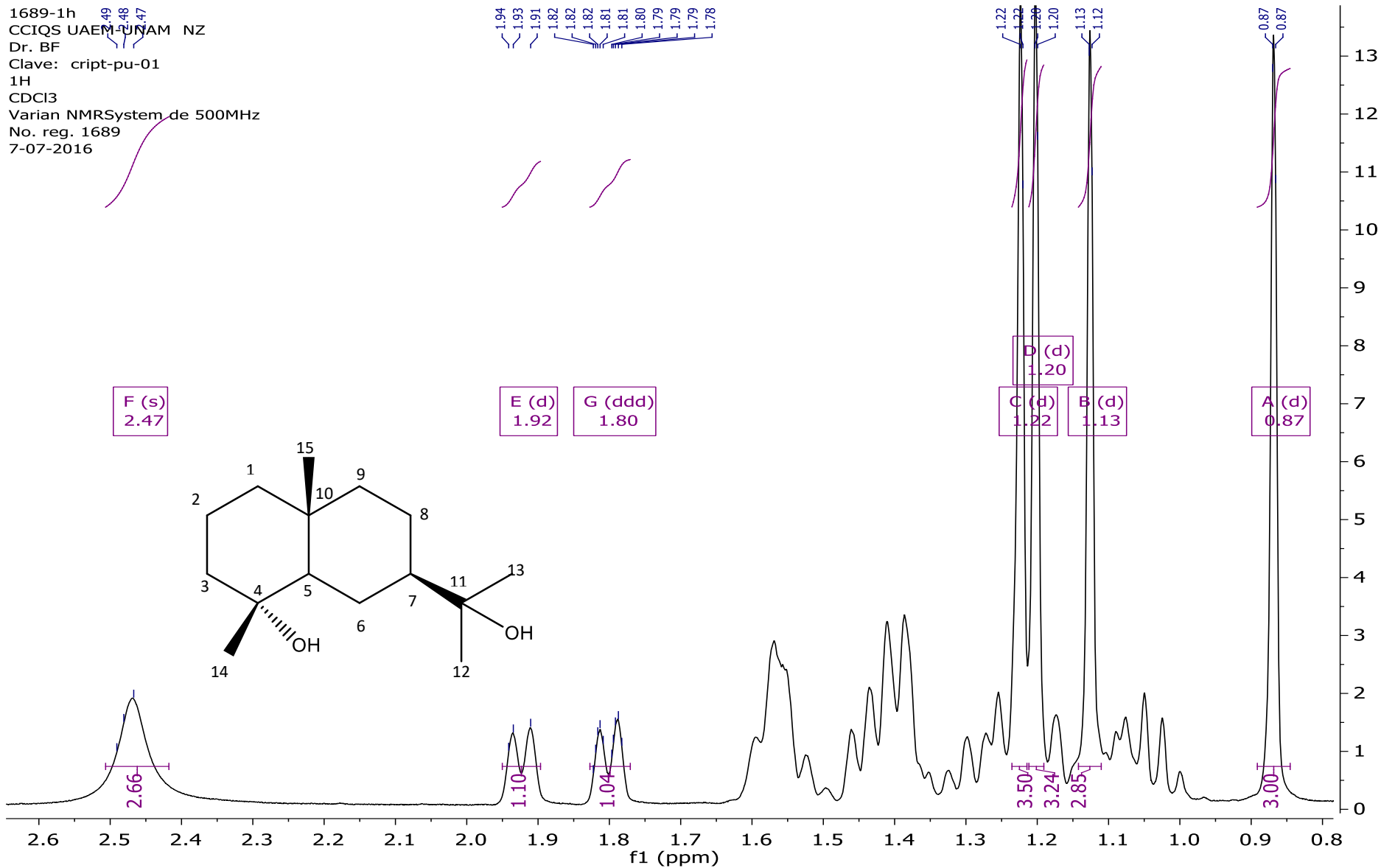
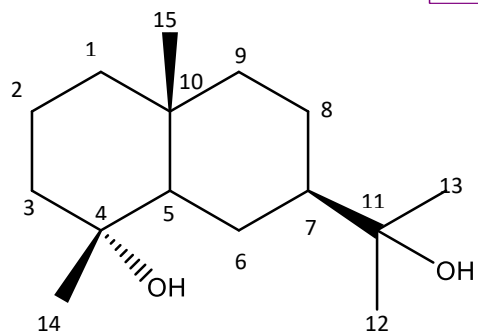
G (ddd)

C (d)

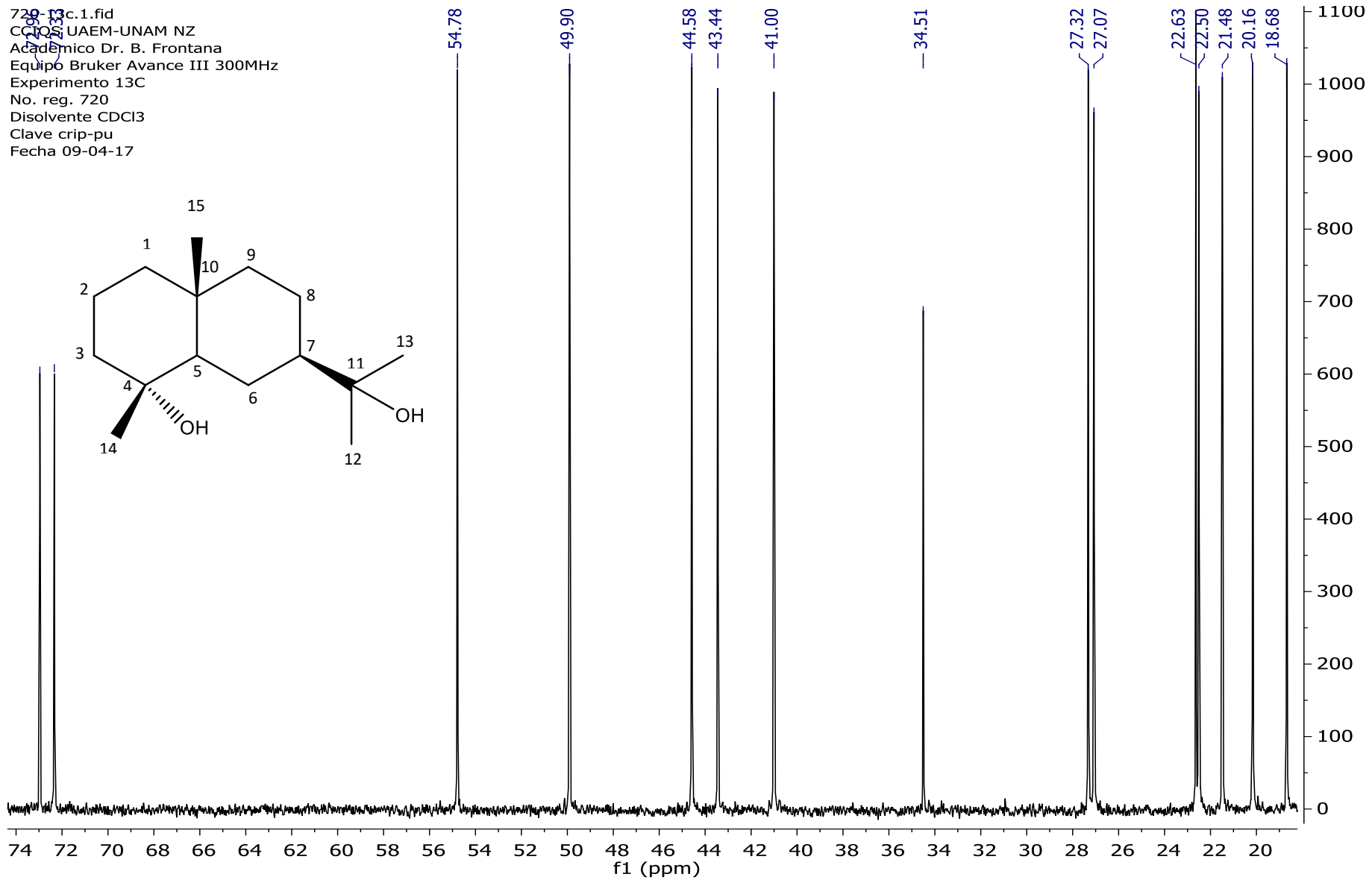
D (d)

B (d)

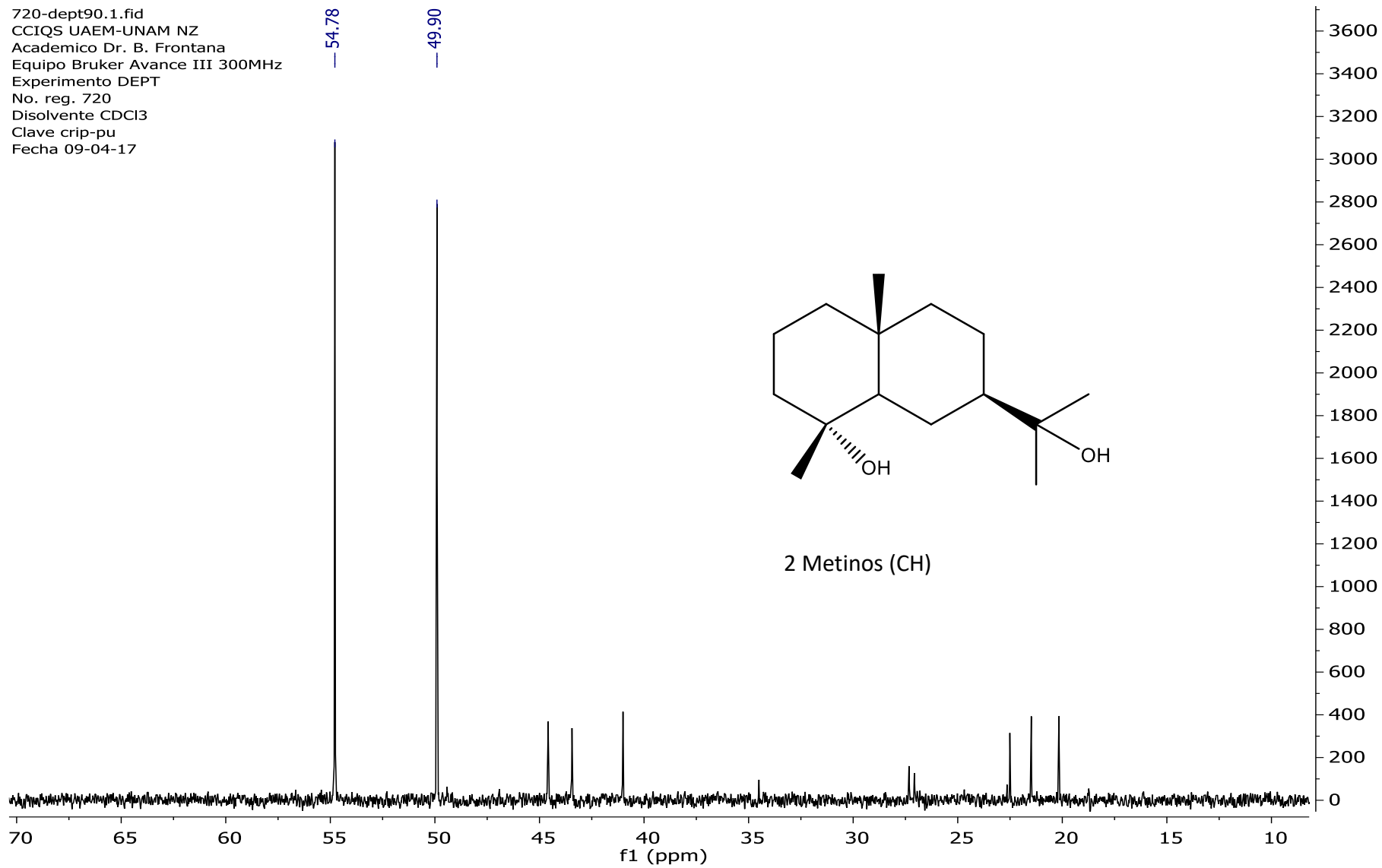
A (d)



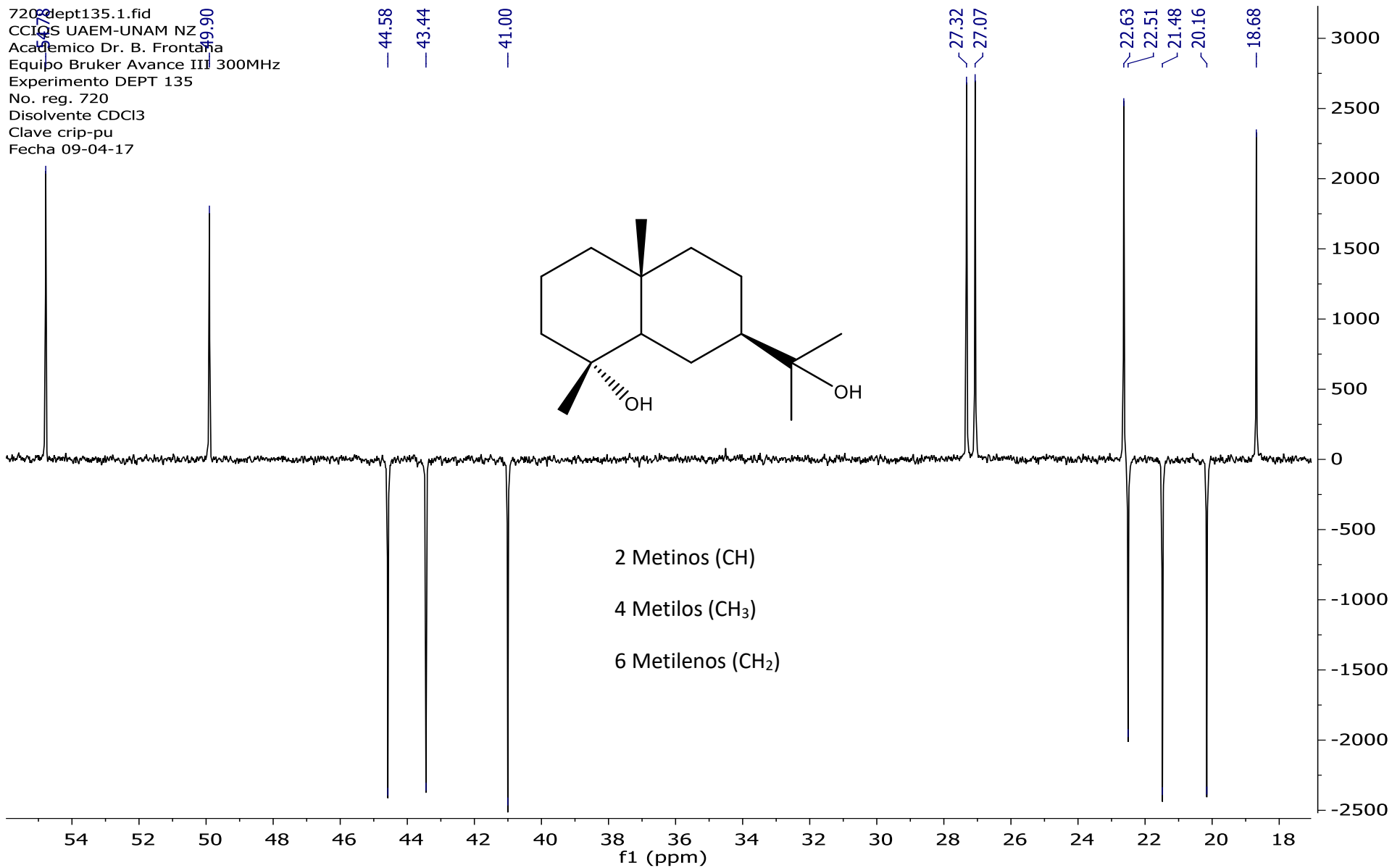
720-13c.1.fid
CCTQ UAEM-UNAM NZ
Académico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 720
Disolvente CDCl3
Clave crip-pu
Fecha 09-04-17



720-dept90.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento DEPT
No. reg. 720
Disolvente CDCl3
Clave crip-pu
Fecha 09-04-17

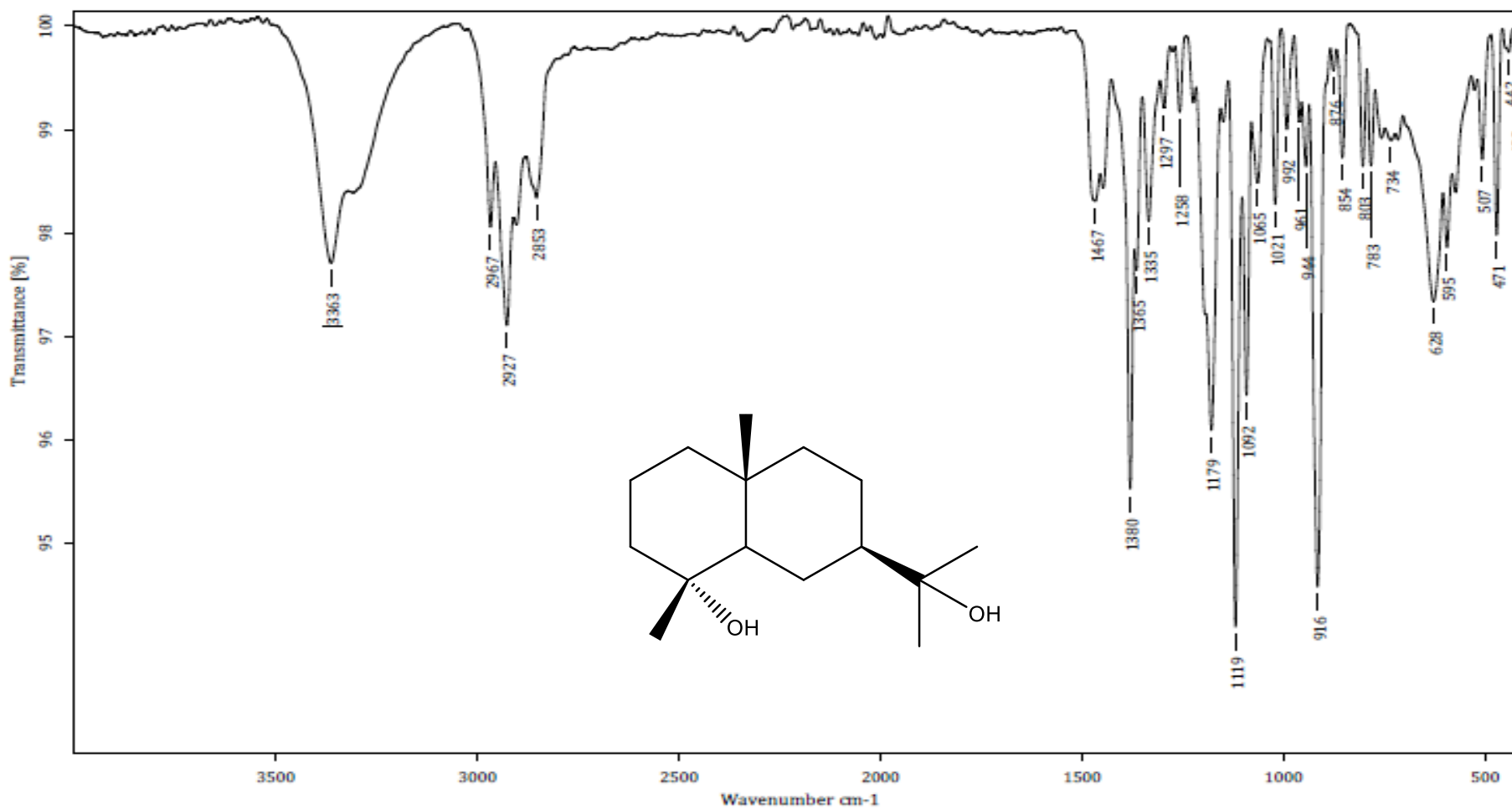


720dept135.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento DEPT 135
No. reg. 720
Disolvente CDCl3
Clave crip-pu
Fecha 09-04-17





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



C:\OPUS_7.0.122\USUARIOS\Dr. Frontana\Osmar A. Marines\0752_LTC.0

Cript-Pu-01

Sólido

24-08-2016

Equipo de Infrarrojo marca Bruker, modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR

Realizó: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

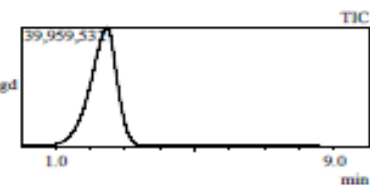
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

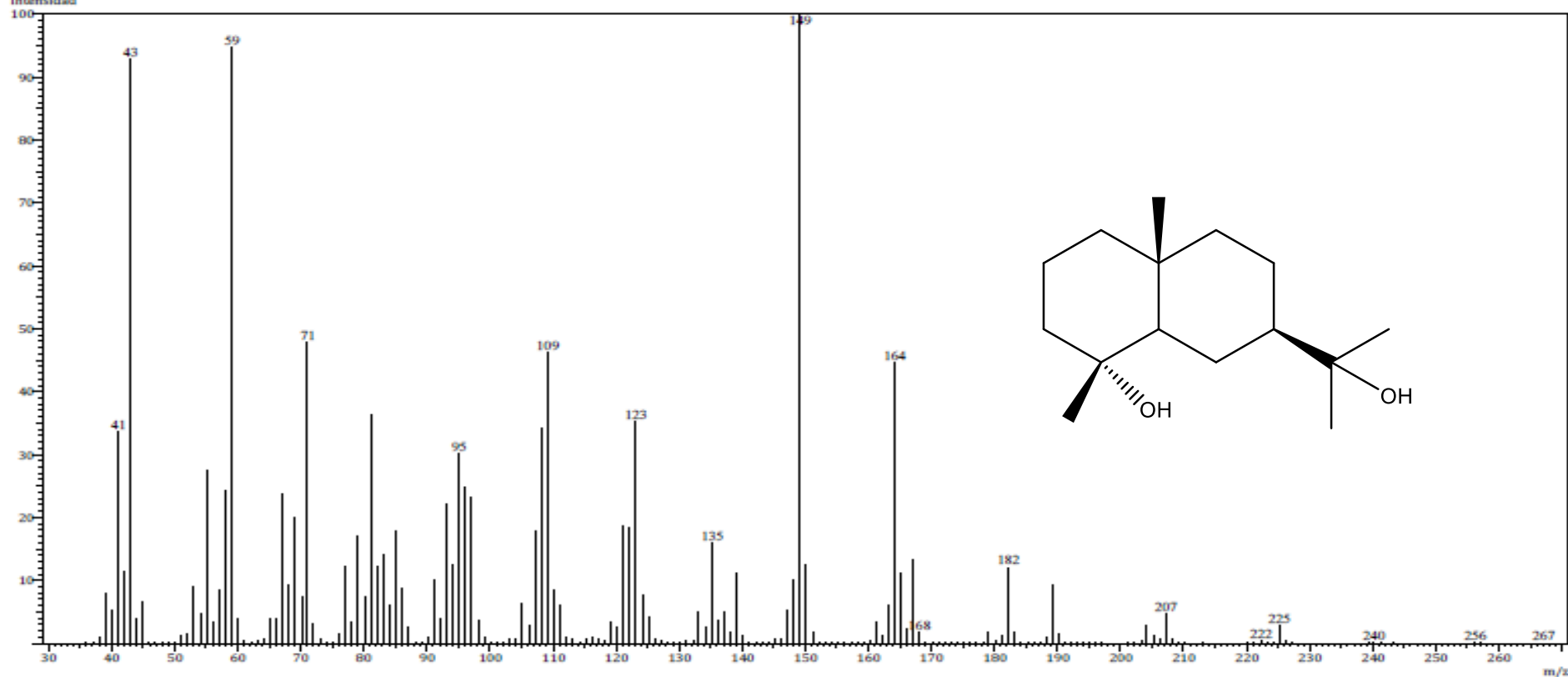
Fecha: 1/31/2017 11:56:00 AM
Número de registro: 2377
Nombre de la muestra: Cript-PU-01
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₁₅H₂₈O₂, PM 240 g/mol, P.F.139-140°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Bernardo Frontana
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. Bernardo Frontana\Osmar A. Marín\2377_LTC.qgd
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_300°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\31012017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

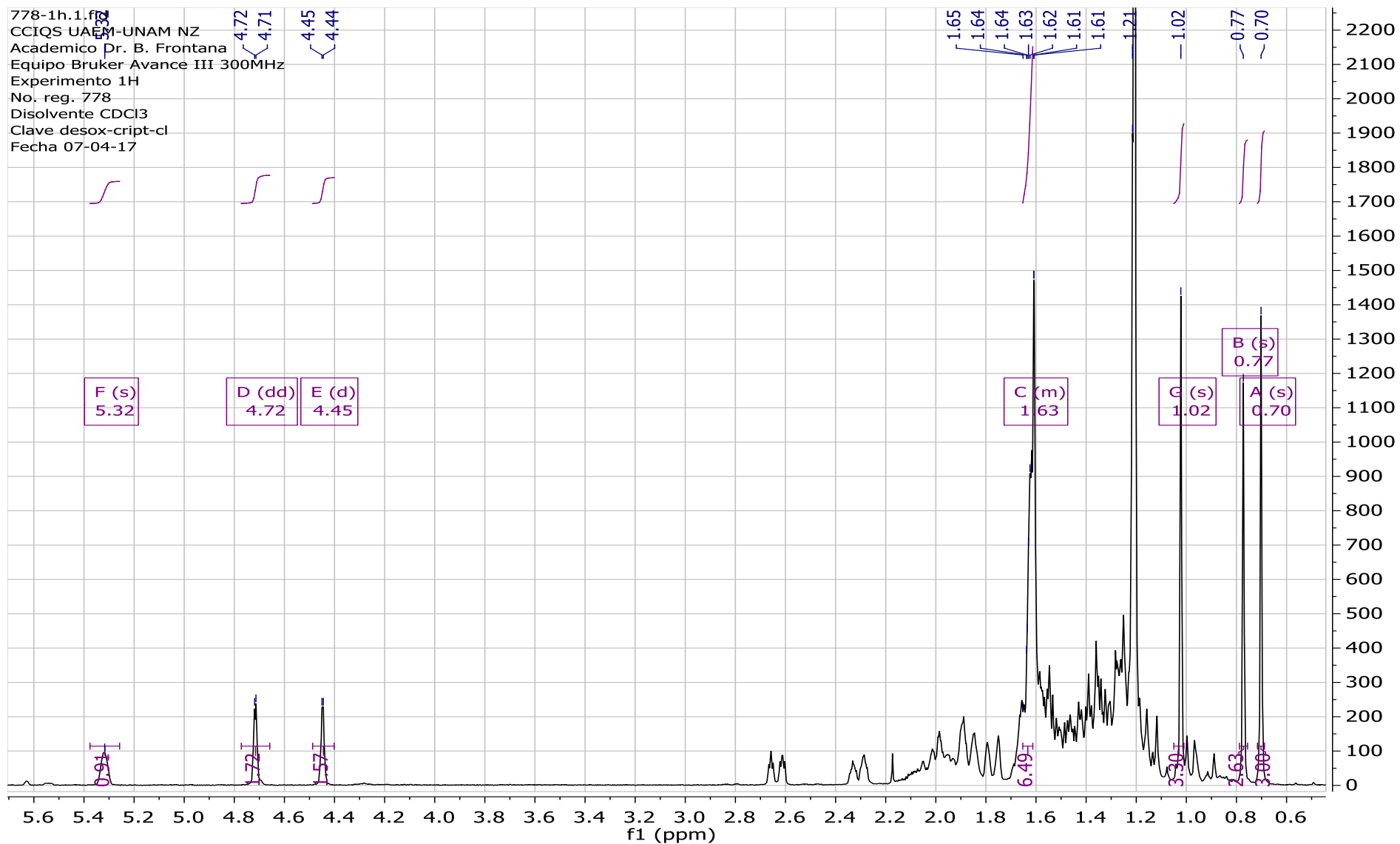


Espectro

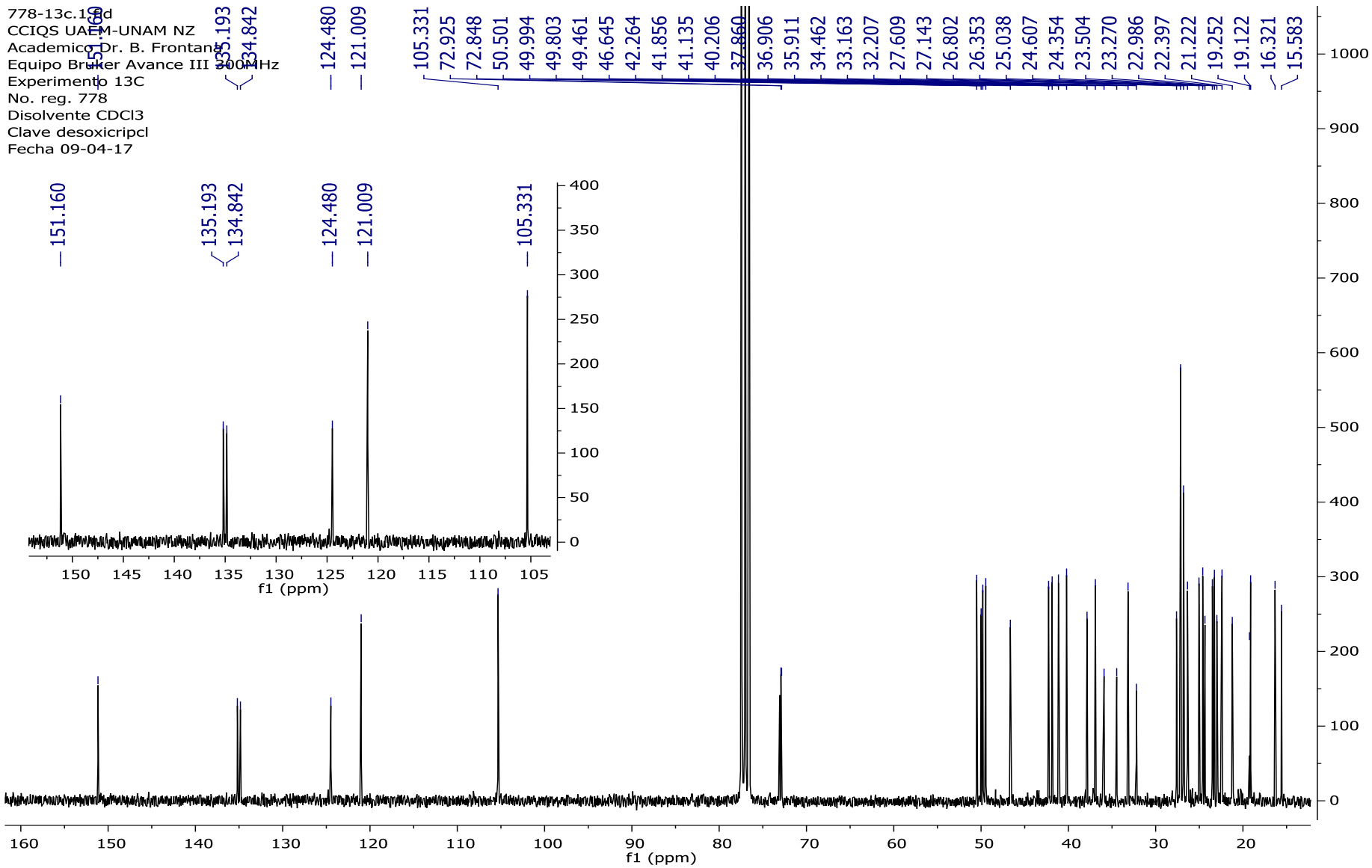
Línea#: 1 R.Time: 2.485 (Scan#: 488)
Intensidad



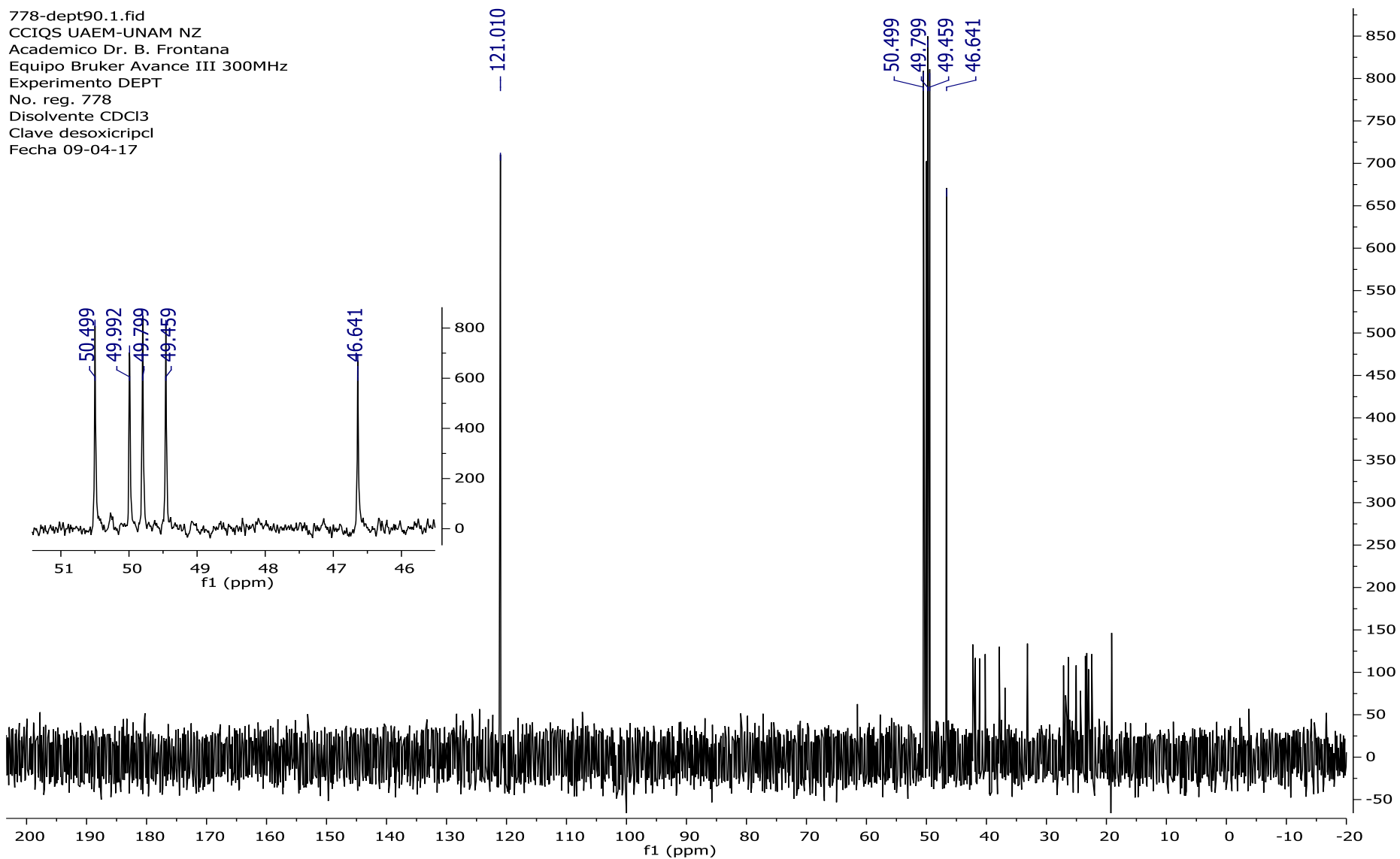
9.5 Caracterización de la mezcla de compuestos; intermedeol (15), α -eudesmol (16) y el dieno (17):



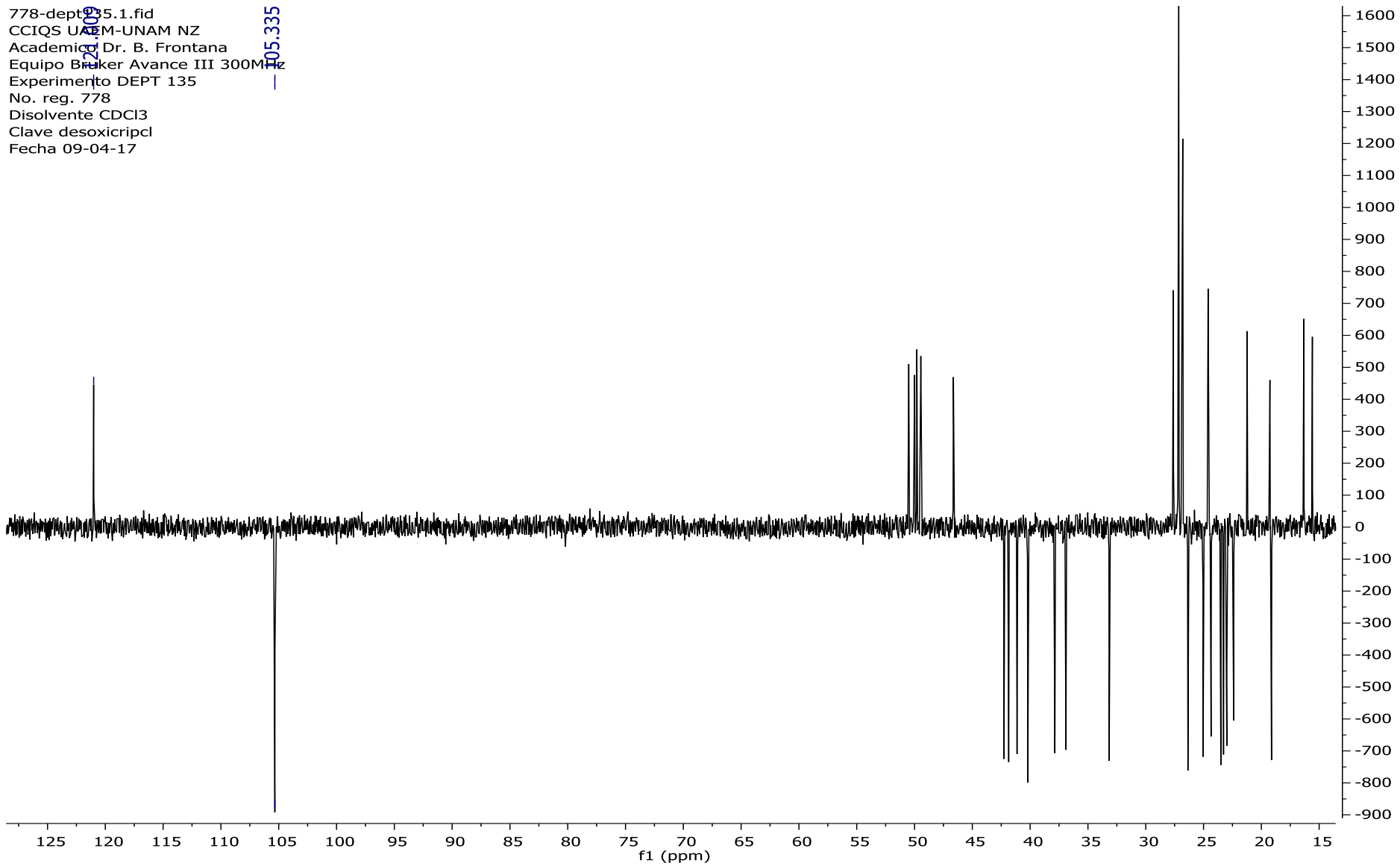
778-13c.1.d
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dr. B. Frontan
 Equipo Bruker Avance III
 Experimento 13C
 No. reg. 778
 Disolvente CDCl3
 Clave desoxicripcl
 Fecha 09-04-17



778-dept90.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento DEPT
No. reg. 778
Disolvente CDCl3
Clave desoxicripl
Fecha 09-04-17



778-dept-135.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento DEPT 135
No. reg. 778
Disolvente CDCl3
Clave desoxicripl
Fecha 09-04-17





Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

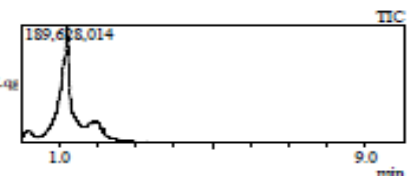
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

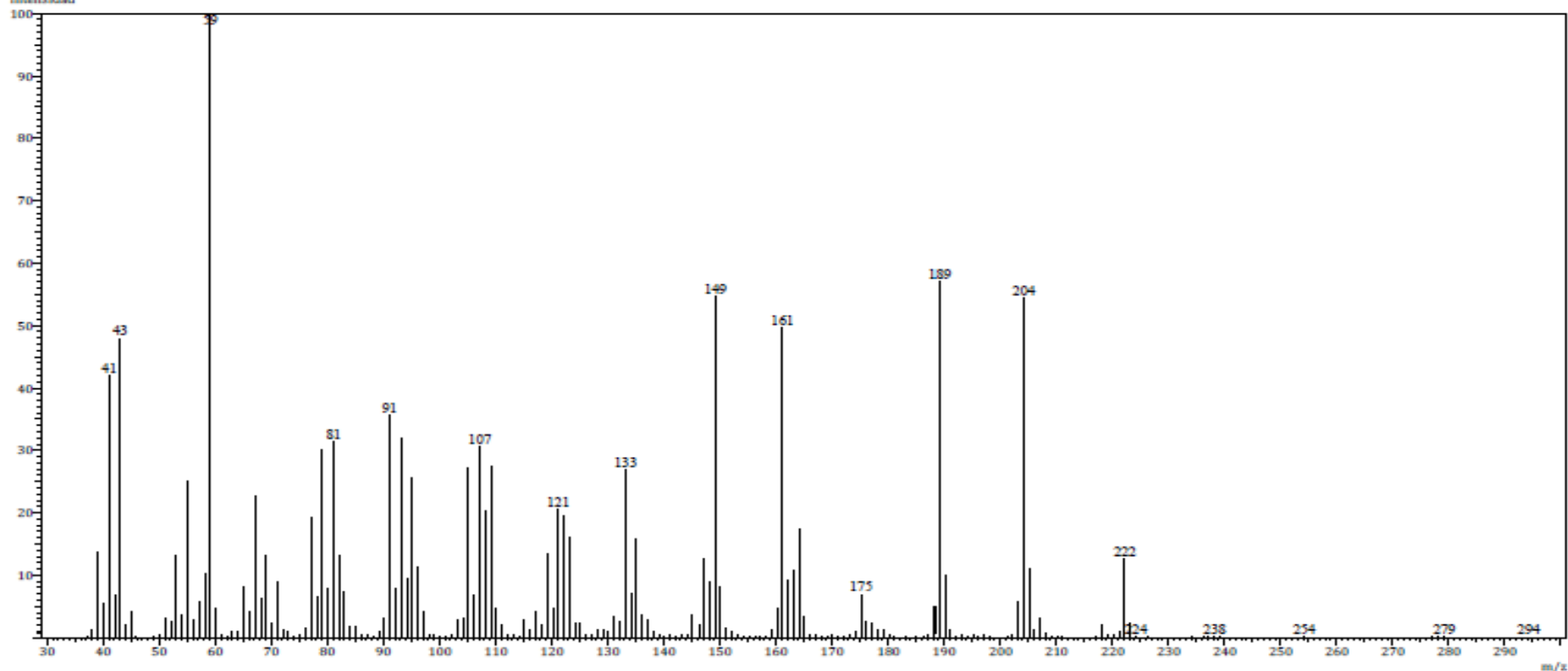
Fecha: 2/1/2017 10:57:59 AM
Número de registro: 2378
Nombre de la muestra: Desox-C1
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C15H26O, PM 222 g/mol, P.F.34-36°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Bernardo Frontana
Data File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. Bernardo Frontana\Osmar A. Marines\2378_LTC.q
Method File: C:\GCMSsolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSsolution\System\Tune1\01022017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz



Espectro

Line#1 R.Time:1.225(Scan#:236)



9.6 Estimación de la composición porcentual en masa de los derivados desoxigenados del criptomeridiol mediante RMN-H

Es posible realizar esta estimación sólo cuando existen señales características y únicas de los compuestos que forman la mezcla, además, dichas señales deben estar bien caracterizadas, es decir, se tiene que saber con seguridad a qué parte de la molécula pertenece y cuántos protones debe haber en esa señal.

En el caso de la mezcla de compuestos obtenida en este trabajo, en el espectro de RMN-H se observa una señal en 5.32 ppm que integra para 1, que corresponde únicamente al CH del α -Eudesmol. También se observan dos dobles de dobles que integran para 2 en 4.72 y 4.45 ppm, que corresponden a los metilenos terminales de los dobles enlaces del intermedeol y del dieno **17**, respectivamente.

Con estas señales que sólo corresponden a los respectivos compuestos arriba mencionados, la estimación se realizó como sigue:

1. Se le asignó el valor exacto de la integral a la señal en 5.32 ppm, es decir, que se integró el espectro y se le asignó el valor de 1.
2. Posteriormente y en base al valor de referencia de la integral anterior, se integraron las demás señales, resultando en valores de 1.29 para la señal en 4.72 y 1.23 para la señal en 4.45.
3. El siguiente paso consistió en dividir el valor de la integral dado por el programa para visualizar los espectros (MestreNova) entre el valor que debería tener esa integral, es decir, que la integral de las señales en 4.45 ppm y 4.72 ppm se dividieron entre 2, mientras que la señal en 5.32 ppm se dividió entre 1. El valor resultante de esta operación, 0.645 para la señal en 4.72 ppm y 0.615 para la de 4.45 ppm, corresponde a la relación molar que mantienen los compuestos correspondientes (**15** y **17**) con el compuesto **16**.
4. El resultado puede expresarse de manera más familiar en forma de porcentajes, para ello, se divide el valor entregado por MestreNova entre la suma de las proporciones encontradas para cada señal y se multiplica por cien, es decir:

CÁLCULO DE LA RELACIÓN MOLAR DE LOS COMPUESTOS 15 Y 17 CON EL COMPUESTO 16.		
α -Eudesmol (16)	Intermedeol (15)	Eudesmadieno (17)
$\frac{1}{1} = 1$	$\frac{1.29}{2} = 0.645$	$\frac{1.23}{2} = 0.615$

$$\text{Suma de proporciones} = 1 + 0.645 + 0.615 = 2.26$$

$$\% \alpha - \text{Eudesmol} = \frac{1}{2.26} \times 100 = 44.25\%$$

$$\% \text{Intermedeol} = \frac{0.645}{2.26} \times 100 = 28.54\%$$

$$\% \text{Eudesmadieno} = \frac{0.615}{2.26} \times 100 = 27.21\%$$