



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

**“Activación electroquímica de *N*-(aminoalquil) ftalimidas
y su aplicación en reacciones de síntesis orgánica radicalaria”**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS**

P R E S E N T A

Q. Erick Steven Patiño Alonzo

TUTOR PRINCIPAL:

**Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe.
Instituto de Química, UNAM**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Junio 2023.



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.

Agradecimientos

Agradezco profunda y sinceramente a:

Dios, por darme la oportunidad de vivir esta bendecida e incierta aventura llamada vida.

Mis padres, David y Judith, por siempre creer en mí y siempre apoyar mis sueños. Creyeron en mi cuando les dije que quería hacer música y me compraron mis guitarras, y creyeron en mi cuando les dije que me iba de la casa con el sueño de hacer ciencia. Soy capaz de todo mientras tenga su amor y ustedes sigan creyendo en mí.

Mis hermanos, Kevin y Jeremy, porque ustedes me han inspirado en todo momento.

Mi familia. Especialmente a mi abuela Mariana, porque su amor siempre ha estado presente, a través de Dios.

A Jordano Zambrano, Fernanda Romero y Pamela Pereira por su amistad constante que siempre ha sido un gran apoyo, y prevalece a pesar de la distancia y el tiempo. Y a Daniela A. Martínez O., por devolverme la calma, acompañar mis pequeños logros y darme aliento cuando más lo necesitaba.

Mis amigos del laboratorio, en especial a: David Bassoco, Manuel H. Ríos, Paola Flores, Auri Arriaga, Alejandra Pérez, José Manuel Ramos, Álvaro Terán, Fernanda Cifuentes, Diego Chicas, Jessica Sotelo y Francisco Bravo. Porque ustedes han sido parte fundamental del crecimiento personal y profesional que he tenido en los últimos dos años.

Mi tutor, Dr. Bernardo Frontana, porque trabajando con usted aprendí lo que es emocionarse por la ciencia. También, que no hay resultados buenos ni malos, solo resultados, y que la ciencia necesita que estos sean entendidos y explicados. Le agradezco profundamente por confiar en mí y guiar mi trabajo.

Dr. Enrique Maroto, Dr. Alex Palma, Dr. Fernando Cedeño y Dr. Bernardo Frontana. Porque aprender de química con ustedes me dió la certeza de que estaba en el lugar correcto.

A las técnicas académicas MSc. María de las Nieves Zavala Segovia y MSc. Lizbeth Triana Cruz por el apoyo brindado con los diferentes servicios analíticos.

Al Dr. Felipe de J. González Bravo y la Dra. Liliana Quintanar (CINVESTAV) por su gentil ayuda en los experimentos de RPE.

A mis sinodales, Dr. Felipe de J. González Bravo, Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez, Dr. Luis Ángel Polindara García, Dr. Arturo de J. García Mendoza y Dr. José Alfredo Vázquez Martínez por la retroalimentación brindada que, además de contribuir a mejorar la calidad de este trabajo, me dejó una buena enseñanza.

A Conacyt por la beca otorgada (CVU: 1138784. Proyecto A1-S-18230).

Dedicatoria

A mis padres y héroes personales: Judith Alonzo y David Patiño.

Erick Steven Patiño Alonzo

Congresos y publicaciones

Congresos

XXXVII Congreso de la SMEQ. BUAP, Puebla, Puebla, México. Octubre, 2022.

Título del trabajo: "Estabilidad inusual de los radicales aniones de *N*-(bencilamino) y *N*-(bencilimino) ftalimidas electrogenerados en MeCN".
Presentación Oral. Modalidad Presencial

XIII Simposio Interno. CCIQS, Toluca de Lerdo, Edo. Méx, México. Enero, 2023.

Título del trabajo: "Estabilidad inusual de las *N*-(aminobencil) ftalimidas y su aplicación como mediadores redox".
Presentación de Cartel (Premio al 2do lugar). Modalidad Presencial.

Publicaciones

N-(aminobenzyliden)phthalimides as a new redox mediator family for the selective indirect reduction of benzyl or allyl halides. Erick S. Patiño-Alonzo, Joaquín Barroso-Flores, Bernardo Antonio Frontana-Urbe. (Aceptado para su publicación en la revista *ChemCatChem* el 1 de junio del 2023) <https://doi.org/10.1002/cctc.202300489>.

Índice de contenido

1. Capítulo I.....	1
Marco Teórico	1
1.1. Activación de moléculas orgánicas vía transferencia electrónica: Principio de funcionamiento	1
1.2. Doble capa eléctrica.....	2
1.3. Transferencia de masa en la celda electroquímica.....	3
1.4. Electrodo.....	6
1.5. Electrolito soporte.....	7
1.6. Celdas.....	8
1.7. Voltamperometría cíclica aplicada a la electrosíntesis orgánica	9
1.8. Ventajas y desventajas de la Electrosíntesis Orgánica	10
1.8.1. Ventajas	10
1.8.2. Desventajas y posibles soluciones	11
1.9. Reducción electroquímica de ftalimidas.....	12
1.10. Macroelectrólisis de ftalimidas y sus derivados.....	14
1.11. Catálisis redox o electrólisis indirecta.....	16
1.12. Voltamperometría cíclica de un proceso de catálisis redox	17
1.13. Fuerza motriz en el funcionamiento de un mediador redox.....	19
1.14. Ventajas de la catálisis redox a nivel sintético.....	19
1.15. Ventajas de la catálisis redox desde la óptica de la química verde.....	20
1.16. Características fundamentales de un mediador redox y parámetros para su caracterización	21
1.17. Adición de nucleófilos nitrogenados sobre sistemas carbonílicos y eliminación E1: Condensación de aminas y carbonilos.....	21
1.18. Hidracinas y <i>N</i> -(aminoalquil) ftalimida	23
1.19. Reducción en química orgánica vs. reducción en electroquímica.....	24
1.20. Electrorreducción de haluros de alquilo RX	26

1.20.1.	Electrorreducción directa	26
1.20.2.	Electrorreducción indirecta o catálisis redox	27
1.21.	Reducción de haluros de bencilo	29
2.	Capítulo II	30
	Síntesis y caracterización de <i>N</i> -(iminobencil) y <i>N</i> -(aminobencil) ftalimidas.....	30
2.1.	Introducción	30
2.2.	Materiales y reactivos	30
2.3.	Resultados	31
2.3.1.	Síntesis de <i>N</i> -(iminoalquil) ftalimidas	31
2.3.2.	Caracterización de <i>N</i> -(iminoalquil) ftalimidas	33
2.3.3.	Síntesis de <i>N</i> -(aminobencil) ftalimidas	36
2.3.4.	Caracterización de <i>N</i> -(aminobencil) ftalimidas	37
2.3.5.	Otras síntesis	39
2.4.	Discusión	40
2.5.	Conclusiones	43
	Capítulo 3	44
	Estudios electroanalíticos de los compuestos 1a-f y 2a	44
3.1.	Introducción	44
3.2.	Materiales y reactivos	44
3.3.	Resultados	46
3.3.1.	Reversibilidad química del par redox 2a/2a⁻	46
3.3.2.	Estabilidad de 2a⁻ en macroelectrólisis	48
3.3.3.	Resonancia paramagnética electrónica de 2a	50
3.3.4.	Comportamiento de 2a en presencia de aceptores radicalarios	51
3.3.5.	Comportamiento de 2a en presencia de otros sustratos orgánicos	52
3.3.6.	Comportamiento electroquímico de los derivados 1a-1g	57
3.4.	Discusión	60

3.5. Conclusiones.....	68
4. Capítulo IV.....	69
Electrólisis preparativa de los compuestos sintetizados.....	69
4.1. Introducción.....	69
4.2. Materiales y reactivos.....	69
4.3. Resultados.....	70
4.3.1. Electrólisis de 2a sin ningún aditivo.....	70
4.3.2. Electrólisis de 1a y 2a para la obtención de γ -hidroxibenzolactamas..	71
4.3.3. Electrolisis de 2a para la obtención de 3a en ausencia de electrodo de sacrificio.	74
4.3.4. Reducción indirecta de bromuro de bencilo usando el compuesto 2a ..	75
4.3.5. Adición del radical bencilo electrogenerado indirectamente sobre un alqueno activado.....	81
4.4. Discusión.....	84
4.5. Conclusión.....	90
5. Conclusión general.....	91
5.1. Conclusiones específicas.....	91
6. Perspectivas.....	92
7. Anexos.....	93
7.1. Fundamentos de voltamperometría cíclica.....	93
7.1.1. Reacciones químicas homogéneas acopladas a reacciones de electrodo ¹¹	95
7.2. Espectros de ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN e IR de los compuestos 1a-1g y 2a-2d	97
7.2.1. Compuesto 1a	97
7.2.2. Compuesto 1b	99
7.2.3. Compuesto 1c	100
7.2.4. Compuesto 1d	101
7.2.5. Compuesto 1e	103

7.2.6.	Compuesto 1f	104
7.2.7.	Compuesto 1g	105
7.2.8.	Compuesto 2a	106
7.2.9.	Compuesto 2b	107
7.2.10.	Compuesto 2c	108
7.2.11.	Compuesto 2d	109
7.3.	Detalles experimentales para acumulación y detección de 2a⁻	110
7.3.1.	Montaje de la celda, electrodos y disoluciones.....	110
7.3.2.	Operación del software.....	112
7.3.3.	Forma de operación por el usuario.....	114
7.3.4.	Información adicional.....	114
7.4.	Voltamperometría cíclica de todos los compuestos sintetizados.....	115
7.5.	Espectros de ¹ H y ¹³ C-RMN de los compuestos 3a y 4	117

Índice de tablas

Tabla 1. Condiciones generales de reacción y rendimientos de productos aislados en la preparación de <i>N</i> -(iminoalquil) ftalimidias.	31
Tabla 2. Condiciones generales de reacción y rendimientos de productos aislados en la preparación de <i>N</i> -(aminoalquil) ftalimidias.	36
Tabla 3. Potenciales de reducción de 1a y 2a en disolventes con diferente polaridad...	57
Tabla 4. Efecto de la sustitución en el potencial de reducción de los derivados 1	58
Tabla 5. Comparación de los potenciales de media onda de <i>N</i> -(amino) ftalimida, 1a y 2a con derivados de <i>N</i> -(alquil) ftalimidias	62
Tabla 6. Condiciones de reacción no optimizadas para la adición del radical bencilo electrogenerado indirectamente por medio de 2a y 1a	82
Tabla 7. Optimización de la electrosíntesis de γ -hidroxibenzolactama 3a	86

Índice de esquemas

Esquema 1. Estequiometría electrónica para la reducción de derivados de ftalimida determinada por Farnia et al. ¹⁹	13
Esquema 2. Mecanismo de electrorreducción de la ftalimida, reportado por Lasia et al. ²⁰	14
Esquema 3. Electrorreduccion de ftalimidias a presión atmosférica reportada por Buhei.	15
Esquema 4. Reducción de <i>N</i> -(alquil) ftalimidias para la obtención de γ -hidrobenzoxilactamas y benzolactamas.	15
Esquema 5. Algunos mediadores redox descritos en la literatura ^{6,25-27}	16
Esquema 6. a) Justificación de la existencia de la catálisis con mediadores redox a pesar de una barrera energética desfavorable y b) ejemplo ilustrativo de la oxidación de alcoholes bencílicos mediada por triarilimidazoles desarrollada por Zhang et al. ²⁷	19
Esquema 7. Mecanismo general para la formación de <i>O,O</i> - <i>S,S</i> - y <i>N,N</i> -acetales. ³⁴	22
Esquema 8. Mecanismo general para la formación de iminas y enaminas. ³⁴	23
Esquema 9. Criterios electroquímico y químico de la reducción de una cetona a un alcohol.	25
Esquema 10. Modificación del poder reductor en organoboranos.	26

Esquema 11. Mecanismo de electroreducción directa de haluros de alquilo. ⁴⁶	27
Esquema 12. Mecanismo de electroreducción indirecta de haluros de alquilo ⁴⁶	27
Esquema 13. Representación de algunos aspectos estructurales limitantes en la adición de nucleófilos sobre carbonilos.	41
Esquema 14. Condiciones experimentales para la macroelectrólisis de 2a	48
Esquema 15. Respuesta voltamperométrica de 2a frente a diferentes sustratos y disolventes. El potencial de reducción del acrilato de etilo fue reportado por Baizer y Chruma ⁵⁶	56
Esquema 16. Propuestas de reactividad para el comportamiento 2a ⁻ frente a diferentes sustratos. Las flechas de reacción describen el comportamiento observado en voltamperometría cíclica. Azul: conservación de la reversibilidad de 2a ⁻ en presencia de sustrato. Naranja: Pérdida de la reversibilidad/mecanismo de tipo EC _i	65
Esquema 17. Propuesta mecanística de la irreversibilidad de 1f , comparado con 1a . ..	65
Esquema 18. Esquema general para la reducción indirecta de BnBr.	66
Esquema 19. Condiciones de reacción para el compuesto 2a en ausencia de aditivos. .	70
Esquema 20. Condiciones de reacción de Bai et al. ²⁴	71
Esquema 21. Condiciones de reacción de Bai et al aplicadas al compuesto 1a	72
Esquema 22. Condiciones de reacción de Bai et al aplicadas al compuesto 2a	72
Esquema 23. Condiciones de reacción propuestas para al electrosíntesis del compuesto 3a	73
Esquema 24. Electrosíntesis de 3a en ausencia de un electrodo de sacrificio de Mg. ...	74
Esquema 25. Electrosíntesis del compuesto 3a en celda dividida.	74
Esquema 26. Condiciones de reacción para la reducción indirecta de bromuro de bencilo.	75
Esquema 27. Mecanismo de reacción general para la electrosíntesis de 2-bencilsuccinato dietil éster.	89

Índice de figuras

Figura 1. Principio del modo de activación en electroquímica/electrosíntesis orgánica. .	1
Figura 2. Representación esquemática de la disposición de los iones en disolución en presencia de un potencial externo aplicado.	3
Figura 3. Curvas voltamperométricas en disolución agitada y quieta.	4
Figura 4. Evolución de los perfiles de concentración en el experimento de electrólisis controlada por difusión.	6
Figura 5. Ventanas electroquímicas para algunas combinaciones selectas de electrodo de trabajo y electrolito soporte (vs. ECS). ⁸	8
Figura 6. Esquema general de los posibles caminos a seguir por una molécula orgánica que es activada electroquímicamente. ¹⁰	10
Figura 7. Curvas voltamperométricas de un mediador redox (1), mediador redox + sustrato (2), mediador redox + sustrato + base (catalizador) (3) y sustrato + base (catalizador) (4). ²⁹	18
Figura 8. Voltamperometría cíclica del compuesto 2a a diferentes velocidades de barrido. MeCN, GC, 0.1 M Bu ₄ NClO ₄ , 25°C.	46
Figura 9. Voltamperometría cíclica de <i>N</i> -(amino) ftalimida, 1a y 2a en MeCN, GC, 0.1 M TBAP, 25 mV/s, temperatura ambiente (Nota: a 100 mV/s los picos II y III de 1a no se diferencian).	47
Figura 10. Apariencia del catolito en la macroelectrólisis del compuesto 2a con el paso de carga (0 a 99 Coulombs). Para las condiciones experimentales véase el Esquema 14.	49
Figura 11. a) Detección de 2a ^{•-} con barridos anódicos a diferentes avances de electrolisis y b) Persistencia del radical anión electrogenerado.	50
Figura 12. Espectro de RPE de 2a ^{•-}	51
Figura 13. Comportamiento electroquímico de 2a en presencia aceptores radicalarios en DMF.	52
Figura 14. Reducción indirecta de BnBr con 2a como mediador en MeCN 0.1M Bu ₄ NPF ₆	53
Figura 15. a) Reacción del radical anión de 2a con 2-(4-fluorofenil)oxirano (4-FFO) y b) <i>N</i> -metil- <i>p</i> -toluenesulfonamida (NMpTS). MeCN, 0.1 M Bu ₄ NPF ₆ , temperatura ambiente.	55
Figura 16. Voltamperometría cíclica de 2a en disolventes con diferente polaridad.	57

Figura 17. a) Estudio del potencial de inversión para 2a en DMF 0.1M Bu ₄ NClO ₄ . b) Voltamperometría cíclica de 2a en LiClO ₄ 0.1 M en MeCN.	62
Figura 18. Perfil de corriente vs tiempo obtenido con las condiciones descritas en el Esquema 26 con 1 eq. de Bu ₄ NClO ₄	76
Figura 19. Perfil de corriente vs tiempo obtenido con las condiciones descritas en el Esquema 26. Condiciones de reacción para la reducción indirecta de bromuro de bencilo. con 0.5 eq. de Bu ₄ NClO ₄	77
Figura 20. Espectro de ¹ H-RMN correspondiente al crudo de reacción previo a la electrolisis indirecta de BnBr usando 0.5 equivalentes de TBAP y 2a como mediador redox.	78
Figura 21. Espectro de ¹ H-RMN correspondiente al crudo de reacción después de la electrolisis indirecta de BnBr usando 0.5 equivalentes de TBAP y 2a como mediador redox.	78
Figura 22. Espectro de ¹ H-RMN correspondiente al crudo de reacción después de la electrolisis indirecta de BnBr usando 1.0 equivalentes de TBAP y 2a como mediador redox.	79
Figura 23. Espectro de ¹ H-RMN de una fracción con bibencilo obtenida mediante la columna cromatográfica del crudo mostrado en la Figura 22	80
Figura 24. Voltamperometría cíclica de la reducción indirecta de Bromuro de bencilo mediada por 1a en presencia de dietil fumarato y γ -terpineno.	81
Figura 25. Perfiles de concentración y recorrido del escaneo de un voltamograma para el sistema Fc ⁺ /Fc ⁵	94
Figura 26. Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 1a	97
Figura 27. Espectro de ¹³ C-RMN del compuesto 1a	98
Figura 28. Espectro de IR (ATR) del compuesto 1a	98
Figura 29. Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 1b	99
Figura 30. Espectro de IR (ATR) del compuesto 1b	99
Figura 31. Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 1c	100
Figura 32. Espectro de ¹³ C-RMN del compuesto 1c	100
Figura 33. Espectro de IR (ATR) del compuesto 1c	101
Figura 34. Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 1d	101
Figura 35. Espectro de ¹³ C-RMN del compuesto 1d	102
Figura 36. Espectro de IR (ATR) del compuesto 1d	102

Figura 37. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 1e .	103
Figura 38. Espectro de IR (ATR) del compuesto 1e .	103
Figura 39. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 1f .	104
Figura 40. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 1f .	104
Figura 41. Espectro de IR (ATR) del compuesto 1f .	105
Figura 42. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 1g .	105
Figura 43. Espectro de IR (ATR) del compuesto 1g .	106
Figura 44. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 2a .	106
Figura 45. Espectro de IR (ATR) del compuesto 2a .	107
Figura 46. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 2b .	107
Figura 47. Espectro de IR (ATR) del compuesto 2b .	108
Figura 48. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 2c .	108
Figura 49. Espectro de IR (ATR) del compuesto 2c .	109
Figura 50. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 2d .	109
Figura 51. Espectro de IR (ATR) del compuesto 2d .	110
Figura 52. Montaje experimental. Las conexiones en verde corresponden a los electrodos usados para ECC y las conexiones negras y roja a los electrodos usados en LSV. El catolito gana una coloración verde intensa.	111
Figura 53. Acercamiento al compartimiento A, previo al experimento.	112
Figura 54. Corriente del blanco en ausencia de sustrato previo al inicio de la electrólisis.	114
Figura 55. Primeros 3 barridos de voltamperometría hechos a 15% de completitud de la electrólisis.	115
Figura 56. Barridos anódicos a 15% de completitud en la electrólisis con agitación entre barridos.	115
Figura 57. Voltamperogramas de los compuestos 1b-1g en MeCN 0.1M TBAClO ₄ , carbón vítreo, 100 mV/s 25°C.	116
Figura 58. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 3a .	117
Figura 59. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 4 .	117
Figura 60. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 4 .	118

Símbolos y abreviaturas

4-FFO: 2-(4-fluorofenil) oxirano
AcOEt: Acetato de etilo
AcOH: Ácido acético
AN: *Acceptor number*, en inglés
BnBr: Bromuro de bencilo
CCF: Cromatografía en capa fina
Cyrene™: Dihidrolevo-glucosenona o “Cireno™”
DCM: Diclorometano
DMF: *N,N*-dimetilformamida
DMSO: Dimetilsulfóxido
E: Potencial
 ΔE : Diferencia de potencial
 $E_{1/2}$: Potencial de media onda
EA: Electrodo auxiliar
ECC: Electrólisis a corriente constante
ECS: Electrodo de calomel saturado
 E° : Potencial estándar
EPC: Electrólisis a potencial constante
 E_p : Potencial de pico
ER: Electrodo de referencia
ET: Electrodo de trabajo
EtOH: Etanol
FMO: *Frontier molecular orbitals*, en inglés. Orbitales moleculares frontera
GC: *Glassy carbon*, en inglés. Carbón vítreo.
HOMO: *Highest occupied molecular orbital*, en inglés
 i : Corriente
 i_p : Corriente de pico
IR: Infrarrojo
 j : Densidad de corriente
LSV: *Linear sweep voltammetry*, en inglés. Voltamperometría de barrido lineal.
LUMO: *Lowest unoccupied molecular orbital*, en inglés
MeCN: Acetonitrilo
Med: Mediador
MeOH: Metanol
NAFIs: *N*-(alcoxi) ftalimidas
NMpTS: *N*-metil *p*-toluensulfonamida
OCP: *Open circuit potential*, en inglés. Potencial de circuito abierto
RMN: Resonancia magnética nuclear
RPE: Resonancia paramagnética electrónica
RVC: *Reticulated vitreous carbon*, en inglés. Carbón vítreo reticulado
SET: *Single electron transfer*, en inglés. Transferencia monoelectrónica
TBAP: Tetrabutilamonio, perclorato
THF: Tetrahidrofurano

Resumen

En este trabajo se describe la activación electroquímica de derivados de los compuestos *N*-(aminobenciliden) (**1a**) y *N*-(aminobencil) ftalimida (**2a**) en reducción. El comportamiento en voltamperometría cíclica de estos compuestos es químicamente reversible similar a lo reportado para los derivados de *N*-(alquil) ftalimidias, lo cual descarta una fragmentación homolítica rápida del enlace *N-N* que genere radicales centrados en nitrógeno como las *N*-(alcoxi) ftalimidias o NAFIs que generan radicales alcoxilo vía fragmentación del enlace *N-O*. Sin embargo, la reversibilidad química de los pares redox **1a/1a^{•-}** y **2a/2a^{•-}** puede ser aprovechado para la generación de radical bencilo por medio de catálisis redox y tales especies reactivas pueden ser usadas para la formación de enlaces *C-C*.

Abstract

In this work the reductive electrochemical activation of *N*-(aminobenzyliden) (**1a**) and *N*-(aminobenzyl) phthalimides (**2a**) is described. Cyclic voltammetry of these compounds showed chemical reversibility identical to *N*-(alkyl) phthalimides, which discards a fast homolytic fragmentation of the *N-N* bond that ideally could generate nitrogen centered radicals as *N*-(alkoxy) phthalimides or NAPIs which generate alkoxy radicals *via N-O* bond fragmentation. However, the chemical reversibility of **1a/1a^{•-}** and **2a/2a^{•-}** redox couples can be used in the generation of benzyl radicals through redox catalysis towards *C-C* bond formation.

Planteamiento del problema

La química de radicales libres ha sido ampliamente explotada en síntesis orgánica para facilitar transformaciones químicas hacia la formación de compuestos de alto valor agregado. En particular, los radicales centrados en nitrógeno ha recibido menos atención que los radicales centrados en carbono y prueba de esto es la dificultad que existe para acceder a estas especies reactivas. Se requiere, por ejemplo, manejar especies muy inestables o acudir a condiciones de reacción agresivas que favorezcan rupturas de enlaces químicos para formar radicales centrados en nitrógeno. La oxidación y reducción electroquímica de compuestos orgánicos es una vía de acceso a intermediarios reactivos por medio de transferencias electrónicas que pueden ocurrir en condiciones suaves de presión y temperatura y sin acudir a metales tóxicos. Las *N*-(alcoxi) ftalimidas han sentado el precedente de que una reducción electroquímica del núcleo de ftalimida puede favorecer la ruptura del enlace químico Heteroátomo-Heteroátomo para generar radicales alcoxilo. Siguiendo la misma línea, la activación de *N*-(aminoalquil) y *N*-(iminoalquil) ftalimidas podría brindar acceso a radicales de tipo aminilo e iminilo en transformaciones orgánicas radicalarias.

Hipótesis

Si se reduce electroquímicamente *N*-(aminoalquil) y *N*-(iminoalquil) ftalimidas se podrán obtener radicales centrados en nitrógeno los cuales mediante una serie de reacciones radicalarias darán lugar a reacciones útiles en química orgánica como la generación de un enlace C-C.

Objetivo General

Activar electroreductivamente *N*-(aminoalquil) y *N*-(iminoalquil) ftalimidas para obtener radicales centrados en nitrógeno y estudiar la cascada de reacciones que se genera.

Objetivos particulares

1. Sintetizar al menos cinco *N*-(aminoalquil) ftalimidas y cinco *N*-(iminoalquil) ftalimidas con diversidad estructural.
2. Estudiar electroanalíticamente los compuestos sintetizados.
3. Realizar electrólisis de *N*-(aminoalquil) y *N*-(aminoalquil) ftalimidas en presencia de aceptores de radicales y un donador de átomo de hidrógeno.
4. Separar y purificar los compuestos obtenidos y caracterizar espectroscópicamente por las técnicas habituales usadas en síntesis orgáni

1. Capítulo I

Marco Teórico

1.1. Activación de moléculas orgánicas vía transferencia electrónica: Principio de funcionamiento

En síntesis orgánica es común llevar a cabo un proceso químico de activación para conferir a una especie química una reactividad conveniente que desencadena la reacción principal deseada en presencia de un sustrato. Un ejemplo es la formación de un enolato, previo a una reacción de adición, o una condensación. En electrosíntesis orgánica, la activación es generada por un potencial eléctrico E impuesto a un electrodo para llevar a cabo la oxidación o reducción de un sustrato presente en disolución. En el estado inicial del proceso los niveles de energía de los electrodos, en su estado basal (sin la influencia de una fuente externa de voltaje) están desfavorablemente posicionados para la transferencia de un electrón respecto a los orbitales moleculares frontera (Frontier Molecular Orbitals: **FMO**, en inglés) de los sustratos (Figura 1).

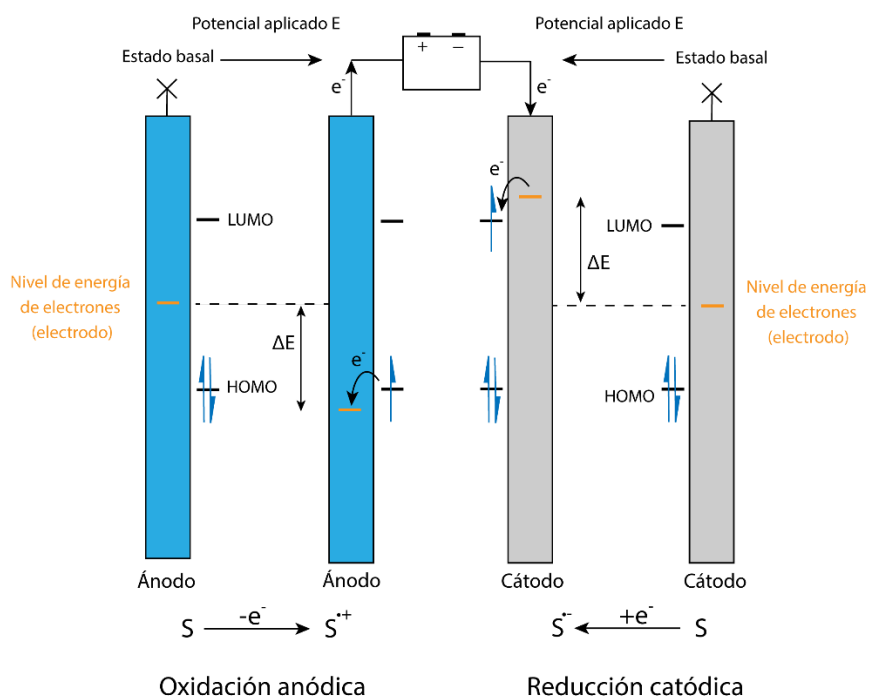


Figura 1. Principio del modo de activación en electroquímica/electrosíntesis orgánica.

Para llevar a cabo un proceso redox sobre un sustrato debe de suministrarse un potencial E igual o mayor al potencial estándar E^o para ese proceso. A ese exceso de energía disponible se le conoce como sobrepotencial η ($\eta = E - E^o$)¹ y determina la rapidez con la que ocurre la transferencia electrónica entre electrodo y sustrato. Este sobrepotencial puede ser positivo o negativo, y modifica los niveles de energía de los electrones dentro del electrodo. De esta manera, se facilita la transferencia de los electrones del HOMO de un sustrato a un ánodo cuando este tiene un nivel de energía inferior produciéndose la oxidación del sustrato S a su radical catión. Mientras que en el caso opuesto, la energía de los electrones contenidos en el cátodo se lleva a un nivel de energía que excede al LUMO del sustrato S , y se facilita el paso de estos electrones hacia ese nivel de menor energía (LUMO) tal que se produce la reducción del sustrato a su radical anión.^{2,3} En este punto vale la pena recalcar que reducción y oxidación son procesos electroquímicos que obligatoriamente ocurren de manera simultánea.

1.2. Doble capa eléctrica

En la celda electroquímica, el medio de reacción está compuesto por un electrolito soporte que garantiza la conductividad eléctrica, el sustrato a ser reducido u oxidado, y posiblemente otras especies como mediadores, catalizadores, otros sustratos a reaccionar, etc. El potencial E aplicado y la consecuente diferencia de potencial ΔE entre los electrodos no solamente influye en la celda electroquímica como la fuerza motriz de las reacciones de oxidación y reducción de sustratos. El electrolito soporte, adopta un arreglo particular en presencia de ΔE (Figura 2). La carga acumulada en los electrodos atrae al ion de signo complementario presente en disolución, de manera que el ánodo cargado positivamente se encuentra cubierto por una capa de iones mayoritariamente de carga negativa (aniones), mientras que en el cátodo sucede algo idéntico con los cationes.³ A este arreglo se le conoce como doble capa eléctrica y un par de sus características fundamentales son que: tiene un grosor de 1-10 nm, y la presencia de esta capa hace que entre la superficie del electrodo y la solución exista una caída de potencial de 1 voltio o más.¹ Esta caída abrupta del potencial dentro de una distancia tan pequeña da lugar a la presencia de un campo eléctrico del orden de 10^6 V cm^{-1} . En el seno de la disolución, el potencial se mantiene esencialmente constante.

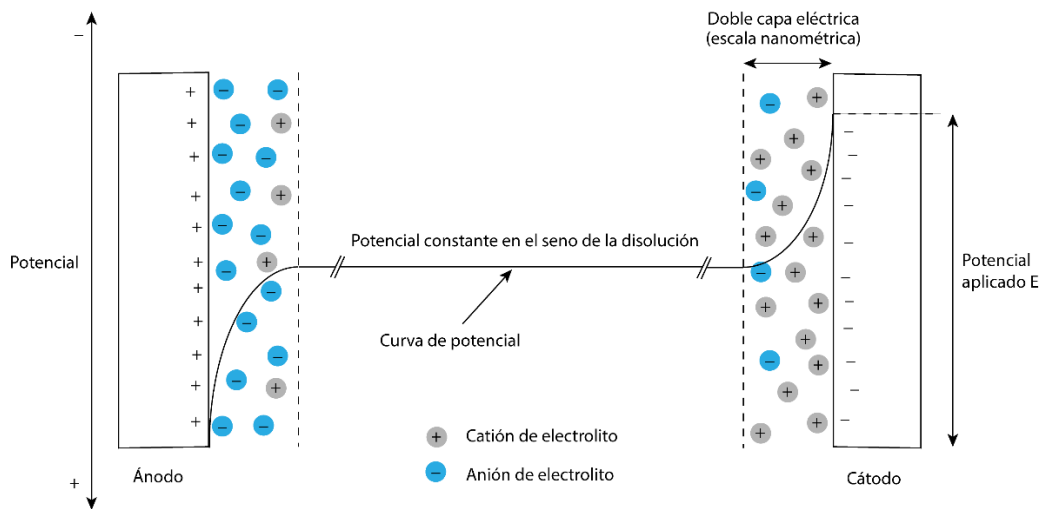


Figura 2. Representación esquemática de la disposición de los iones en disolución en presencia de un potencial externo aplicado.

El principio de electroneutralidad en la disolución se mantiene durante el proceso de transferencia de electrones en los electrodos. Así, cuando se genera una especie cargada en la disolución, producto de la electrólisis, las demás especies presentes se mueven de manera acorde para que se neutralice la carga. Ese movimiento de cargas da lugar a la corriente farádica (corriente asociada a la transferencia de carga del electrodo a un sustrato).

1.3. Transferencia de masa en la celda electroquímica

El potencial o corriente aplicados a la celda electroquímica son factores determinantes en la velocidad de la reacción; sin embargo, también se debe considerar la influencia de la transferencia de masa. El electrodo será capaz de transferir el electrón al sustrato con cierta facilidad una vez que este se encuentre en la interfase electrodo-disolución y una vez transformado, la especie electrogenerada debe difundir hacia el seno de la disolución y nuevo sustrato debe difundir hacia la superficie del electrodo. De esta manera este proceso genera gradientes de concentración del sustrato y el producto en la interfase. En un experimento de voltamperometría, el potencial es variado desde un punto inicial hacia potenciales más negativos (reducción) y/o potenciales más positivos (oxidación) respecto a una referencia. Al superar el E° del sustrato la velocidad de la

transferencia del electrón aumenta drásticamente (aumento del sobrepotencial η) generando la corriente eléctrica asociada al experimento. En este experimento, la curva de corriente pasa por una región donde la velocidad de transferencia del electrón es el paso determinante de la reacción. A valores de η lo suficientemente altos, la velocidad de transferencia del electrón es tan rápida que ahora es la transferencia de masa quien limita la velocidad de la reacción. Este evento es evidente en las curvas voltamperométricas en disolución agitada o en disolución quieta, en donde se observa una meseta y un pico, respectivamente (Figura 3) dependiendo del régimen de transferencia de masa presente.¹ Al momento de decidir el potencial a aplicar en una electrólisis, generalmente, se elige un potencial dentro de la región donde la corriente eléctrica está limitada por el transporte de masa.⁴ Esto asegura que la velocidad de la transferencia electrónica no limitará el progreso de la electrólisis.

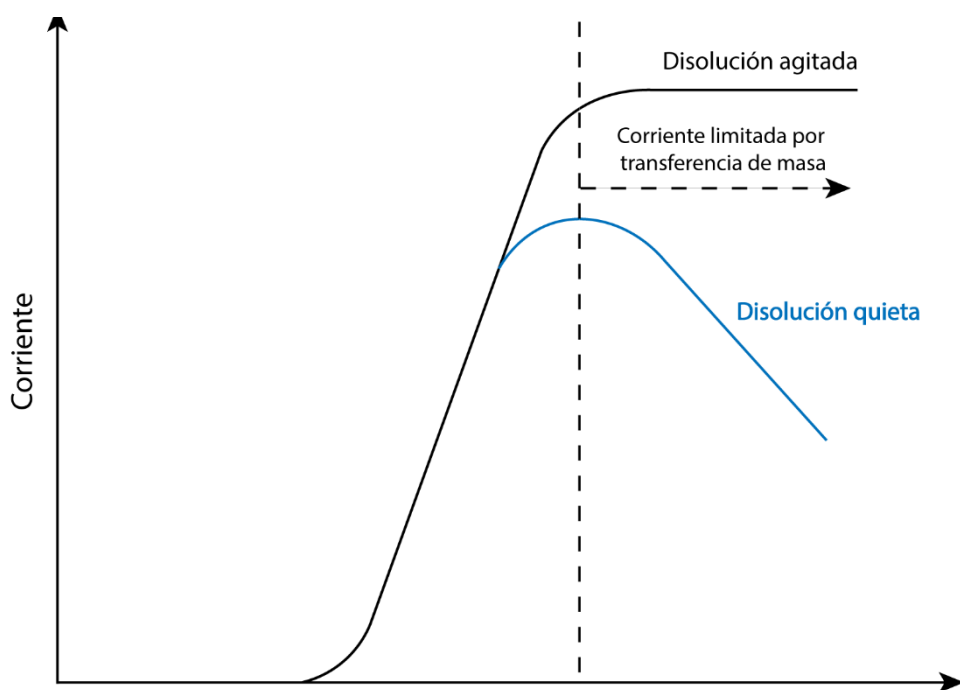


Figura 3. Curvas voltamperométricas en disolución agitada y quieta.

El proceso de transferencia de electrón es un proceso heterogéneo, pues ocurre en la interfase electrodo-disolución. El hecho de que el proceso sea heterogéneo requiere que la transferencia de masa y la transferencia iónica en disolución sean eficientes y estas se encuentran asociadas a la elección de condiciones cuando se ensambla una celda electroquímica, y se prepara el medio de reacción en que se va a trabajar. Los dos tipos

de transferencia de masa que siempre se encuentran presentes a nivel electrosintético son la difusión y la convección. La **difusión** se basa en la transferencia de masa de una región de alta concentración del sustrato a otra con menor concentración de manera espontánea en disolución; es decir, cuando existe un gradiente de concentración; o visto de otra manera, cuando el potencial químico μ de un sustrato no es homogéneo dentro de un volumen de disolución. La **convección**, por otro lado, causa el movimiento forzado del sustrato en disolución mediante un fenómeno hidrodinámico como la agitación o el flujo dentro de una celda. Esta variable se controla con facilidad en el laboratorio. Una transferencia de masa eficiente en el medio de reacción garantiza que a la superficie del electrodo llegue una cantidad de sustrato de manera constante durante el experimento y que los intermediarios reactivos o productos formados por la oxidación y reducción (radicales cationes y radicales aniones, o bien los subproductos de una subsecuente transformación) se alejen de la superficie del electrodo.

Cuando la reacción está limitada por la transferencia de masa, la corriente resultante i es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración en la superficie del electrodo.

$$i = nFD \left(\frac{dc}{dx} \right)_{x=0}$$

Donde D es el coeficiente de difusión del sustrato en el medio de reacción, c es la concentración del sustrato y x es la distancia entre el sustrato y el electrodo. $(dc/dx)_{x=0}$ representa el gradiente de concentración del sustrato en la superficie del electrodo. A medida que la electrólisis avanza en disolución quieta, el grosor de la capa de difusión δ cambia (Figura 4), y consecuentemente también el gradiente de concentración, por lo cual se observa el decaimiento de la señal de corriente.

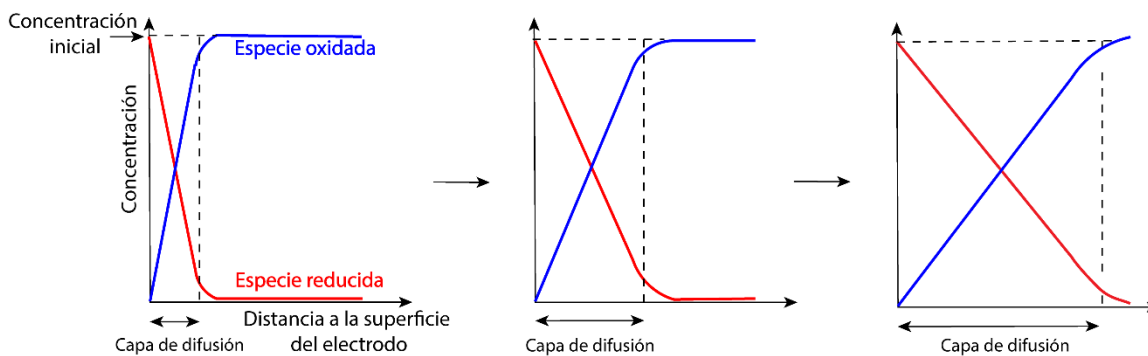


Figura 4. Evolución de los perfiles de concentración en el experimento de electrólisis controlada por difusión.

En presencia de convección el grosor de δ disminuye y su cambio es inhibido, tal que el gradiente de concentración permanece relativamente constante durante el experimento. Este fenómeno permite una transformación de la materia prima más rápida y eficiente. En este caso, la corriente máxima o corriente limitante, se puede escribir en función del grosor de la capa de difusión δ como:

$$i_l = nFDc/\delta$$

1.4. Electrodo

En la electrólisis a potencial controlado para la medición del potencial en el electrodo de trabajo (**ET**), se necesita un segundo electrodo capaz de albergar un proceso redox complementario que, además, sea capaz de mantener un potencial constante (es decir, que sea un “electrodo ideal no polarizable” y que mantenga su integridad química durante todo el proceso) de manera que el potencial aplicado por la fuente externa únicamente afecte al electrodo de trabajo. No existe un electrodo con tales características, por lo cual se opta por dividir las funciones de ese electrodo hipotético para dos electrodos independientes: un electrodo de referencia (**ER**) y un electrodo auxiliar (**EA**).³ En este arreglo de tres electrodos se asegura que la lectura del potencial existente entre **ER** y **ET** es confiable, y que la corriente circule por los electrodos **ET** y **EA**. En un experimento de corriente controlada, no es necesaria una lectura del potencial, por lo cual se opta por un sistema más simple donde se omite el electrodo **ER**, y se mantienen los electrodos **ET** y **EA** como cátodo y ánodo únicamente.

El electrodo **ET** puede tener una amplia variedad de geometrías (discos, placas, esponjas, etc.) y áreas de trabajo que pueden ser muy pequeñas (microelectrodos, para fines analíticos) o considerablemente grandes (escala industrial, para fines de producción en masa). El electrodo debe tener una superficie limpia previo a su uso y no sufrir pasivación del área electroactiva a causa del medio de reacción o las especies electrogeneradas.¹ Algunos protocolos de limpieza incluyen desde pulido mecánico con polvos de alúmina hasta escaneos voltamétricos en un electrolito apropiado (limpieza electroquímica).^{1,5}

Los electrodos de referencia (**ER**) deben ser estables y reproducibles. La referencia fundamental es el electrodo estándar de hidrógeno (standard hydrogen electrode: **SHE**, en inglés) cuyo potencial está definido como 0 a todas las temperaturas. En medio acuoso, electrodos como SCE (Saturated Calomel Electrode) y Ag/AgCl (Silver/Silver Chloride) son de uso extendido por su practicidad y estabilidad. En sistemas no acuosos no existe un equivalente al SHE, y las alternativas son variadas. Las alternativas más utilizadas son los electrodos de Ag/AgNO₃ en acetonitrilo y las pseudoreferencias o referencias internas basadas en el potencial del par redox Fc^+/Fc . A pesar de que el uso extendido de diferentes configuraciones de referencia dificulta la comparación de potenciales redox reportados en la literatura, existen tablas de correlación entre diferentes electrodos de referencia que previenen asignaciones erróneas^{3,6}.

1.5. Electrolito soporte

El electrolito soporte está constituido por disolvente y sal. El disolvente debe: **i)** proveer una ventana electroquímica lo suficientemente amplia, **ii)** garantizar la solubilidad del sustrato, **iii)** garantizar la disociación de la sal usada y **iv)** tener propiedades solvatantes o donadoras. Lo usual es decantarse por un disolvente con alta constante dieléctrica ϵ como acetonitrilo ($\epsilon = 38$) o DMF ($\epsilon = 37$),⁷ por ejemplo.

La sal (orgánica o inorgánica) por otra parte debe: **i)** disociarse en iones en el disolvente escogido, **ii)** igual que el disolvente, ser resistente a oxidación y reducción en un rango de potencial amplio, **iii)** no tener un efecto desfavorable en la reacción estudiada.

Como se menciona, la combinación e interacciones entre disolvente, sal y electrodo determina el intervalo de potencial que sirve como área de trabajo donde se puedan estudiar los procesos redox de interés y determinan la ventana electroquímica. La Figura 5 muestra las ventanas de algunas combinaciones de estas triadas.⁸ Hay muchas otras combinaciones como estas tabuladas en la literatura;⁷ no obstante, la determinación de la ventana electroquímica puede llevarse a cabo de manera rápida con ayuda de la voltamperometría cíclica.

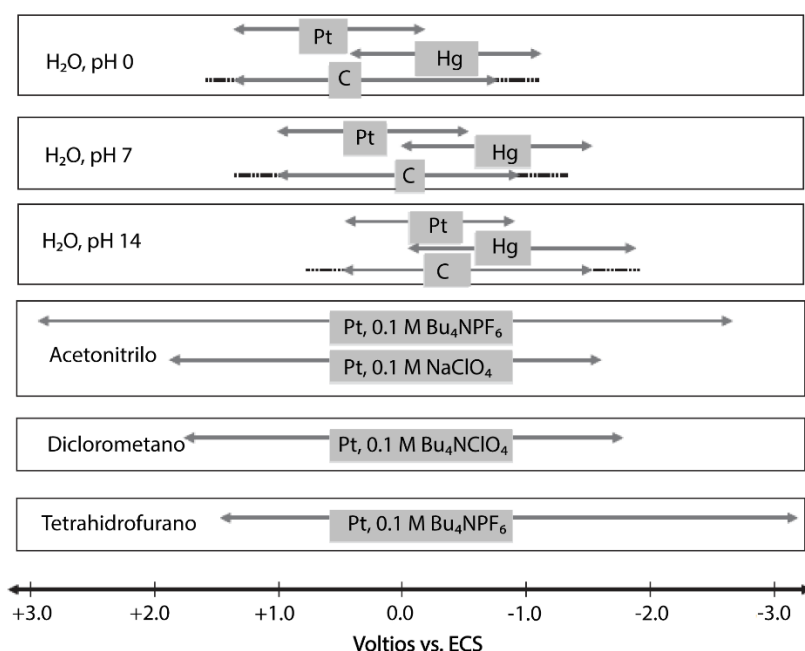


Figura 5. Ventanas electroquímicas para algunas combinaciones selectas de electrodo de trabajo y electrolito soporte (vs. ECS).⁸

1.6. Celdas

En caso de que no exista una interferencia desfavorable entre las dos semirreacciones redox que tienen lugar en el electrodo de trabajo y en el auxiliar, puede utilizarse una celda simple donde los electrodos (dos o tres) están presentes en el mismo compartimiento. En caso de una interferencia desfavorable, o si el producto de un electrodo puede reaccionar en el otro electrodo, se debe usar una celda dividida en la que los electrodos **ET** Y **ER** están juntos en un compartimiento y en el otro compartimiento se encuentra el electrodo **EA**. Estos compartimientos se conectan uno

con el otro mediante un separador iónico preferentemente. En general, sin importar la naturaleza de la celda, es ideal colocar los electrodos de tal manera que el **ET** y **EA** queden frente a frente (favoreciendo líneas de corriente paralelas), y **ER** lo más cerca posible de **ET** para minimizar la caída óhmica (*iR drop* u *Ohmic drop*). Por cuestión de facilidad y reproducibilidad, muchas metodologías están desarrolladas en celdas no divididas y su éxito está íntimamente relacionado a la sabia elección de una semirreacción apropiada que no impida la formación del producto deseado,⁹ o incluso forme otro producto que también sea valioso (electrosíntesis apareada).¹⁰

1.7. Voltamperometría cíclica aplicada a la electrosíntesis orgánica

Los fundamentos de voltamperometría cíclica se encuentran descritos en la sección de anexos. La voltamperometría cíclica en electrosíntesis orgánica está ligada al estudio y optimización de la mecanística del proceso electrosintético a desarrollar. Mediante esta técnica se puede *a*) determinar potenciales de oxidación y reducción de las especies a transformar, *b*) evaluar la estabilidad y la aparición de los intermediarios reactivos electrogeneradas y detectar su participación en reacciones químicas acopladas (Figura 6), *c*) determinar la presencia de ciclos catalíticos, etc. Con esta clase de información a la mano, es más sencillo tomar decisiones de manera acertada a la hora de llevar el experimento a una escala preparativa, sin gastar mucho tiempo, reactivos y materiales debido a la facilidad y la pequeña escala de los experimentos de voltamperometría cíclica. A pesar de ofrecer medidas cuantificables de potencial y corriente, la voltamperometría encuentra un uso más extendido en los propósitos cualitativos y exploratorios en el marco de la electrosíntesis orgánica. No obstante, el enfoque cuantitativo es totalmente posible, válido, y en ocasiones necesario. La electroquímica posee una variedad de técnicas para el estudio de reacciones químicas acopladas a la transferencia electrónica que resultan útiles a la hora de estudiar a detalle los mecanismos de reacción³ y su escogencia está asociada a la ventana de tiempo que ofrece cada técnica.¹¹

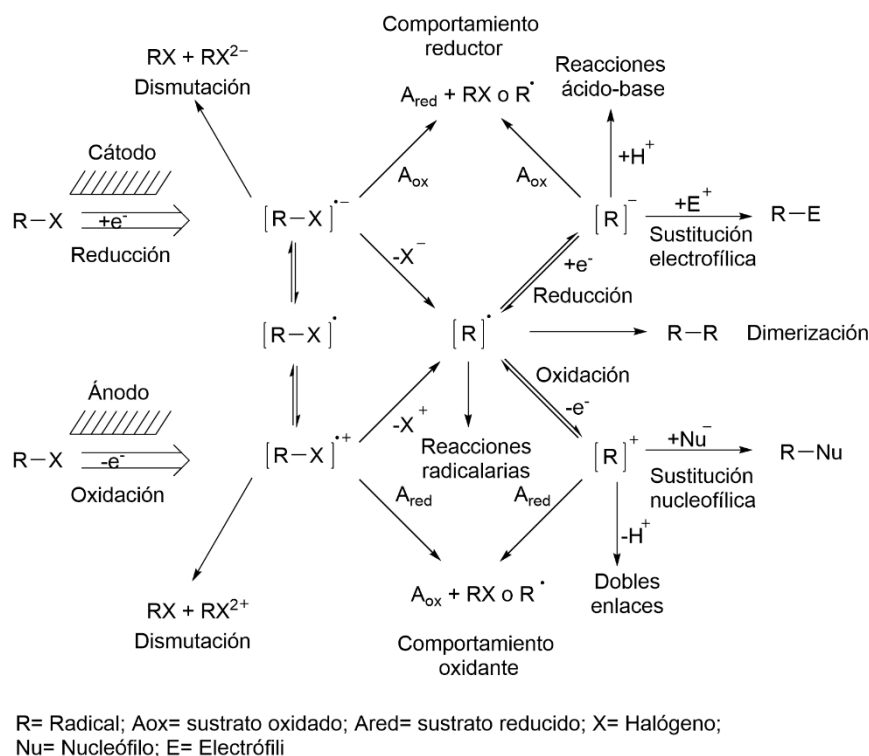


Figura 6. Esquema general de los posibles caminos a seguir por una molécula orgánica que es activada electroquímicamente.¹⁰

1.8. Ventajas y desventajas de la Electrosíntesis Orgánica

1.8.1. Ventajas

- La selectividad de la reacción puede ser controlada con precisión mediante la modificación del potencial aplicado en el electrodo de trabajo.
- Es posible reducir u oxidar únicamente un sustrato en presencia de otros sustratos similares, algo que es altamente deseable pero poco común con el uso de agentes reductores/oxidantes en química orgánica.
- La velocidad de reacción puede ser controlada directamente al ajustar la densidad de corriente (experimento galvanostático), o bien al aplicar un potencial adecuado en el electrodo de trabajo tal que la reacción de interés no esté limitada por la transferencia de carga (experimento potencioestático).
- El avance de la reacción puede ser monitoreado a través del consumo de carga que sigue la conocida ley de Faraday o mediante el cambio de potencial en tiempo real.

- La naturaleza del electrodo y la composición de la solución electrolítica puede ser utilizada como parámetros de reacción para controlar la selectividad y la velocidad de una reacción.
- Es posible proponer las condiciones experimentales electrosintéticas favorables y estudiar la ruta de reacción, basándose en técnicas electroanalíticas como la voltampería cíclica.¹²
- Por lo general, las condiciones de reacción son suaves. Es decir, no se necesita aplicar calor o incrementar la presión.¹³
- Los electrones son reactivos amigables con el medio ambiente. Tienen una masa despreciable en la escala preparativa por lo cual no deterioran la economía atómica de un proceso.
- La electrosíntesis orgánica se adhiere al menos a 9 de los 12 principios de la química verde.¹⁰

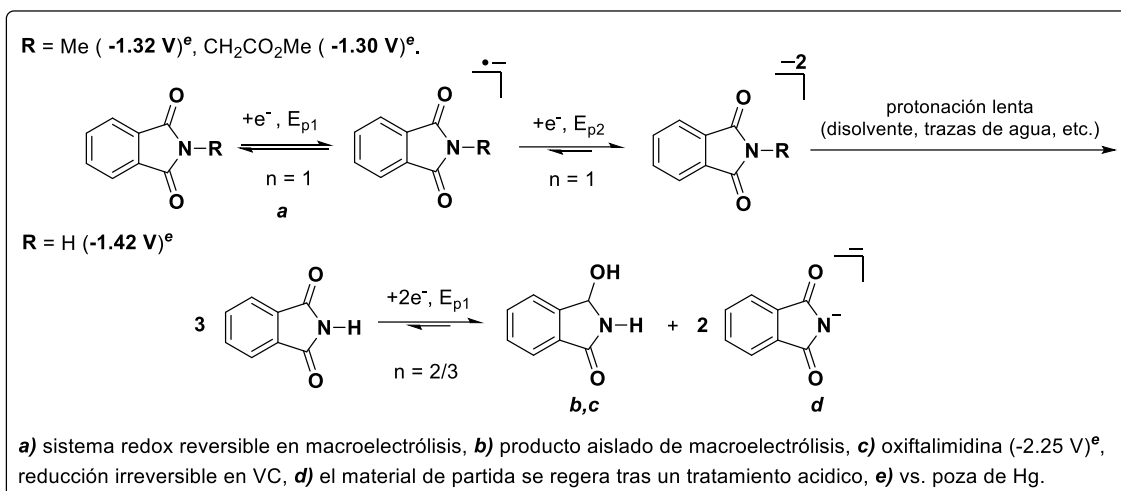
1.8.2. Desventajas y posibles soluciones

- Se necesitan materiales como celdas de electrólisis y dispositivos como fuentes de poder y/o potenciostatos, que no son propios de un laboratorio de química orgánica. **Solución:** Afortunadamente, existe un interés creciente en expandir el uso de la electrosíntesis mediante el desarrollo de dispositivos y materiales accesibles y de fácil manejo.¹⁴
- Las reacciones electroquímicas son procesos heterogéneos que suceden en la interfase electrodo-disolución, viéndose limitados por el área efectiva del electrodo de trabajo (ET). **Solución:** El interés en la extrapolación de reacciones electrosintéticas a la escala industrial ha permitido la introducción de las celdas de flujo¹⁵ y electrodos tridimensionales, porosos y de alta superficie por unidad de volumen.^{16,17}
- El transporte de carga en solución es esencial y el uso de un medio iónico de alta conductividad (electrolito soporte) es obligatorio. Además, la recuperación del electrolito soporte puede causar dificultades técnicas e incrementar costos. **Solución:** Se ha reportado el uso de sales orgánicas poliméricas que pueden ser retiradas con facilidad mediante diálisis o membranas de filtración con buen recobro y eficiencia constante por varios ciclos de uso.¹⁸

Frontana et al. y las referencias allí citadas, explican con más detalle otras posibles soluciones a estas y otras desventajas, y profundizan en las virtudes de la electrosíntesis orgánica.¹⁰

1.9. Reducción electroquímica de ftalimidas

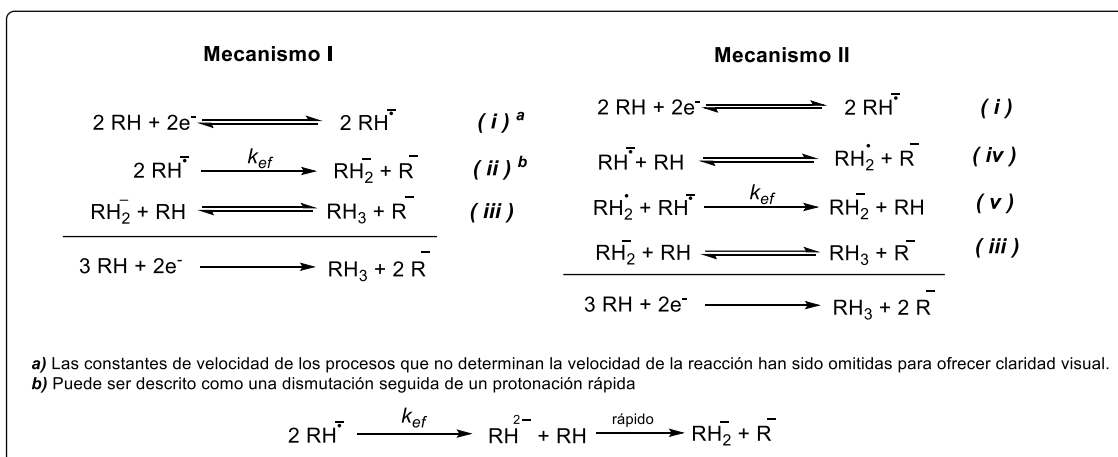
En 1971, Farnia et al. publicaron el primer reporte del mecanismo de reducción de ftalimidas en medio aprótico.¹⁹ Los derivados estudiados por estos autores muestran dos picos de reducción (E_{p1} y E_{p2}) para el núcleo de ftalimida. La mecanística de estos derivados cambia en función de la sustitución en el nitrógeno de la ftalimida y de la presencia de un grupo ácido dentro de la molécula (Esquema 1). Para el caso de $R = Me$ ó CH_2CO_2Me ambas reducciones se catalogan como monoelectrónicas ($n = 1$) soportado en la evidencia de la aparición de una especie paramagnética en RPE (*ex situ*) cuando se electroliza a un potencial controlado E_1 ($E_{p1} < E_1 < E_{p2}$) y la obtención de una disolución diamagnética cuando $E > E_{p2}$. Mas aún, los autores informan la presencia de un sistema reversible redox cuando se lleva a cabo la reducción exhaustiva a potencial controlado E_1 , que recupera el material de partida cuando se suspende el potencial aplicado, es decir, que el radical anión formado tiene la habilidad para transferir el electrón a otra especie, soportando un comportamiento reversible en la primera reducción (los autores no hacen ningún comentario respecto a si el electrón es devuelto al electrodo de trabajo o alguna otra especie en disolución). Cuando $R = H$, en el caso de la ftalimida, el mecanismo es diferente dada la disponibilidad de protones en el enlace N-H. La primera reducción deja de ser monoelectrónica, y según la propuesta de los autores ahora $n = 2/3$, es decir que 2 electrones son necesarios para consumir 3 equivalentes de sustrato. Con $R = CH_2CO_2H$ la primera reducción de sustrato es monoelectrónica, mientras que la presencia del grupo ácido, al igual que en el caso de la ftalimida, altera la mecanística de manera sustancial tras la primera reducción. Otra información importante respecto a este estudio es el reporte de los potenciales de reducción en polarografía, donde se puede ver que el potencial de reducción decrece en aproximadamente 100 mV con la presencia de un sustituyente alquilo en el átomo de nitrógeno.



Esquema 1. Estequiometría electrónica para la reducción de derivados de ftalimida determinada por Farnia et al.¹⁹

Pocos años después, Lasia (1974) retoman el problema de la mecanística en la reducción de la ftalimida,²⁰ donde experimentalmente confirma mediante coulometría que 0.62 moles de electrón consumen un mol de sustrato. De su trabajo emergen dos propuestas mecanísticas. En ambas, sería un paso de dismutación el que determinaría la cinética de la reacción (Esquema 2). En dicho trabajo se concluye que el **Mecanismo I** es el más probable tras una serie de experimentos donde determina la velocidad de desaparición del radical anión de la ftalimida K_{ef} variando el electrolito soporte. De estos estudios se puede ver que el potencial iónico del catión influye proporcionalmente sobre la magnitud de K_{ef} , siendo la dismutación **(ii)** más proclive a mostrar esta sensibilidad y no el proceso **(v)** que regenera el material de partida.

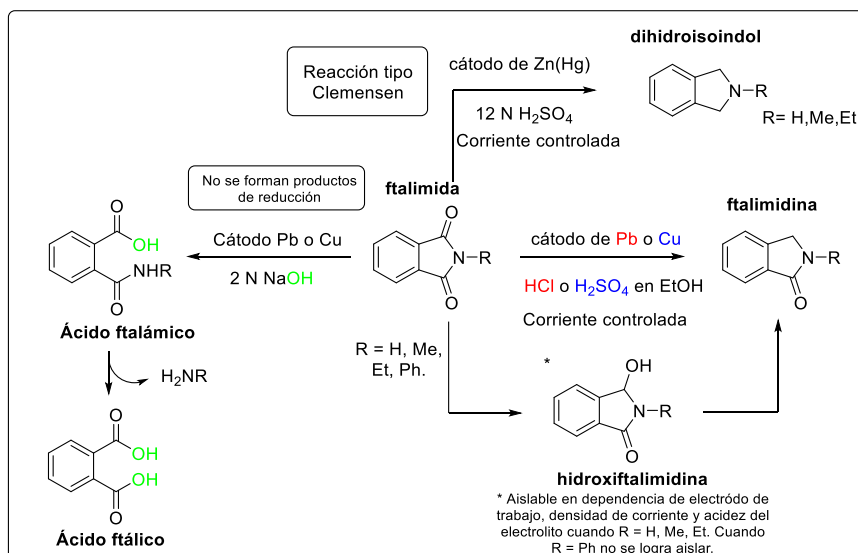
Los valores de K_{ef} determinados por Lasia para el radical anión de la ftalimida (mediante voltamperometría cíclica) hacen sentido con los experimentos de EPR reportados por Farnia *et al.* 1971. Lasia sondea un grupo de percloratos con diferentes cationes (Et_4N^+ , K^+ , Na^+ , Li^+ y Ba^{2+}), de donde el catión Et_4N^+ es el que presenta la menor constante para desaparición del radical anión (K_{ef}) mientras que Farnia *et al.* reportan experimentos de RPE *ex situ* (e *in situ*) para caracterizar los radicales aniones de derivados de ftalimida usando la misma sal.



Esquema 2. Mecanismo de electroreducción de la ftalimida, reportado por Lasia.²⁰

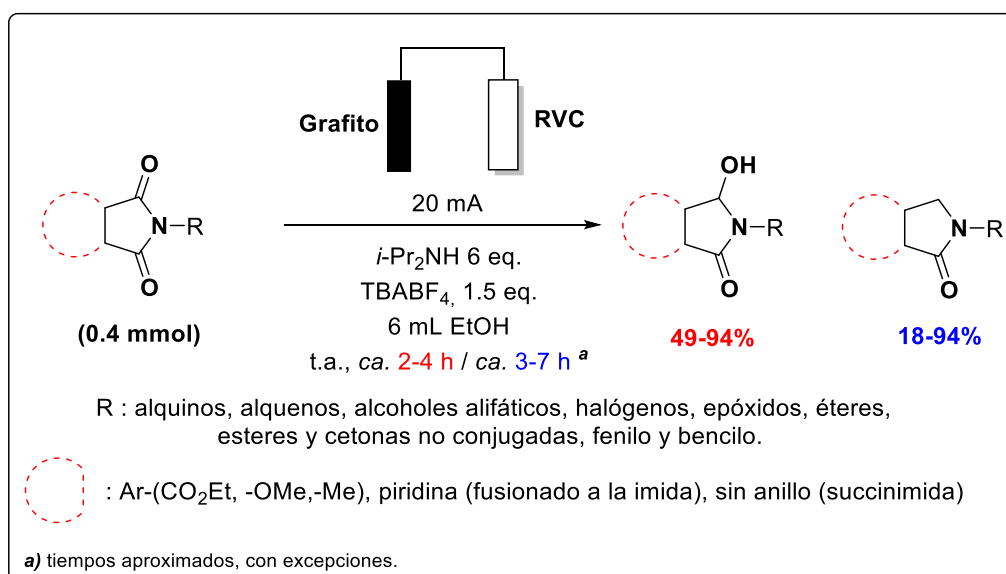
1.10. Macroelectrólisis de ftalimidias y sus derivados

Buhei Sakurai investigó la electroreducción de ftalimidias en escala preparativa entre 1930 y 1932, publicando cuatro trabajos. En 1955 completa su contribución con una quinta entrega. En su primer aporte (1930), Sakurai logra aislar ftalimidinas e hidroxiftalimidinas, estas últimas intermediarias en el mecanismo de reducción (como lo reporta Farnia *et al.* 1971) y hasta esa fecha, imposibles de obtener por métodos químicos clásicos²¹. Más aún, en su cuarto reporte presenta la reducción completa de *N*-(alquil) ftalimidias a sus dihidroisindoles correspondientes usando como cátodo una amalgama de Zn en un medio fuertemente ácido.²² No obstante, en este trabajo no hay prueba de que la reacción sea o puramente electroquímica, o bien una reacción tipo Clemensen, o incluso ambas. No se reporta un experimento a manera de control en ausencia de corriente eléctrica. El mismo autor presenta en 1955 un quinto artículo donde describe experimentos similares a su cuarto reporte esta vez dentro de una autoclave a presiones de 5.3 y 8.5 atmósferas.²³ Los resultados mostraron que el incremento en presión tiene un impacto positivo en los rendimientos de los dihidroisindoles. El Esquema 3 resume el trabajo de Sakurai relacionado a la reducción del núcleo de ftalimida.



Esquema 3. Electrorreducción de ftalimidas a presión atmosférica reportada por Buhei.

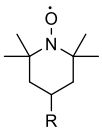
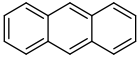
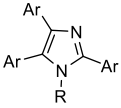
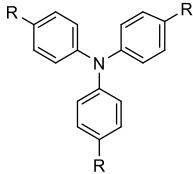
Bai et al. reportan una versión moderna de las reacciones descritas para la obtención de benzolactamas y γ -hidroxibenzolactamas en un estudio comprehensivo con buena selectividad hacia los productos deseados.²⁴ Algunas ventajas prácticas de esta entrega son: el uso de electrodos baratos basados en carbono (grafito y RVC) en lugar de electrodos tóxicos de Zn(Hg) y Pb y medios de reacción mucho más suaves, alta tolerancia frente a ciertos grupos funcionales y muy buena quimioselectividad (Esquema 4).



Esquema 4. Reducción de *N*-(alquil) ftalimidas para la obtención de γ -hidrobenzoxilactamas y benzolactamas.

1.11. Catálisis redox o electrólisis indirecta

La catálisis redox o electrólisis indirecta considera la existencia de al menos una especie mediadora redox, **Med**, presente en disolución, que al ser reducida (u oxidada) adopta un estado redox activo **Med_{red}** (o **Med_{ox}**) que es capaz de transferir un electrón hacia (o desde) el sustrato de interés **S** para transformarlo en el radical anión **S^{•-}** (o radical catión **S^{•+}**), mientras que el mediador vuelve a su forma inicial **Med**, el cual sigue estando disponible para llevar a cabo un nuevo ciclo catalítico. Existen mediadores redox para reducción y oxidación, siendo estos últimos los más abundantes en la literatura. A continuación, se muestran algunos mediadores redox ampliamente usados en electrosíntesis y química orgánica convencional, y el mecanismo de la transferencia electrónica (Esquema 5).

Estructura				
Nombre/Familia (proceso mediado)	TEMPO y sus derivados, y otros radicales nitroxilo como PINO (Oxidación)	Antraceno y otros hidrocarburos aromáticos (Reducción)	Triarilimidazoles (Oxidación)	Triarilaminas (Oxidación)
$E_{1/2}$ vs Ag/Ag⁺	+0.4 V	-2.2 V	> +0.5 V	> +0.25 V
Mecanismo	Esfera interna (transferencia de H)	Esfera externa (transferencia electrónica)	Esfera externa (transferencia electrónica)	Esfera externa (transferencia electrónica)

Esquema 5. Algunos mediadores redox descritos en la literatura^{6,25–27}.

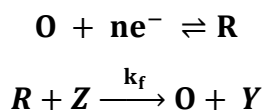
Como se describió arriba, el papel del mediador **Med** es el de albergar un electrón (o un hueco) por un tiempo suficiente hasta que pueda transferir ese electrón o ese hueco al sustrato, y el mediador vuelve a su estado inicial. La modalidad *in-cell* se refiere a que este proceso está ocurriendo continuamente; es decir, la electrogeneración de la forma activa del mediador (**Med_{red}**) y la transferencia electrónica entre mediador y sustrato ocurren de manera simultánea en disolución, en la cercanía del electrodo de trabajo. Una vez que el mediador ha sido restaurado (**Med**), vuelve a activarse (**Med_{red}**) y puede seguir siendo utilizado por un número **n** de ciclos. En esta modalidad el mediador se

utiliza en cantidades catalíticas o sub-estequiométricas para llevar a cabo la transformación química.

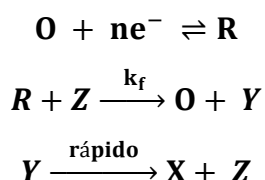
Por otra parte, la modalidad *ex-cell* se refiere a que cantidades estequiométricas de la forma activa del mediador **Med_{red}** son electrogeneradas y acumuladas en una celda. A continuación, se interrumpe el paso de la corriente y se adiciona el sustrato a ser reducido, con la consecuente reposición del mediador **Med**.²⁸ El mediador puede ser aislado y usado nuevamente.

1.12. Voltamperometría cíclica de un proceso de catálisis redox

En este caso, un sustrato no electroactivo **Z** reacciona con la especie electrogenerada **R** para devolverlo a su estado inicial **O**.¹¹



La renovación de **O** en la superficie del electrodo se ve reflejada por un incremento sustancial en el pico de corriente. A ν más rápidas que K_f , la respuesta de corriente es idéntica al caso libre de perturbación. Mientras que, por otro lado, una ν muy lenta respecto a K_f , lleva a un incremento (relativo) de corriente de pico mucho mayor. El consumo de **R**, ligada a la restauración inmediata de **O**, en la cercanía del electrodo lleva a que eventualmente $|i_{pa}/i_{pc}|$ tienda a cero con velocidades de barrido más lentas. Un caso especial asociado a este tipo de catálisis es el mecanismo de tipo $\mathbf{E}_r\mathbf{C}_r'\mathbf{C}_i$, en donde se asume que **Y** es inestable y decae rápidamente (k_d) a productos más estables. Este rápido decaimiento desplaza el equilibrio químico global hacia la derecha y su comportamiento converge al de un mecanismo $\mathbf{E}_r\mathbf{C}_i'$.



El estudio de la cinética de estas reacciones se hace usualmente empleando un exceso de **Z**, de manera que la reacción puede considerarse de pseudo-primer orden. A ν lo

suficientemente lentos, la forma de la onda tiende a una meseta donde la corriente tiene un valor constante del cual se puede extraer K_f .

$$i_{\text{limite}} = nFAC_0^*(DK_fC_Z^*)^{1/2}$$

Esta condición se establece cuando el grosor de la capa de difusión es tal que el suministro de **O**, por difusión y por restauración (al reaccionar con **Z**) se ve equilibrado con su consumo por medio de la electrólisis. La Figura 7 ilustra el comportamiento electrocatalítico en voltamperometría cíclica de un mediador oxidante **Med** que al ser activado con la remoción de un electrón es capaz de oxidar un sustrato **SH** (**Z**) cuya oxidación se facilita en presencia de una base.

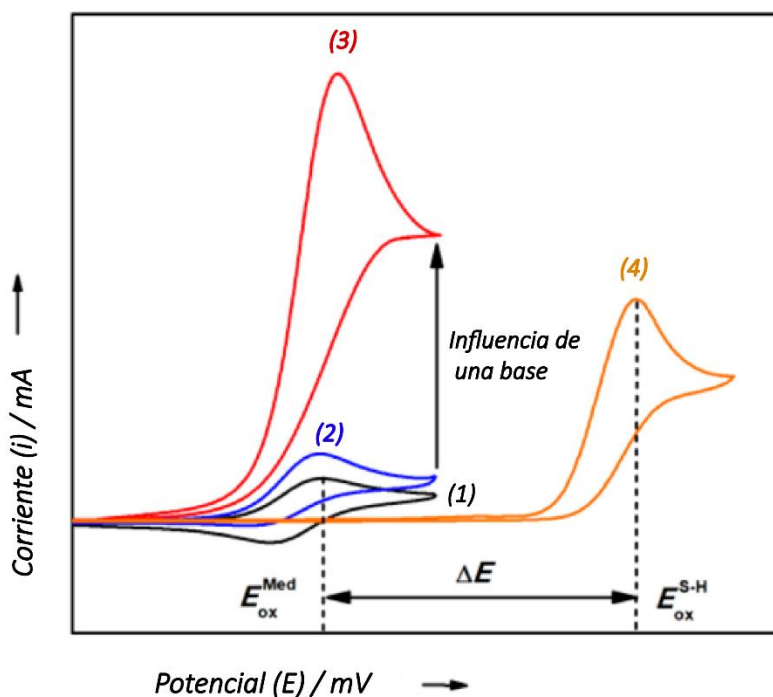
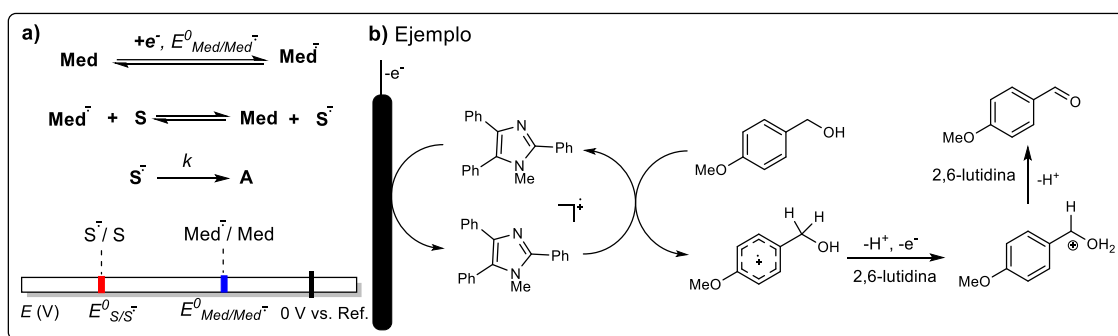


Figura 7. Curvas voltamperométricas de un mediador redox (1), mediador redox + sustrato (2), mediador redox + sustrato + base (catalizador) (3) y sustrato + base (catalizador) (4).²⁹

1.13. Fuerza motriz en el funcionamiento de un mediador redox

Al inspeccionar los voltamperogramas de un mediador redox, y del sustrato a ser transformado, uno puede observar que el potencial de reducción (o de oxidación) del mediador es inferior al potencial de reducción (u oxidación) del sustrato. La diferencia en energía entre ambos procesos infiere que la termodinámica para la transferencia electrónica entre **Med** (RA) y **S** está termodinámicamente desfavorecida y el equilibrio de tal transferencia electrónica residirá a la izquierda (véase el esquema 1.6). La fuerza motriz para promover la reacción catalítica es una reacción rápida ($k \gg 1$) posterior a la transferencia electrónica homogénea del radical ion de **S** que desplace el equilibrio global de la catálisis redox hacia la derecha, restaurando así rápidamente al mediador.²⁹ Para este fin se pueden utilizar aditivos como bases o ácidos que favorezcan la reacción *follow-up*. El Esquema 6 contiene un ejemplo ilustrativo sobre el uso de triarilimidazoles para la oxidación de alcohol bencílico.



Esquema 6. a) Justificación de la existencia de la catálisis con mediadores redox a pesar de una barrera energética desfavorable y b) ejemplo ilustrativo de la oxidación de alcoholes bencílicos mediada por triarilimidazoles desarrollada por Zhang *et al.*²⁷

1.14. Ventajas de la catálisis redox a nivel sintético

- Menores tiempos de reacción o densidades de corriente mayores.
- Selectividad mayor o diferente frente a distintos grupos funcionales.
- Eliminación de la pasivación del electrodo de trabajo.
- Uso de menores potenciales. Se evitan reacciones laterales en otros grupos funcionales.

- Posibilidad de ajustar el potencial redox (*tunability*) mediante la inclusión de grupos polares y la predicción de la influencia de esos grupos mediante métodos computacionales.²⁷
- Posibilidad de acoplar dos o más mediadores para aumentar la selectividad redox.³⁰

1.15. Ventajas de la catálisis redox desde la óptica de la química verde

Además, el uso de catálisis redox se apega a principios de la química verde como: ahorro de energía, economía atómica, baja exposición a sustancias tóxicas, uso de catalizadores y prevención de desechos.

- Ahorro de energía y tiempo: el mediador redox es transformado a su forma activa a potenciales más bajos que el sustrato objetivo, lo cual se traduce a un ahorro energético importante. Una cinética global rápida en el sistema electrodo-mediador-sustrato eleva la densidad de corriente del proceso la cual es proporcional a la velocidad de la reacción.
- Economía atómica: Se evita el uso de oxidantes o reductores en cantidades estequiométricas, y se mejora la economía atómica con cantidades catalíticas de mediador ya que este puede ser regenerado en la superficie del electrodo.
- Baja exposición a sustancias tóxicas: El manejo de agentes oxidantes peligrosos como Br₂ o Cl₂ puede ser evitado con la electrogeneración *in-situ* de estas especies a partir de los aniones Br⁻ y Cl⁻ provenientes de sales inorgánicas disueltas en el electrolito.³⁰
- Uso de catalizadores y prevención de desechos: Es posible llevar a cabo, por ejemplo, oxidaciones de alcoholes a aldehídos de manera selectiva y eficiente utilizando TEMPO sin acudir a metodologías tradicionales con especies tóxicas de Cr(VI). Se facilita la separación.³⁰

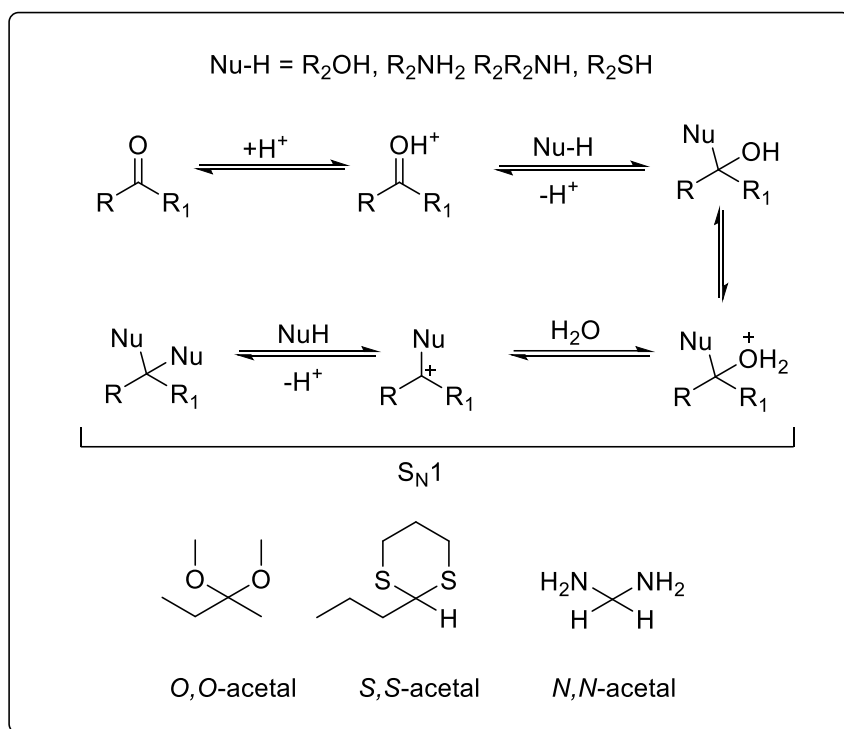
1.16. Características fundamentales de un mediador redox y parámetros para su caracterización

De acuerdo con Frontana et al., las características fundamentales de un mediador redox deben ser las siguientes: **a)** Reciclabilidad, **b)** estabilidad en ambos estados de oxidación (reversibilidad química), **c)** cinética electroquímica rápida (electrodo-mediador) (reversibilidad electroquímica), **d)** cinética química rápida en la transferencia electrónica (mediador-sustrato) (irreversibilidad química), y **e)** facilidad de separación de los productos.¹⁰

Nota: La electrocatálisis heterogénea (catalizador depositado en la superficie del electrodo) es un campo bastante amplio con enfoque principalmente en el desarrollo de baterías y celdas solares. No se desarrollará ese tópico en el presente trabajo.

1.17. Adición de nucleófilos nitrogenados sobre sistemas carbonílicos y eliminación E1: Condensación de aminas y carbonilos

Los compuestos carbonílicos son proclives a sufrir reacciones de adición dado su carácter electrofílico debido a la polaridad del enlace C=O. Nucleófilos como alcoholes, tioles y aminas (amoniaco, aminas primarias y secundarias) dan lugar a acetales, en el sentido general de la palabra. *O*-acetales, *S*-acetales o *N*-acetales, respectivamente. La formación de *O,O*-acetales es una estrategia muy utilizada en síntesis orgánica en el contexto de grupos protectores³¹ aunque también, en general, para la formación de enlaces C-O. Los *S,S*-acetales tienen un uso idéntico sumado a su aplicabilidad para generar carbaniones litiados nucleofílicos a partir de carbonilos electrofílicos mediante una estrategia que se conoce como reacción de Corey-Seebach por medio de la formación de un ditiano.³² Los *N,N*-acetales son menos usados y poco comunes, como la hexametilentetramina que se produce al condensar amoniaco y formaldehído.³³ El Esquema 7 describe el mecanismo general para la formación de acetales en presencia de un ácido en cantidades catalíticas como por ejemplo *p*-TsOH o un ácido de Lewis en el caso de los *S,S*-acetales.³⁴

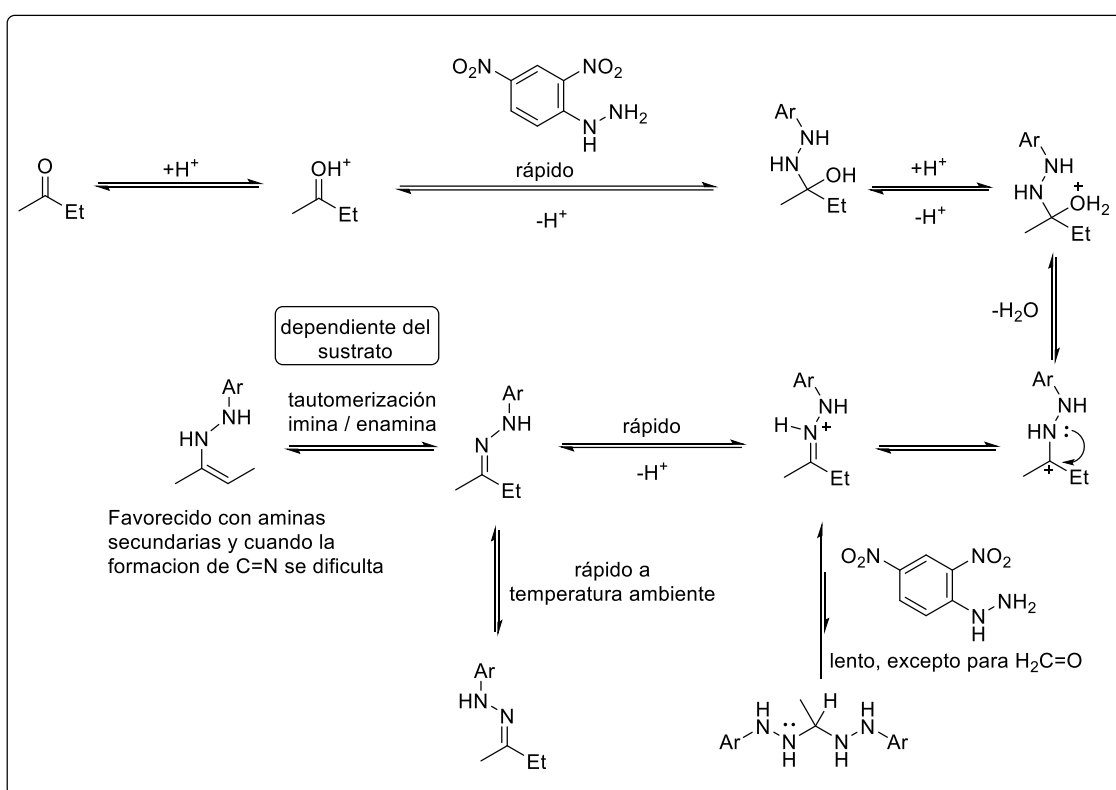


Esquema 7. Mecanismo general para la formación de *O,O*- *S,S*- y *N,N*-acetales.³⁴

Una de las razones por las cuales no se forman este tipo de sustratos, los *N,N*-acetales tiene que ver con la competencia que existe con la formación de iminas. Y es que después de pérdida de agua por medio del mecanismo S_N1, se forma un ion iminio cuya electrofilicidad depende fuertemente de los sustituyentes del carbonilo y por lo general es lenta (excepto para el formaldehído), mientras que una desprotonación por parte de otro equivalente de nucleófilo nitrogenado es mucho más rápida.

En este sentido, es mucho más frecuente observar productos asociados a la adición de un nucleófilo nitrogenado sobre un carbonilo seguido de una eliminación de agua vía un mecanismo S_N1 para dar lugar a una imina o una enamina. La formación de la enamina se ve favorecida cuando se utilizan aminas secundarias como nucleófilos y cuando la formación del enlace C=N se dificulta, dirigiendo la reacción hacia la formación de un enlace C=C.³⁴

Las reacciones químicas entre dos moléculas para formar una molécula producto más un subproducto con bajo peso molecular (como la eliminación de agua) se conocen como reacciones de condensación. A continuación, se describe el mecanismo para las reacciones de condensación que forman iminas o enaminas, tomando como ejemplo el caso de la 2,4-dinitrofenilhidrazina para formar la 2,4-dinitrofenilhidrazona de la butan-2-ona (Esquema 8). Es importante notar que las iminas pueden ser transformadas en enaminas por medio de una tautomerización, y también que al contener un doble enlace, dan lugar a isómeros geométricos.



Esquema 8. Mecanismo general para la formación de iminas y enaminas.³⁴

1.18. Hidracinas y *N*-(aminoalquil) ftalimida

Las alquilhidracinas son más nucleofílicas que las aminas y reaccionan más vigorosamente con carbonilos. Esa diferencia en reactividad se suele atribuir al “*efecto α*” que establece que un nucleófilo con pares electrónicos libres es más reactivo cuando tiene otro átomo con pares electrónicos libres en la posición adyacente.³⁵ Por ejemplo,

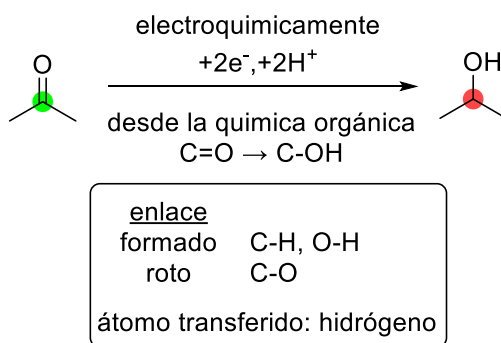
la hidroxilamina y las alquilhidracinas. Desde el punto de vista sintético, P. Rademacher elaboró una extensa y minuciosa recopilación acerca de la reactividad y síntesis de derivados de hidrazina.³⁶ Dos aspectos fundamentales a resaltar de manera breve son los siguientes: *a*) Las hidracinas, como bases, son más débiles que las aminas por unos pocos ordenes de magnitud (1 a 3) y su basicidad se ve modificada por la presencia de grupos alquilo en la estructura. Interesantemente, la basicidad decrece a medida que incrementa el grado de sustitución, algo que es contrario a lo observado con la creciente basicidad a la par de la sustitución del amoniaco. Y *b*) el tan conocido problema de la sobrealquilación de las aminas se extrapola a las hidracinas con facilidad y diversos métodos han sido desarrollados para acceder a sus derivados con distintos grados y posiciones de sustitución. La monoalquilación de hidracina libre, por ejemplo, necesita de un gran exceso de hidracina y una adición lenta de la fuente electrofílica de grupo R, con rendimientos moderados o pobres para el producto monoalquilado RNH-NH₂. Este tipo de metodologías es útil en situaciones donde la hidracina puede ser reciclada. Otras metodologías están basadas en el aprovechamiento de los efectos estéricos del producto formado para prevenir la sobre-alquilación, aminación reductiva, o bien en el uso de diversos grupos protectores como benzoilos, *tert*-butoxicarbonilos, acetamidas, etc., con pasos obligatorios de protección y desprotección, por supuesto restringidos a la escala de laboratorio.

La *N*-(amino) ftalimida por ejemplo es un precursor importante en este sentido. En calidad de hidracina *N,N*-protegida, esta ftalimida puede ser modificada sobre un grupo amino libre,^{37,38} y después retirada en presencia de hidracina y calor,³⁷ estrategia conocida y aplicada en la síntesis de aminas primarias de Gabriel.³⁹

1.19. Reducción en química orgánica vs. reducción en electroquímica

La reducción y oxidación de química orgánica está principalmente ligada, mas no restringida, al número e identidad de los sustituyentes en el átomo de carbono. En líneas generales: un incremento de enlaces con hidrógeno sobre un carbono reduce el estado de oxidación mientras que un incremento de enlaces con átomos más electronegativos (O, N, S, o Halógenos, por ejemplo) está relacionado a un creciente estado de

oxidación. El estado de oxidación a su vez está íntimamente conectado con la ganancia y la pérdida de electrones en el grupo funcional que sufre la transformación. Por supuesto, existe la posibilidad de describir transformaciones globales de oxidación y reducción en química orgánica desde un punto de vista de los electrones perdidos o ganados, como por ejemplo para la reducción de una cetona (Esquema 9).



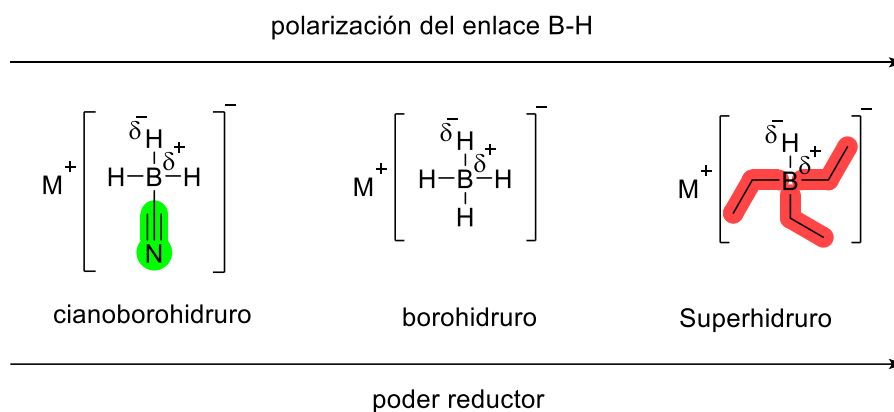
Esquema 9. Criterios electroquímico y químico de la reducción de una cetona a un alcohol.

A diferencia de la electrosíntesis orgánica o la electroquímica en general, la química orgánica describe mecanísticamente las reacciones de oxidación y reducción como transferencias de átomo o grupo átomos donde el resultado global es un cambio en los estados de oxidación del material de partida inicial y del reactivo empleado, y muy rara vez las describe como una transferencia de electrones directas de un reductor a un oxidante.⁴⁰

Según Hudlicky, las reacciones de reducción en síntesis orgánica se agrupan dentro de las siguientes categorías: reducción con hidruros, hidrogenación catalítica, electrorreducción, reducción con metales, reducción con no-metales.⁴¹ Una gran parte de la literatura contiene ejemplos de las primeras dos categorías, y en particular para los agentes reductores basados en hidruro existe una amplia gama de opciones con mayor o menor poder reductor (transferencia de hidruro quimioselectiva) e inclusive con oportunidad para controlar la estereoselectividad y quiralidad. Dentro de esta categoría predominan los derivados de borano (BH₃) y alano (AlH₃), de los cuales se puede obtener sus hidruros de Na y Li, respectivamente: NaBH₄ y LiAlH₄ en los que, a su vez,

la introducción de grupos polares electrodonadores o electroatrayentes en reemplazo de hidrógenos ajusta el poder reductor y diversifica la selectividad de estos derivados.⁴²

El principio de esta estrategia para la modificación del poder reductor se basa en la polarización del enlace B-H o Al-H dentro de los hidruros (Esquema 10). Así, la inclusión de un grupo electroatrayente como el nitrilo permite la reducción selectiva de aldehídos en presencia de un éster, la cual procedería, aunque lenta, en presencia de NaBH₄; mientras que en el otro extremo la inclusión de tres grupos etilos proporcionarían un poder reductor tan alto que la reducción del éster procedería sin problema alguno.⁴³ El poder reductor también puede ser ajustado utilizando tiempos de reacción cortos y/o baja temperatura para lograr tolerancia⁴⁴ e incluso estereoselectividad como en el caso de los trialquilborohidruros de litio.⁴⁵



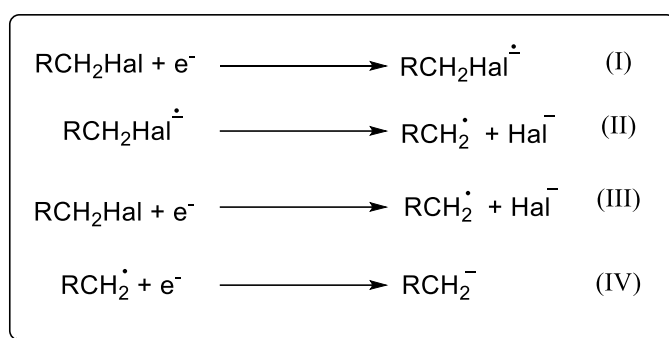
Esquema 10. Modificación del poder reductor en organoboranos.

1.20. Electrorreducción de haluros de alquilo RX

1.20.1. Electrorreducción directa

La transferencia de electrones a este tipo de sustratos produce la fragmentación del enlace C-Hal por lo cual se le acuña como un proceso de transferencia electrónica disociativa. Dos mecanismos (Esquema 11) son posibles para esta fragmentación: el primero contempla la generación del radical anión correspondiente y su rápido decaimiento hacia el radical alquílico y el anión de haluro (I y II, aplica usualmente para haluros de arilo **Ar-Hal**) mientras que la segunda propuesta es la de una fragmentación

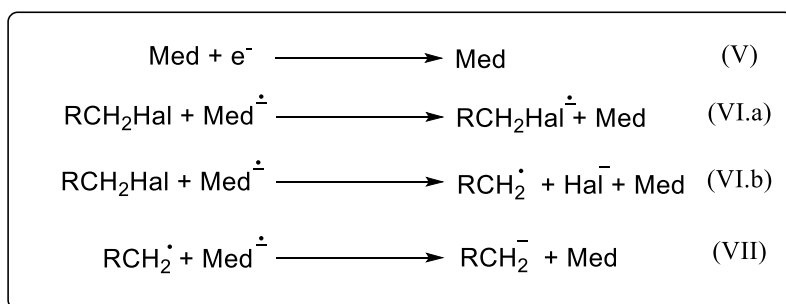
concertada con la transferencia electrónica (III, usual para haluros de alquilo **Alq-Hal** y bencilo **ArCH₂Hal**).⁴⁶ Frecuentemente, es inevitable reducir el radical alquilo a su carbanión correspondiente si su potencial de reducción es menos negativo que el haluro de alquilo de partida (IV), situación en la cual se desencadenan mecanismos iónicos y radicalarios a la par. Una de las principales desventajas del uso de haluros de alquilo en electrosíntesis es el alto coste energético en su activación, así el potencial de reducción se vuelve más negativo de la siguiente manera Alquil-I < Alquil-Br < Alquil-Cl. Además, debido a la variedad de reacciones parásitas, la activación electroquímica de estos sustratos está ligada a una baja selectividad.⁴⁷



Esquema 11. Mecanismo de electrorreducción directa de haluros de alquilo.⁴⁶

1.20.2. Electrorreducción indirecta o catálisis redox

Los radicales aniones aromáticos pueden actuar como reductores de haluros de alquilo (Esquema 12) por medio de una transferencia de esfera externa (V, VI.a y VI.b), tras la cual tiene lugar la ruptura del enlace C-Halógeno. Es posible incluso una segunda reducción (VII), una vez más gracias al mediador, y reacciones colaterales de recombinación radicalaria.⁴⁶



Esquema 12. Mecanismo de electrorreducción indirecta de haluros de alquilo.⁴⁶

Para el estudio electroquímico de estos procesos se recomienda que el electrodo de trabajo sea inerte para asegurar una transferencia de esfera externa al sustrato. Según Amatore, para la reducción de haluros de alquilo lo más aconsejable sería usar BDD. Sin embargo, este electrodo es bastante caro y la mayoría de estudios electroquímicos para evaluar la influencia de la catálisis en la reducción de haluros de alquilo se ha hecho en electrodos de carbón vítreo (el cual se considera no tiene un efecto catalítico apreciable), aunque se debe tener cautela con la reproducibilidad debido a que un alto contenido de oxígeno del electrodo de carbón vitreo (grupos hidroxilo y carboxilo) puede llevar el potencial de reducción a tener un desplazamiento anódico (más positivo) que en un electrodo de carbón vitreo con bajo contenido de oxígeno.

Uno de las estrategias más empleadas para la reducción de haluros de alquilo es el uso de una superficie electrocatalítica. En general, cualquier metal con afinidad hacia los haluros puede exhibir cierto grado de catálisis redox (disminución del potencial de reducción). Entre estos metales se encuentran Ag (y NPs de Ag) Pd, superficies no metálicas y metálicas con Pd depositado (sobre carbón vitreo, Ag, Cu, Ni, Pt y Au) y Cu. A pesar de que estudios cuánticos en vacío han determinado que Au es el metal con mayor interacción con haluros de alquilo y potencialmente el que exhibiría mayor comportamiento electrocatalítico, en la práctica esto no es así. El problema surge de que su potencial de corriente cero es muy positivo (+0.90 V) con respecto al reportado para un electrodo de trabajo de Ag. Un potencial de electrodo cada vez más negativo (para el caso del Au) tiene un efecto deletéreo en esas interacciones específicas con los iones haluro negativamente cargados. El grado de adsorción de haluros sobre el electrodo de plata, decrece como $I^- > Br^- > Cl^-$.

Este efecto electrocatalítico está fuertemente ligado a la aplicación electrosintética pues este permitiría controlar la sobrerreducción del radical alquilo formado permitiendo la preferencia de reacciones radicalarias intermoleculares (por ejemplo, dimerizaciones complicadas), mientras que la ausencia de catálisis obliga a una ruta iónica por medio del carbanion. Esto es particularmente útil cuando el Haluro es **Alq-Cl** o **Alq-Br**.

1.21. Reducción de haluros de bencilo

La reducción de haluros de bencilo ha desembocado en diferentes ejemplos electrosintéticos con en una variedad de electrodos de trabajo, desde el disuasivo Hg, pasando por Pt y Ag, carbón vitreo hasta el barato grafito, en diferentes disolventes orgánicos.^{46,48} El alcance de estas transformaciones es bastante bueno, pero se puede notar que existe una delimitación en cuanto a la mecanística de estos ejemplos: mayoritariamente están basados en mecanismos de tipo aniónico, recalcando así la dificultad en la generación del radical bencilo de manera selectiva. A continuación se enlistan los productos que resultan de la electrorreducción de haluros de bencilo en presencia de otros sustratos (especificados entre paréntesis) : dibencilmercurio (electrodo de Hg), bibencilo, tolueno, alcohol bencílico (H₂O residual) ácido fenilacético (CO₂ como electrófilo), hidrocinaonitrilo (S_N2 entre anión cianometilo y PhCH₂Hal), bencilmalonato dietil éster (con ester malónico), alquilbencilcetonas (con cloruros de ácido y anhídridos), alcoholes (con cetonas y aldehídos), 1,2-difenilacetilenos y 1,2-dicloro-1,2-difeniletenos (reducción de triclorometilbenceno y reacción con el producto de partida), bencilsilanos (con trimetilclorosilano), cetonas α,β -insaturadas (triclorometil benceno + cetonas), aminoácidos (iminas como aceptores), etc.⁴⁷

2. Capítulo II

Síntesis y caracterización de *N*-(iminobencil) y *N*-(aminobencil) ftalimidas

2.1. Introducción

La síntesis *N*-(iminoalquil) ftalimidas y *N*-(aminoalquil) ftalimidas fue llevada a cabo mediante una ruta sintética de aminación reductiva con rendimientos de buenos a excelentes. La mayoría de los sustratos preparados no han sido reportados con anterioridad y en este capítulo se presentan los procedimientos de síntesis y los resultados obtenidos en su caracterización como ¹H-RMN, ¹³C-RMN, infrarrojo (ATR), y punto de fusión. La reacción de condensación es bastante robusta y su ejecución sencilla, mientras que la reducción, por otra parte, tiene reproducibilidad siempre y cuando se tengan ciertas precauciones que se describen al final de este capítulo.

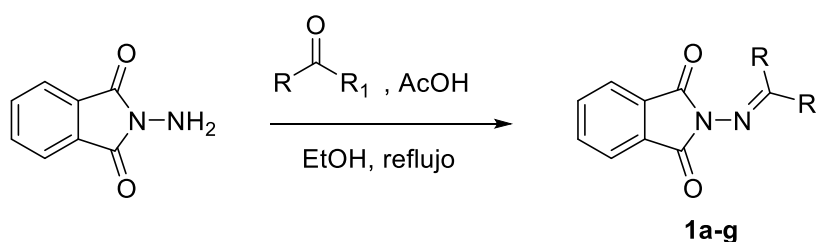
2.2. Materiales y reactivos

Todos los reactivos fueron usados como se recibieron de la respectiva casa comercial. *N*-(amino) ftalimida (CAS 1875-48-5, Aldrich, 90%), Benzaldehído (CAS 100-52-7, Aldrich, 99%), 4-Clorobenzaldehído (CAS 104-88-1, Aldrich, 97%), 4-Bromobenzaldehído (CAS 1112-91-4, Alfa Aesar, 99%), 4-Nitrobenzaldehído (CAS 555-16-8, Aldrich, 98%), Salicilaldehído (CAS 90-02-8, Sigma Aldrich, 98%), *E*-cinamaldehído (CAS 104-55-2), 2-Metilciclohexanona (CAS 583-60-8, Aldrich, 99%), Cianoborohidruro de sodio (CAS 25895-60-7, Sigma Aldrich, 95%), Metanol (J.T. Baker), EtOH absoluto (Tecsiquim).

2.3. Resultados

2.3.1. Síntesis de *N*-(iminoalquil) ftalimidias

Tabla 1. Condiciones generales de reacción y rendimientos de productos aislados en la preparación de *N*-(iminoalquil) ftalimidias.



Compuesto	R	R ₁	Tiempo (horas)	Rendimiento
1a	H	Ph-	2	>92
1b	H	(4-Cl)-Ph-	6	96
1c	H	(2-OH)-Ph-	4	95
1d	H	Ph-CH=CH-	5	89
1e	H	(4-Br)-Ph-	11	95
1f		-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃ CH-	12	36
1g	H	(4-NO ₂)-Ph-	17	81

2.3.1.1. Procedimiento general de síntesis de *N*-(iminoalquil) ftalimidias 1a-f

En un matraz de fondo redondo se adiciona 1.0 eq. de *N*-(amino) ftalimida de grado comercial (2 mmol, 360.8 mg), 1.1 eq. de 4-clorobenzaldehído (2.2 mmol, 317.9 mg) y ácido acético glacial (0.2 mL). Se adicionan 30 mL de EtOH(abs) sin llegar a disolver los sólidos por completo y perlas de ebullición al matraz. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas, donde alcanza completa disolución, utilizando un condensador y un baño de aceite. Tras comprobar que la reacción ha finalizado (CCF) se retira la mezcla del baño de aceite y se le permite llegar a temperatura ambiente.

2.3.1.2. Purificación de *N*-(iminoalquil) ftalimidias **1a** – **1d**

Tras verificar que la mezcla llegó a temperatura ambiente, el disolvente es evaporado hasta unos pocos mililitros donde se observa que han precipitado cristales blancos. Los cristales son filtrados en Büchner y son lavados con volúmenes mínimos de EtOH frío (0 °C) sobre un matraz kitasato conectado a vacío. Estos cristales son puestos toda la noche en el alto vacío y posteriormente pesado dando 545 mg (96% de rendimiento) del producto puro **1b**.

2.3.1.3. Purificación de los compuestos **1e** y **1f**

La síntesis del compuesto **1e** no llega a consumir los materiales de partida en el tiempo de reacción indicado. Una vez cumplido el tiempo de reacción se lleva a cabo el mismo procedimiento utilizado para los compuestos **1a-1d** para retirar la *N*-(amino) ftalimida remanente (CCF). Adicionalmente, con el precipitado blanco, seco, en mano se procede a calentar agua destilada en otro matraz a una temperatura de 60-70 °C. El precipitado blanco es añadido al agua caliente y agitado por aproximadamente 5 minutos. El líquido es retirado por decantación, tras lo cual se hacen dos lavados con más agua caliente, removiendo de manera efectiva el 4-bromobenzaldehído (confirmado en CCF). El agua presente en el sólido es retirada con ayuda de evaporador rotatorio y posteriormente con alto vacío.

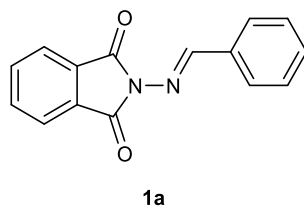
Por otra parte, la síntesis del compuesto **1f** no llega a consumir la *N*-(amino) ftalimida en el tiempo de reacción indicado. La purificación consistió en reducir el volumen de disolvente hasta unos pocos mililitros, añadir 15 mL de agua destilada y extraer con AcOEt (2 x 20 mL). A continuación, se llevan a cabo lavados con un pequeño volumen de una disolución saturada de NaHCO₃ en agua y posteriormente salmuera. El crudo de reacción se seca sobre Na₂SO₄, se soporta en celita y se introduce en una columna cromatográfica con un gradiente de 0% a 15% AcOEt en Hexano. (**Nota:** las iminas pueden descomponerse en la silica, por lo tanto, la separación debe hacerse en el menor tiempo posible usando presión). Al concentrar las fracciones de interés se obtiene un aceite viscoso que cristaliza a un sólido blanco tras unos pocos minutos en contacto con un baño de hielo.

2.3.1.4. Purificación del compuesto 1g

El procedimiento es exactamente el mismo que para los compuestos **1a - 1d**, sumando una filtración adicional con acetona fría. El compuesto es muy poco soluble en la mayoría de disolventes orgánicos de uso común.

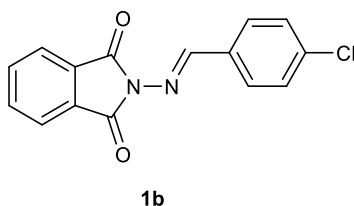
2.3.2. Caracterización de *N*-(iminoalquil) ftalimidias

2-(bencilidenamino)isoindolin-1,3-diona (**1a**)³⁷



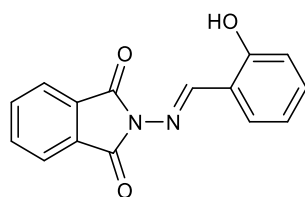
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.38 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H), 7.90- 7.86 (m, 2H), 7.76 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H), 7.46 (m, 3H) (valores de δ referenciados a CHCl₃). **¹³C-RMN (175 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆):** δ (ppm) 164.2, 158.3, 134.4, 133.1, 131.2, 129.7, 128.4, 127.7, 123.1. **P.f.:** 146-147 °C. **R_f:** 0.23 (1:4 AcOEt:Hex). **IR (ATR) ν_{\max} :** 1708 cm⁻¹ (C=O), 1600 cm⁻¹ (C=N), 3045 cm⁻¹ (Csp²-H), 702 cm⁻¹ (Ar C-H). **Apariencia:** Sólido, cristales blancos.

2-((4-Clorobenciliden)amino)isoindolin-1,3-diona (**1b**)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.41 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H) (valores de δ referenciados a CHCl₃). **P.f.:** 185-186 °C. **R_f:** 0.21 (1:4 AcOEt:Hex). **IR (ATR) ν_{\max} :** 1717 cm⁻¹ (C=O), 1589 cm⁻¹ (C=N), 3067 cm⁻¹ (Csp²-H), 705 cm⁻¹ (Ar C-H), 1078 cm⁻¹ (Ar-Cl). **Apariencia:** Sólido, cristales blancos.

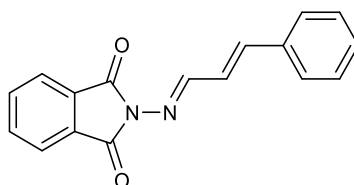
2-((2-Hidroxibenciliden)amino)isoindolin-1,3-diona (**1c**)



1c

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆): δ (ppm) 10.75 (s, 1H), δ 9.49 (s, 1H), 7.88 (dtd, $J = 8.8, 6.1, 3.2$ Hz, 4H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H) (valores de δ referenciados a TMS). **¹³C-RMN (175 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆):** δ (ppm) 162.6, 157.0 y 157.0 133.3, 131.5, 128.5 y 128.4, 122.0, 117.9, 116.7, 115.2 **P.f.:** 147 °C. **R_f:** 0.35 (1:4 AcOEt:Hex). **IR (ATR) ν_{\max} :** 1722 cm⁻¹ (C=O), 1599 cm⁻¹ (C=N), 3063 y 3030 cm⁻¹ (Csp²-H), 699 cm⁻¹ (Ar C-H), 3000-2000 cm⁻¹ (Ar-OH, débil, amplio). **Apariencia:** Sólido, cristales amarillos.

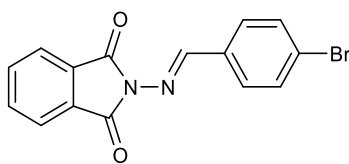
2-(((1E,2E)-3-fenilaliliden)amino)isoindolin-1,3-diona (**1d**)



1d

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.21 (ppm) (dd, $J = 5.6, 3.1$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H). (valores de δ referenciados a CHCl₃). **¹³C-RMN (175 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 165.2, 159.6, 143.8, 134.7, 130.3, 129.7, 128.9, 127.5, 125.7, 123.8. **P.f.:** 164 °C. **R_f:** 0.17 (1:4 AcOEt:Hex). **IR (ATR) ν_{\max} :** 1717 cm⁻¹ (C=O), 1623 cm⁻¹ (C=N), 3030 cm⁻¹ (Csp²-H), 706 y 689 cm⁻¹ (Ar C-H). **Apariencia:** Sólido, cristales amarillos.

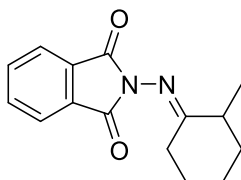
2-((4-Bromobenciliden)amino)isoindolin-1,3-diona (**1e**)



1e

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.41 (ppm) (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.78 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H) (valores de δ referenciados a CHCl₃). **P.f.:** 195-196 °C. **Rf:** 0.38 (1:4 AcOEt:Hex). **IR (ATR) ν_{max}:** 1717 cm⁻¹ (C=O), 1609 cm⁻¹ (C=N), 3063 y 3026 cm⁻¹ (Csp²-H), 704 cm⁻¹ (Ar C-H), 1062 cm⁻¹ (Ar-Br). **Apariencia:** Sólido, cristales blancos.

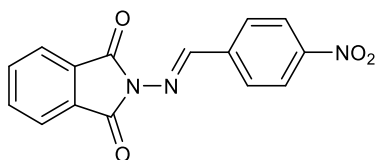
(E)-2-((2-metilciclohexiliden)amino)isoindolin-1,3-diona (**1f**)



1f

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (ppm) (dd, *J* = 5.2, 3.3 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 2.70 - 2.58 (q, *J* = 5.8 Hz, q, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 2.44 (dt, *J* = 14.2, 5.4 Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.69-1.46 (m, 3H), 1.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H) (valores de δ referenciados a CHCl₃). **RMN (175 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 187.3, 164.5, 134.1, 131.3, 123.4, 40.3, 35.8, 30.7, 27.1, 24.2, 17.3. **Apariencia:** Sólido, cristales blancos.

2-((4-Nitrobenciliden)amino)isoindolin-1,3-diona (**1g**)

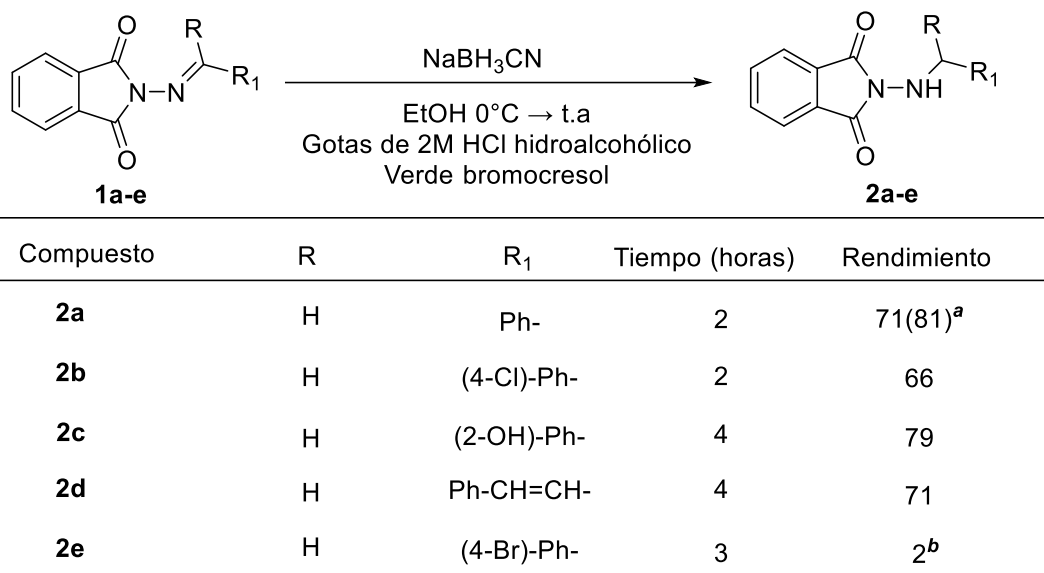


1g

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 2H). (valores de δ referenciados a CHCl₃). **IR (ATR) ν_{max}:** 1719 cm⁻¹ (C=O), 1602 cm⁻¹ (C=N), 3110 & 3035 cm⁻¹ (Csp²-H), 708 cm⁻¹ (Ar C-H), 1506 y 1335 cm⁻¹ (Ar-NO₂). **Apariencia:** Sólido, polvo amarillo.

2.3.2. Síntesis de *N*-(aminobencil) ftalimidas

Tabla 2. Condiciones generales de reacción y rendimientos de productos aislados en la preparación de *N*-(aminoalquil) ftalimidas.



a. MeOH como disolvente, **b.** Calentado a 50°C.

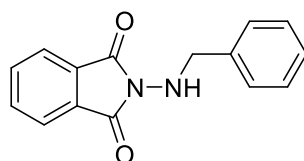
2.3.2.1. Procedimiento general de síntesis y purificación de *N*-(iminoalquil) ftalimidas **1a-f**

En un matraz de fondo redondo con dos bocas conectado a un embudo de adición, se colocan 1.0 eq. del material de partida **1a** (1 mmol, 250.6 mg) y una cantidad mínima de (Vetec) Verde Bromocresol en aprox. 25 mL de MeOH. Se agita la mezcla durante 10-15 minutos sobre un baño de hielo. En un lapso de 15 minutos se añaden 2.5 eq. de NaBH₃CN (2.5 mmol, 165.4 mg) en porciones. Con ayuda del embudo de adición, se añade de 1 a 2 gotas de 2M HCl hidroalcohólico (véase la nota abajo), con el fin de mantener la mezcla de reacción en una tonalidad amarilla en todo momento (desde que comienza la adición del agente reductor hasta el fin de la reacción). Una vez que todo el material de partida se ha consumido (*ca.* 70 min, comprobado por CCF) se adicionan 10-15 mL de agua destilada a 0°C y se deja agitar en un baño de hielo por otros 10 minutos. La mezcla de reacción es extraída con 30-40 mL de AcOEt (o DCM) dos veces. La fase orgánica es recuperada y lavada dos veces con 20 mL de NaHCO₃(sat,ac) o hasta que la fase acuosa de la extracción tenga pH 8 (papel pH). La fase orgánica es

lavada con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ para luego ser evaporada a presión reducida y soportada en silica gel. El producto es purificado con cromatografía en columna (silica gel, malla 230-400) usando un gradiente (de hexano 100% a hexano 80% AcOEt 20%) en la fase móvil para obtener 205 mg (81%) de producto puro **2a**. (**Nota:** la solución hidroalcohólica es preparada con HCl (aq.) 36-37% y no con HCl(g))

2.3.3. Caracterización de *N*-(aminobencil) ftalimidias

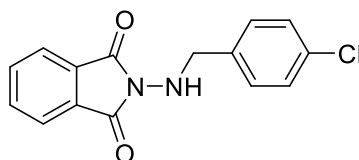
2-(bencilamino)isoindolin-1,3-diona (**2a**)³⁷



2a

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.81 (ppm) (dd, *J* = 5.7, 2.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 5.7, 2.9 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 4.80 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H) (valores de δ referenciados a CHCl₃). **IR (ATR) ν_{\max} :** 1711 cm⁻¹ (C=O), 3299 cm⁻¹ (N-H), 3071 y 3031 cm⁻¹ (Csp²-H) 2949 y 2865 cm⁻¹ (Csp³-H) 704 cm⁻¹ (Ar C-H). **R_f:** 0.30 (1:3 AcOEt:Hex). **Apariencia:** Sólido, cristales amarillos.

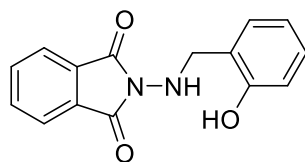
2-((4-clorobencil)amino)isoindolin-1,3-diona (**2b**)



2b

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (ppm) (dd, *J* = 5.5, 2.9 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 5.5, 3.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.80 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H) (valores de δ referenciados a CHCl₃). **IR (ATR) ν_{\max} :** 1706 cm⁻¹ (C=O), 3291 cm⁻¹ (N-H), 3060 cm⁻¹ (Csp²-H), 2941 y 2881 cm⁻¹ (Csp³-H), 707 cm⁻¹ (Ar C-H), 1088 cm⁻¹ (Ar-Cl). **Apariencia:** Sólido, cristales blancos.

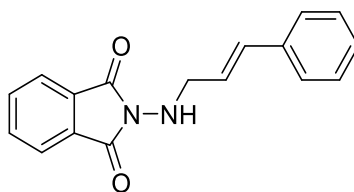
2-((2-hidroxibencil)amino)isoindolin-1,3-diona (**2c**)



2c

¹H-RMN (300 MHz, Acetona-d₆): δ 8.51 (ppm) (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 5.6, 2.9 Hz, 2H), 7.69 (dd, *J* = 5.6, 2.9 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H) (valores de δ referenciados a (CH₃)₂CO). **IR (ATR) ν_{max}:** 1713 cm⁻¹ (C=O), 3063 y 3026 cm⁻¹ (Csp²-H), 2920 (Csp³-H), 698 cm⁻¹ (Ar C-H), 3000-2000 cm⁻¹ (Ar-OH, débil, amplio), N-H oscurecido por la presencia del O-H. **Apariencia:** Sólido, cristales amarillos.

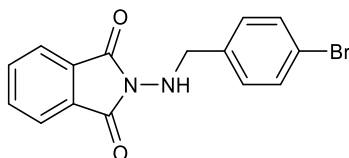
2-(Cinamilamino)isoindolin-1,3-diona (**2d**)



2d

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (ppm) (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.37 – 7.15 (m, 5H), 6.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.35 (dt, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H) (valores de δ referenciados a CH₂Cl₂). **IR (ATR) ν_{max}:** 1713 cm⁻¹ (C=O), 3295 cm⁻¹ (N-H), 3028 cm⁻¹ (Csp²-H), 2928 y 2871 (Csp³-H), 697 cm⁻¹ (Ar C-H). **Apariencia:** Sólido, cristales amarillos.

2-((4-bromobencil)amino)isoindolin-1,3-diona (**2e**)

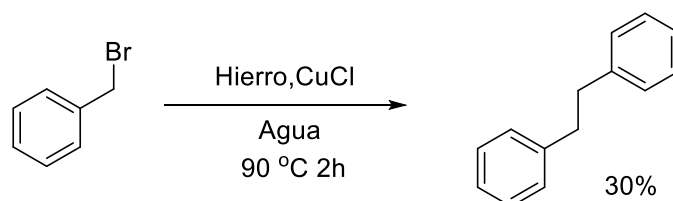


2e

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.82 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.77 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). (valores de δ referenciados a CHCl₃). **Apariencia:** Sólido, cristales amarillos.

2.3.4. Otras síntesis

2.3.4.1. Síntesis de bibencilo

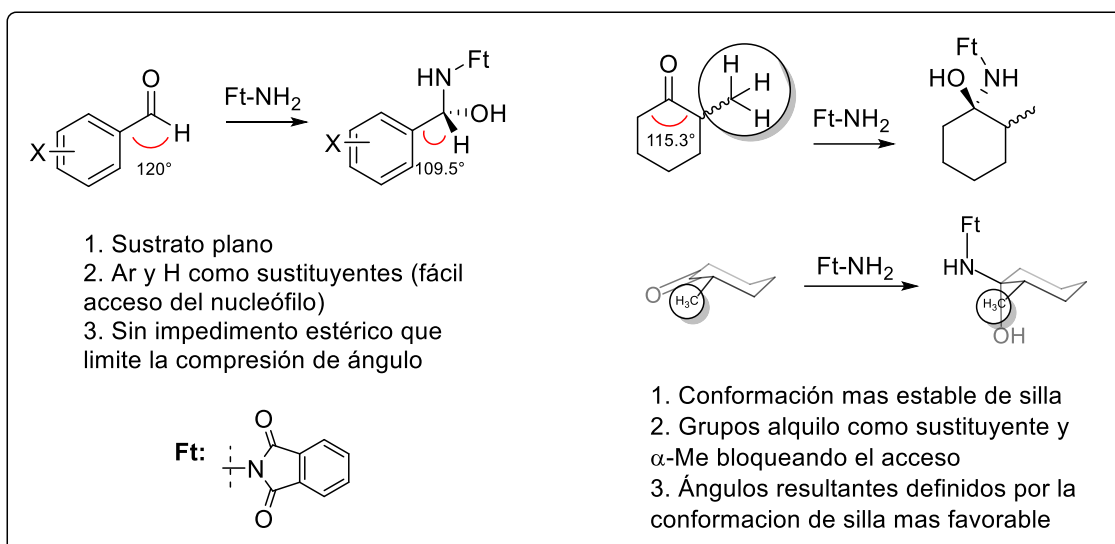


El compuesto bibencilo usado como estándar fue sintetizado de acuerdo a lo descrito en la literatura,⁴⁹ con la única variante de añadir gotas de agua fría para acelerar la cristalización en el mínimo volumen de EtOH caliente. La estructura del producto fue corroborada mediante ¹H-RMN y el punto de fusión fue consistente con lo reportado.

2.4. Discusión

El protocolo de aminación reductiva para la preparación de los sustratos de estudio fue propuesto previendo diferentes ventajas. Primeramente, la diversidad de sustituyentes en el anillo aromático de derivados de benzaldehídos y cetonas es una ventaja, ya que estos son comerciales y de costo moderado. En ambos pasos de la ruta sintética se obtienen productos finales de interés, pues en caso de probarse la hipótesis de una fragmentación del enlace *N-N*, se daría lugar a la formación de radicales benciliminilo y bencilaminilo con diferente sustitución. El acceso a los sustratos **1a-g** permitirían estudiar una posible influencia de la presencia de grupos polares (electroattractores y electrodonadores) en el anillo aromático proveniente de benzaldehídos sobre el potencial redox del sistema de ftalimida. Así mismo la aminación reductiva es una metodología robusta que da acceso a productos *N*-monoalquilados como **2a-e** con selectividad en dos pasos, a diferencia de una metodología de monoprotección-alquilación-desprotección (tres pasos).

En la síntesis de los compuestos **1a-e** y **1g** donde los compuestos carbonílicos son aldehídos conjugados los rendimientos van de muy buenos a excelentes con una purificación sencilla. El sustrato **1f** presentó un rendimiento inferior que podría ser atribuido principalmente a reacciones laterales como la condensación aldólica (se observó una mayor cantidad de subproductos en CCF respecto a la síntesis de los productos **1a-e**). La menor electrofilicidad de cetonas respecto a aldehídos, y factores estéricos implícitos en los sustratos también pueden disminuir el rendimiento. El Esquema 13 resume algunas consideraciones útiles desde el punto de vista estructural que facilitan o dificultan la adición sobre carbonilo para la formación de compuestos como **1a-e** y **1g** o **1f**, respectivamente.

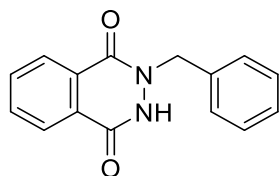


Esquema 13. Representación de algunos aspectos estructurales limitantes en la adición de nucleófilos sobre carbonilos.

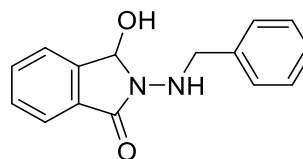
La reacción de reducción con NaBH_3CN llega a ofrecer rendimientos variados y en general la separación en columna es muy sencilla cuando el material de partida (menos polar) se consume por completo. Sin embargo, los rendimientos caen abruptamente con iminas que contienen grupos electroattractores a pesar de que la introducción de hidruro no debería verse limitada. Al comparar los rendimientos y tiempos de reacción de **2b** y **2e**, se puede ver una diferencia notable a pesar de que ambos contienen un halógeno en la posición *para*. Además, **2a** (Ph-), **2b** ((4-Cl)-Ph-) y **2c** ((2-OH)-Ph-) tienen rendimientos relativamente cercanos de 71, 66 y 79% con lo cual la naturaleza electrónica del sustituyente no parece tener un efecto marcado. La disonancia en rendimientos se atribuye principalmente a la decreciente solubilidad del sustrato en alcoholes como MeOH y EtOH (disolventes clásicos para reducción), detalle que es aprovechado en la reacción de condensación previa. Experimentalmente se observó que la imina **1e** tiene una solubilidad pobre en EtOH y no es posible disolverla incluso en presencia de calor. La imina **1g** es un caso extremo, y su solubilidad es insignificante en la mayoría de disolventes orgánicos polares como MeOH, EtOH, DMF, DMSO, MeCN y CyreneTM.

Existen ciertas consideraciones para garantizar la reproducibilidad en la reacción de reducción. Estas son: **a)** la reacción es sensible a la presencia de un exceso de agua en el disolvente y en la mezcla hidroalcohólica de HCl. Como medida de prevención se

recomienda secar con malla molecular 3 Å (previamente activada) el disolvente (tanto el que será usado como medio de reacción como el que se usará para preparar la solución hidroalcohólica) por al menos 2 horas. En caso de tener un exceso importante de agua la reacción no procede hacia el producto **2**, y el material de partida **1** se hidroliza para dar lugar a la *N*-(amino) ftalimida y el benzaldehído correspondiente. **b)** Una cantidad de agente reductor y/o HCl en el medio de reacción, superiores a lo indicado, provocan una pérdida de la quimioselectividad (se observa la reducción del grupo funcional carbonilo para formar **3a**, confirmado en ¹H-RMN). Además, una demora importante en la desactivación (*quenching*, en inglés) de la reacción puede tener un efecto similar. **c)** La reacción a 0°C es lenta. Es totalmente necesario dejar que la reacción alcance temperatura ambiente una vez concluida la adición de agente reductor en el tiempo indicado. **d)** Una vez concluida la reacción (habiendo efectuado o no la desactivación) se recomienda no dejar la mezcla de reacción en disolución por más de un día. Se observó que en disolución el producto **2a** puede reordenarse para dar lugar a la ftalacina o ftalilhidrazina asimétrica correspondiente **2a*** (confirmado en ¹H-RMN como: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (dd, *J* = 5.9, 3.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 6.1, 3.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 5.9, 3.3 Hz, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 3H), 5.26 (s, 2H), 1.26 (s, 1H) y corroborado con la literatura⁵⁰), que es un producto termodinámicamente más estable y más polar en CCF. Se recomienda tomar en cuenta esto al trabajar con los compuestos **2** o similares. En ausencia de disolvente este reordenamiento no fue un problema, y los productos **2** fueron guardados a temperatura ambiente durante un tiempo de *ca.* 4 meses sin observar cambio.



2a* (2-bencil-2,3-dihidroftalacina-1,4-diona)



3a 2-(bencilamino)-3-hidroxiisoindolin-1-ona

2.5. Conclusiones

Se lograron sintetizar en total 12 sustratos con rendimientos de hasta 75% en dos pasos. La caracterización mediante técnicas espectroscópicas confirmó la identidad de todos ellos al mostrar señales congruentes con los grupos funcionales provenientes de la ftalimida y de los compuestos carbonílicos, y la presencia del grupo funcional imina y la formación del enlace C-N.

Capítulo 3

Estudios electroanalíticos de los compuestos 1a-f y 2a

3.1. Introducción

En este capítulo se presentan los estudios electroanalíticos para la reducción de los compuestos sintetizados en el capítulo anterior usando carbón vitreo (Glassy Carbon o GC, en inglés) como electrodo de trabajo. Se tomaron como modelos los sustratos **1a** y **2a** quienes presentaron 3 y 2 señales de reducción, respectivamente. Estas especies exhibieron un comportamiento químico reversible en voltamperometría cíclica, en contraste con sus análogos oxigenados, las *N*-(alcoxi)ftalimidas. El compuesto **2a** fue estudiado con más detalle y mostro ser estable y acumulable a temperatura ambiente al ser electrogenerado en macroelectrólisis en condiciones de atmósfera inerte en una escala de tiempo de minutos. Se pudieron identificar y obtener parámetros espectroscópicos por RPE. El compuesto **2a** fue diagnosticado como mediador redox y se determinó que es tolerante a aceptores radicalarios, diversos grupos funcionales y un donador de átomo de hidrógeno, pero es sensible a la presencia de donadores de protón y al oxígeno. El compuesto **1a** también mostró un comportamiento similar de mediación redox, y se prevé que compuestos análogos con diferente sustitución permitan ajustar el potencial de reducción del mediador. Los estudios voltamperométricos de los derivados **1b-1g** contiene información valiosa en ese sentido. Los compuestos **1a** y **2a**, con su comportamiento reversible, se desempeñaron como mediadores redox en Macroelectrólisis (este estudio es presentado en el capítulo IV de este trabajo). Se reportan los E_{pc} del compuesto **2a** en disolventes orgánicos polares apróticos, polares próticos, y poco polares. Se presentan también los E_{pc} en MeCN de todas las especies sintetizadas.

3.2. Materiales y reactivos

Los experimentos de voltamperometría cíclica fueron realizados en una celda de tres electrodos. Se usó un electrodo de disco de carbón vitreo (**ET**), Ag/AgNO₃ (0.001 M, a menos que se especifique de otra manera) en MeCN 0.1 M Bu₄NClO₄ (**ER**) y una barra

de grafito (**EA**). El electrodo de carbón vitreo fue pulido con alúmina de 0.5 y 0.05 μm previo a cada experimento.

Se empleó MeCN (Tecsiquim, grado HPLC) secado sobre malla molecular 4Å. DMF (Aldrich, 99%, destilado en alto vacío y guardado sobre malla molecular 4Å). Bu_4NClO_4 (Fluka 99% o Aldrich 99%), LiClO_4 (Sigma Aldrich, 99%), MeOH (J.T. Baker), THF (Aldrich), DCM (Aldrich), Estireno (Sigma Aldrich, 99%), Acrilato de etilo (Sigma Aldrich), Bromuro de Bencilo (Sigma Aldrich, 98%) 2-(4-Fluorofeniloxirano) (Aldrich, 95%), *N*-Metil-*p*-toluensulfonamida (Aldrich, 98%). Benzaldehido (Aldrich, 99%, destilado a presión reducida), Acetofenona (destilada).

Nota de seguridad: Se recomienda especial cuidado al manejar el bromuro de bencilo dada su toxicidad, volatilidad y propiedad lacrimógena. Es útil contar con una disolución de KOH (ac.) o hidróxido de amonio para eliminar trazas de bromuro de bencilo en el material empleado o controlar derrames de este compuesto dentro del laboratorio (**Advertencia: la reacción de desactivación es exotérmica**). El acrilato de etilo tiene un olor bastante fuerte y debe ser manejado en una campana de extracción. Los percloratos, como el Bu_4NClO_4 , no deben ser calentados a temperaturas mayores a 50°C para prevenir el riesgo de una explosión. Estas consideraciones fueron de gran ayuda para disminuir riesgos al momento de desarrollar el trabajo mostrado en este capítulo. Damos por hecho el uso de equipo personal de protección de laboratorio en cualquier intento de replicar estos resultados.

3.3. Resultados

3.3.1. Reversibilidad química del par redox $2a/2a^{\cdot-}$

La voltamperometría cíclica del compuesto **2a** es representativa de los compuestos sintetizados. En la Figura 8 se puede observar un comportamiento químicamente reversible, por parte del radical anión electrogenerado a velocidades de barrido desde 25 hasta 1000 mV/s. De acuerdo con el criterio propuesto por Nicholson y representado por Bard,³ el valor de $|i_{pa}/i_{pc}| = 0.91$ a una velocidad de barrido de 100 mV/s. Más aún, al medir ΔE_p se obtiene un valor de 72 mV ($v = 100$ mV/s, 25 °C), que está ligeramente por encima del valor típico de un sistema electroquímicamente reversible (56 mV, $n = 1$). El valor de n fue derivado de varios experimentos de macroelectrólisis de **2a** a potencial controlado (-1.8 V vs Ag/Ag⁺, GC), los cuales revelaron que se necesitan aproximadamente 1.04 F/mol para consumir por completo el material de partida (comprobado por CCF).

$$\left| \frac{i_{pa}}{i_{pc}} \right| = \left| \frac{(i_{pa})_0}{i_{pc}} \right| + \frac{0.485(i_{sp})}{i_{pc}} + 0.086 \quad (1)$$

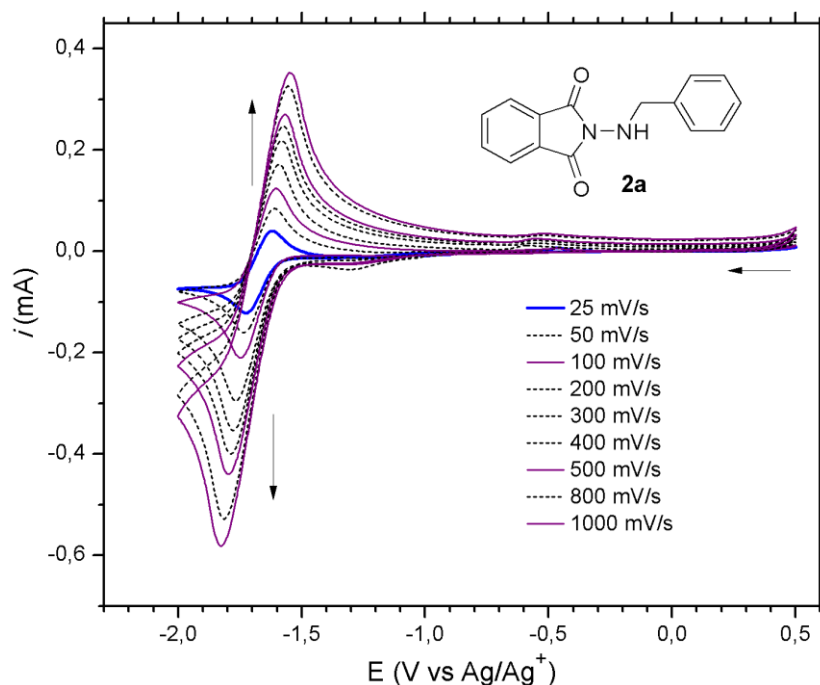


Figura 8. Voltamperometría cíclica del compuesto **2a** a diferentes velocidades de barrido. MeCN, GC, 0.1 M Bu₄NClO₄, 25 °C.

El incremento del potencial de inversión en la voltamperometría cíclica revela más información acerca de estos sustratos. En la Figura 9 se puede observar la presencia de 2 picos de corriente para la *N*-(amino) ftalimida y **2a**, mientras que **1a** presenta 3 picos de corriente en reducción. El primer pico de reducción (I) se presenta dentro del intervalo de -1.7 a -1.8 V para estas tres especies, y se encuentra una segunda correspondencia en las señales a *ca.* -2.4 V. Cabe recalcar que la imina **1a** es la única especie que presenta un pico de reducción adicional (III) a *ca.* -2.2 V, y esta señal adicional podría atribuírsele a la reducción de la funcionalidad de imina.

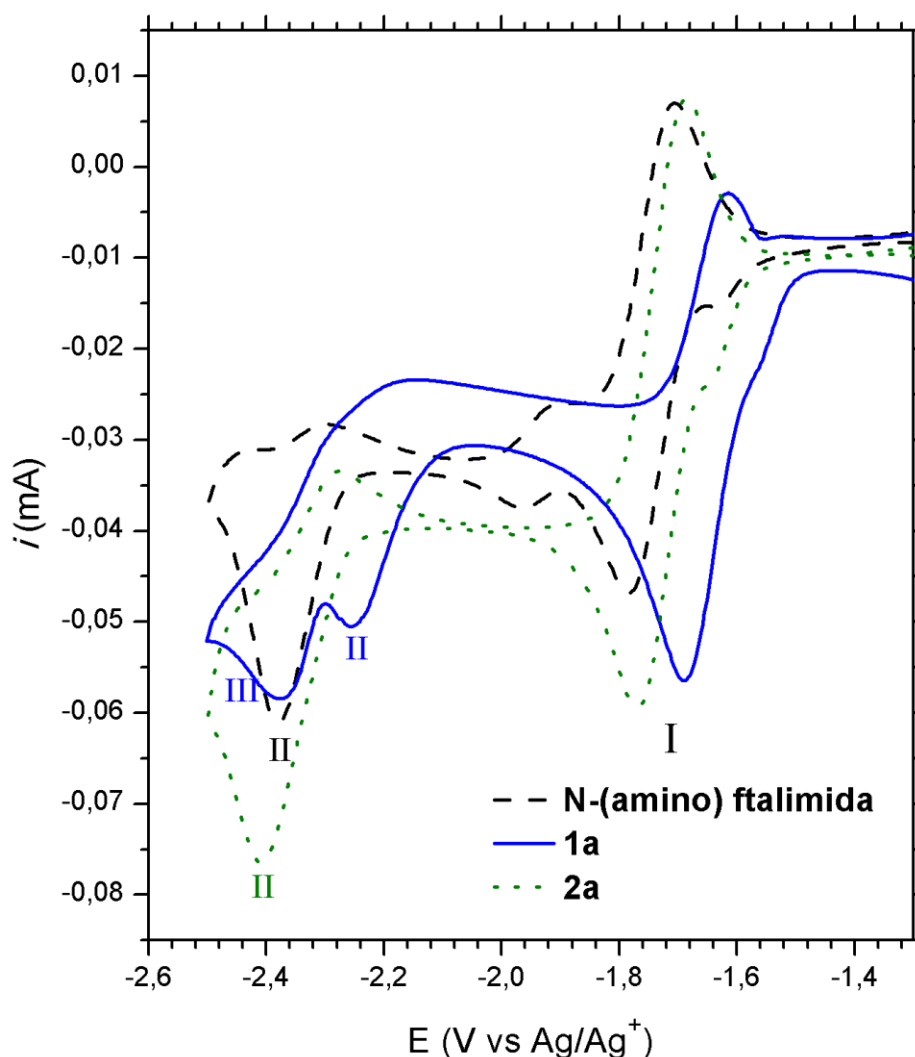
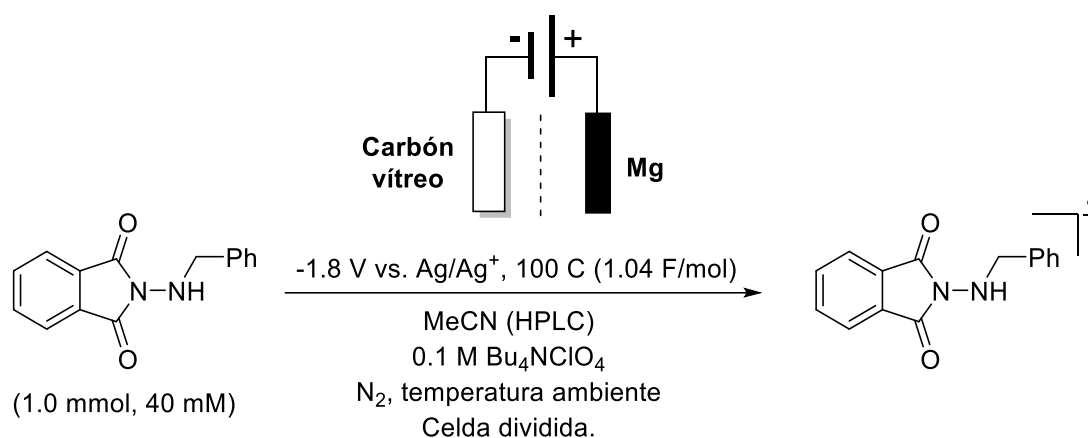


Figura 9. Voltamperometría cíclica de *N*-(amino) ftalimida, **1a** y **2a** en MeCN, GC, 0.1 M TBAP, 25 mV/s, temperatura ambiente (Nota: a 100 mV/s los picos II y III de **1a** no se diferencian).

El potencial del primer pico de reducción E_{pcI} decrece en la siguiente manera: *N*-(amino) ftalimida $\geq \mathbf{2a} > \mathbf{1a}$ con -1.78, -1.77 y -1.68 V, respectivamente. A pesar de que la electrooxidación no es el objetivo de este trabajo se encontró un pico de oxidación para el compuesto **2a** a +1.3 V (véase la sección de anexos). La oxidación de **1a** no fue explorada y de la *N*-(amino) ftalimida se conoce que se oxida en presencia de $Pb(OAc)_4$ (y otros oxidantes) para formar nitrenos, que pueden dar lugar a dímeros de tipo tetraazano y tetraazeno⁵¹ mediante una reacción intermolecular. Se ha reportado que ese nitreno puede ser transferido a olefinas y sulfóxidos para electrosintetizar aziridinas⁵² y sulfoximinas.⁵³

3.3.2. Estabilidad de $2a^{\cdot-}$ en macroelectrólisis



Esquema 14. Condiciones experimentales para la macroelectrólisis de **2a**.

El compuesto **2a** fue sometido a una electrólisis a potencial controlado (EPC) en las condiciones descritas en el Esquema 14, consumiendo 1.04 F/mol para transformar la totalidad del material de partida (CCF). Una particularidad importante observada en este experimento y común a todas las macroelectrólisis es la aparición de una coloración verde intensa de $2a^{\cdot-}$. En la Figura 10 se muestra como la disolución pasa de ser prácticamente transparente con un ligero tono amarillo (Figura 10, **a**), a tener una coloración verde intensa (**c**). Esta decae con el tiempo y el avance de la electrólisis (compárese **d** y **e**), hacia un tono amarillo intenso (**f**). Un vistazo cercano al electrodo de trabajo permitió observar la aparición de una estela verde en la superficie del electrodo de carbón vítreo, y la evolución progresiva de la coloración de la disolución.

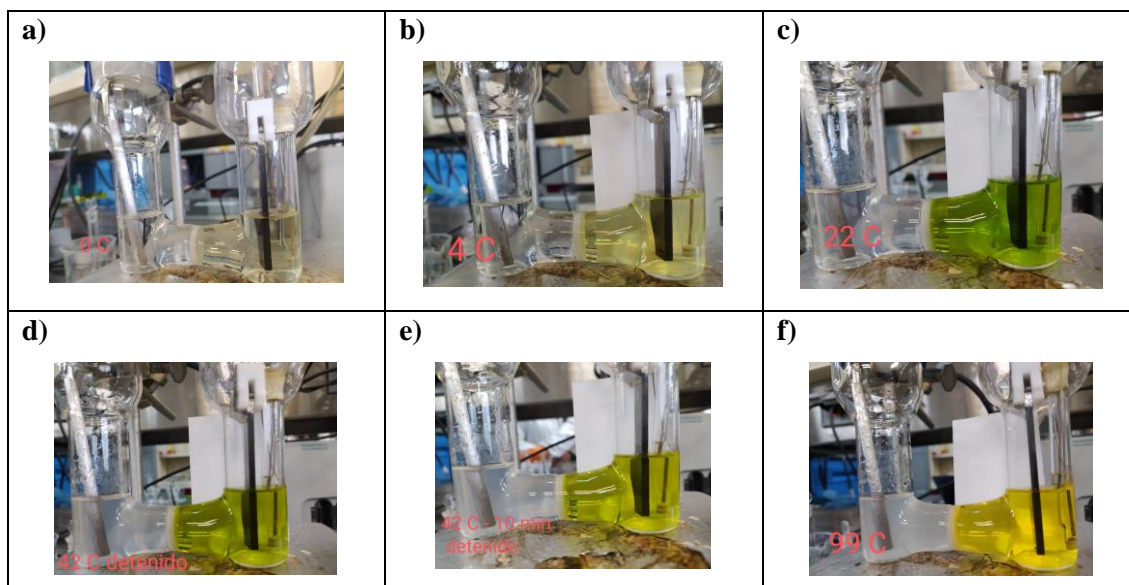


Figura 10. Apariencia del catolito en la macroelectrólisis del compuesto **2a** con el paso de carga (0 a 99 Coulombs). Para las condiciones experimentales véase el Esquema 14.

Para confirmar la persistencia del **2a^{•-}** mostrada en voltamperometría cíclica, se planteó un experimento acoplando electrólisis a corriente controlada (ECC) para generar y acumular el radical anión y voltamperometría de barrido lineal (LSV) para detectar el radical anión formado con una serie de barridos en dirección anódica a partir del potencial de circuito abierto (OCP). Los detalles experimentales, el software y el set-up empleado son descritos en detalle en la sección de anexos.

En la Figura 11 (a) se muestran los barridos anódicos a partir del OCP de una solución electrolizada que contiene el compuesto **2a**. Se observa la acumulación de un reductor a medida que avanza la electrólisis el OCP obtenido previo a cada barrido se vuelve cada vez más negativo. Una vez alcanzado el 20% de la carga total necesaria (0.2 F/mol), se suspendió el paso de la corriente y se mantuvo la agitación, para observar el decaimiento en la concentración del radical anión después de 5, 10, 15, y 20 minutos (Figura 11, b). Cabe recalcar que, tras 20 minutos de espera, el radical anión presente en disolución proporciona un pico de corriente con un valor ligeramente mayor al obtenido cuando habría pasado un 10% de la carga total necesaria para consumir todo el material de partida. Lo anterior corrobora que la especie electrogenerada se acumula conforme la electrólisis avanza. Estos resultados apuntan a que el radical anión es estable en el orden de minutos (pero lentamente evoluciona a otras especies no determinadas que se

escapan de los objetivos de este trabajo). Esta afirmación se demuestra en la siguiente sección.

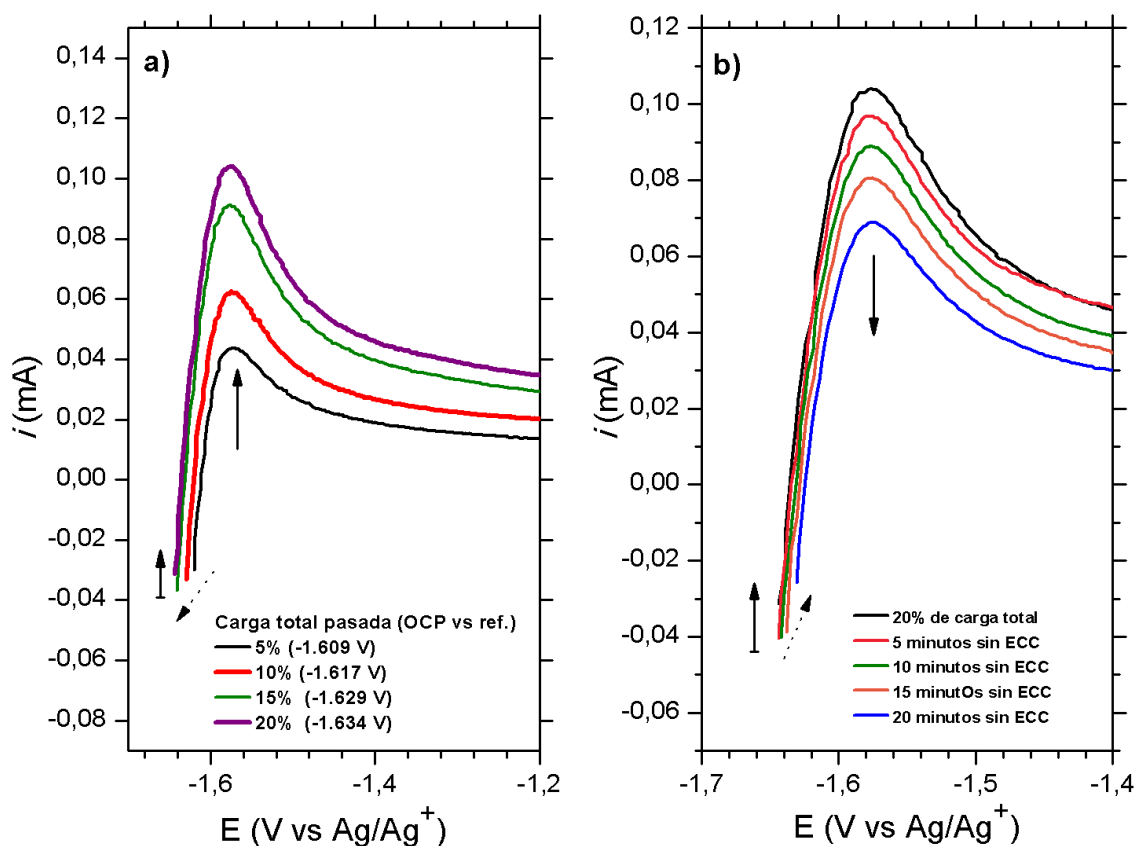


Figura 11. a) Detección de $2a^{\bullet-}$ con barridos anódicos a diferentes avances de electrolisis y b) Persistencia del radical anión electrogenerado.

3.3.3. Resonancia paramagnética electrónica de $2a$

Los experimentos llevados a cabo por Farnia et al. demostraron que es viable la acumulación del radical anión de ciertas ftalimidias y la obtención de sus espectros de resonancia paramagnética electrónica RPE (ex situ e in situ).¹⁹ La misma idea fue aplicada para el caso de $2a$ usando una electrolisis a potencial controlado (EPC) en condiciones esencialmente idénticas a las mostradas en el Esquema 14 con ligeras modificaciones, *i.e.* $[2a] = 10$ mM y Ar como gas inerte. Esta metodología supone tomar una alícuota del medio de reacción e introducir la muestra en la cavidad de RPE, donde se observó una señal débil de un compuesto paramagnético que permaneció activa durante *ca.* 90 min. Con el objetivo de mejorar la resolución de la señal obtenida, se empleó una metodología espectroelectroquímica con una celda electroquímica de

cavidad plana construida para RPE. El experimento arrojó un espectro bien definido para la especie paramagnética $2a^{\bullet-}$ (Figura 12). Se puede observar un quinteto de intensidades 1:4:6:4:1 (4 núcleos con $I = 1/2$) con $a^X = 2.38$. Para este experimento, la electrogeneración del radical anión fue llevada a cabo usando un barrido de potencial sobre $2a$ ($[2a] = 25$ mM) que fue detenido a potenciales suficientemente negativos, y la especie magnéticamente activa fue detectada por al menos 40 min tras su generación.

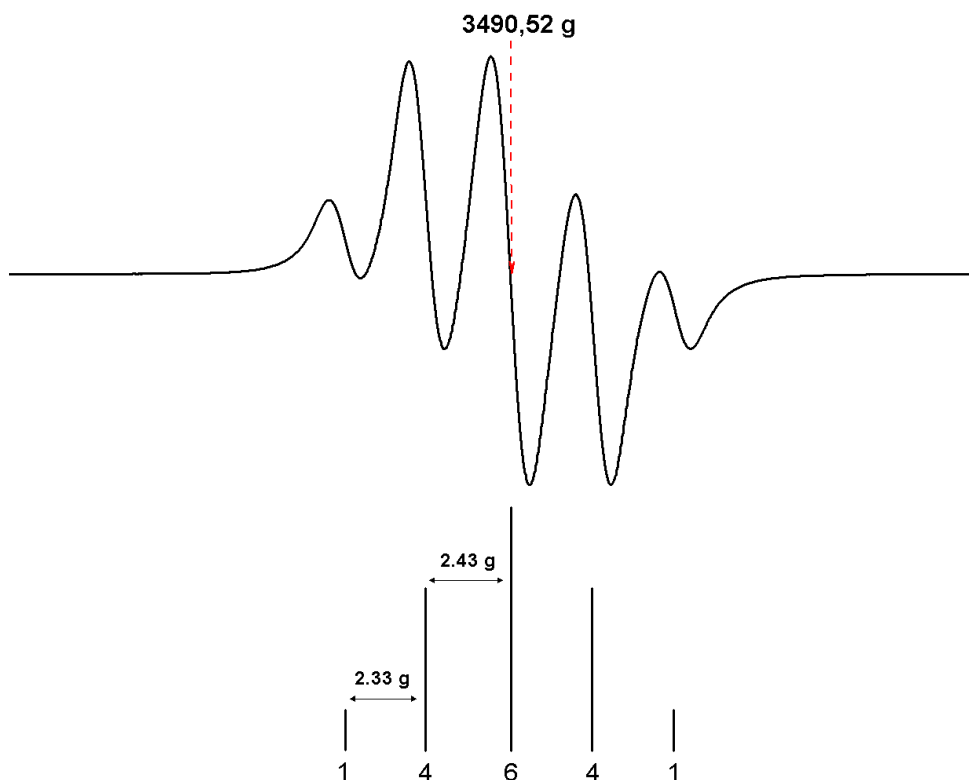


Figura 12. Espectro de RPE de $2a^{\bullet-}$.

3.3.4. Comportamiento de $2a$ en presencia de aceptores radicalarios

Uno de los objetivos planteados para el desarrollo de este proyecto fue el de observar el comportamiento de los radicales aniones en estudio en presencia de aceptores radicalarios. La presencia de una especie reactiva frente a $2a^{\bullet-}$ se vería evidenciado en voltamperometría cíclica: se notaría una supresión de la corriente en el barrido anódico congruente con un mecanismo de tipo E_rC_i (véase la sección de anexos). En presencia de tres equivalentes de estireno, el comportamiento del radical anión no se ve afectado (Figura 13). La adición sucesiva de cantidades estequiométricas de acrilato de etilo, un

aceptor radicalario altamente electrofílico, tampoco modifica la señal. No es sino hasta que se adiciona *ca.* 0.5 mL del acrilato (10 mL de disolución en la celda electroquímica, previo a la adición) que se comienza a ver un ligero impacto en la forma de la voltamperometría. Se observa que el pico de reoxidación ha disminuido y que la corriente comienza a incrementar a potenciales ligeramente menores. De esto se concluye que existe una reacción química con este acepto pero que esta es impráctica, lenta e ineficiente, y que necesita cantidades excesivas de acepto.

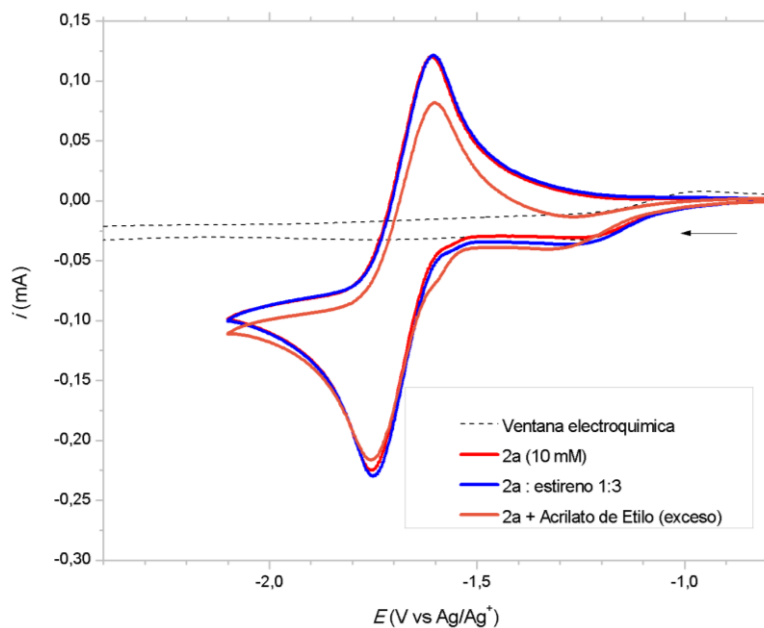


Figura 13. Comportamiento electroquímico de **2a** en presencia aceptores radicalarios en DMF.

3.3.5. Comportamiento de **2a** en presencia de otros sustratos orgánicos

3.3.5.1. Electrorreducción indirecta de bromuro de bencilo

Habiendo observado la característica forma reversible en voltamperometría cíclica, la persistencia de este radical anión en el tiempo y su capacidad para sobrevivir en presencia de aceptores radicalarios, se propuso evaluar la posibilidad de que **2a**^{•-} funcionara como una especie mediadora que transfiera el electrón en exceso a una molécula, generando su reducción y regeneración de **2a**. Farnia et al. reportan que la *N*-(metil) ftalimida es capaz de regenerarse tras su electrólisis. Sin embargo, estos autores, no dirigen su investigación a dilucidar la naturaleza del oxidante terminal: electrodo de trabajo, disolvente, sal orgánica, etc.¹⁹

De acuerdo con la recopilación de Francke, los mediadores redox orgánicos disponibles son abundantes para los procesos de oxidación y muy pocos se han reportado para la reducción.⁶ Como punto de partida decidimos evaluar para **2a** los mismos sustratos que pueden ser reducidos indirectamente por hidrocarburos aromáticos: *p*-toluensulfonamidas, anillos de tres miembros y haluros de alquilo. Fue muy satisfactorio encontrar que el par **2a/2a⁻** es capaz de reducir indirectamente al bromuro de bencilo o BnBr (Figura 14) un compuesto cuyo pico de reducción yace a un potencial 0.5 V más negativo que el de **2a**. El comportamiento de **2a** en presencia de *N*-(Metil)-*p*-toluenesulfonamida (NMPtS) y 2-(4-Fluoro)feniloxirano (4-FFO) se presenta más adelante.

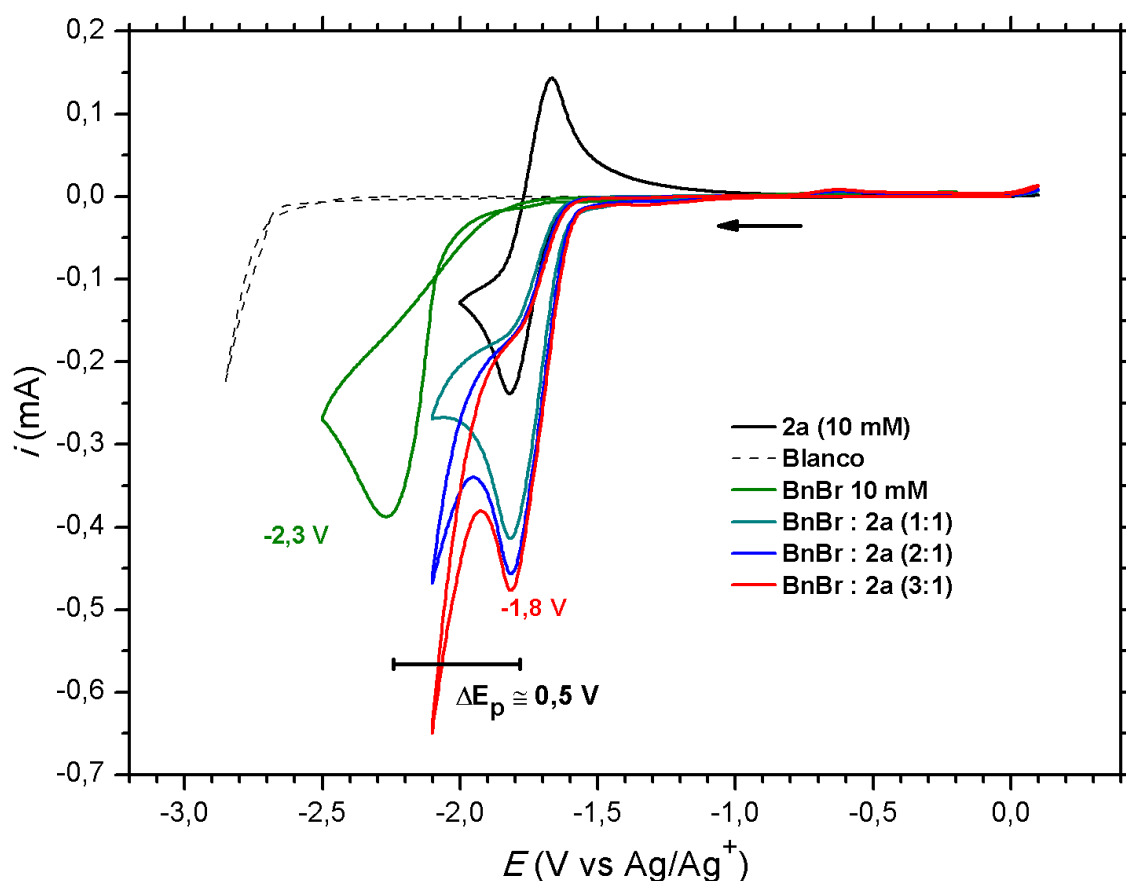


Figura 14. Reducción indirecta de BnBr con **2a** como mediador en MeCN 0.1M Bu_4NPF_6 .

Con la adición de BnBr se pueden observar cambios importantes en la voltamperometría cíclica de **2a**: *a*) Aparición de corriente catalítica en la reducción de **2a**, *b*) desaparición del trazo de reoxidación en la voltamperometría, y *c*) el potencial al que comienza la reducción de **2a** es notablemente menor al obtenido en ausencia de BnBr. Estos tres puntos son características típicas de la catálisis redox.^{6,29} Un detalle importante surge a -2.1 V y es la aparición de un segundo pico de reducción. La aparición de esta nueva señal puede deberse a la reducción directa de BnBr o a la reducción de una especie electrogenerada a partir de la catálisis que se acumula en la cercanía del electrodo de carbón vitreo.

Experimentos similares con 2-(4-fluorofenil)oxirano (4-FFO) y *N*-(Metil)-*p*-toluenesulfonamida (NMpTS) arrojaron resultados diferentes al observado con BnBr. La adición de 1.0 equivalente de 4-FFO (Figura 15, **izquierda**) muestra la pérdida de reversibilidad química para **2a** y su radical anión, sugiriendo la presencia de un mecanismo de tipo **E_rC_i**. La presencia de este paso químico, rápido, también se manifiesta como una ligera disminución en el potencial al que comienza la reducción de **2a**. De manera similar, la presencia de NMpTS (Figura 15, **derecha**) parece indicar también un mecanismo de tipo **E_rC_i**. La adición progresiva de más equivalentes de NMpTS no tiene efecto alguno en la corriente catódica (no hay catálisis), pero se observa un decrecimiento paulatino de la corriente en el barrido de reoxidación. La adición de 1.0 equivalente de BnBr a la disolución que contiene **2a** y NMpTS (en relación 1:3), devuelve una corriente catalítica idéntica a la observada antes en la Figura 14 . Este resultado infiere que el radical anión de **2a** podría reaccionar de manera selectiva en presencia de sustratos que contengan funcionalidades diferentes al BnBr, como donadores de protón débiles.

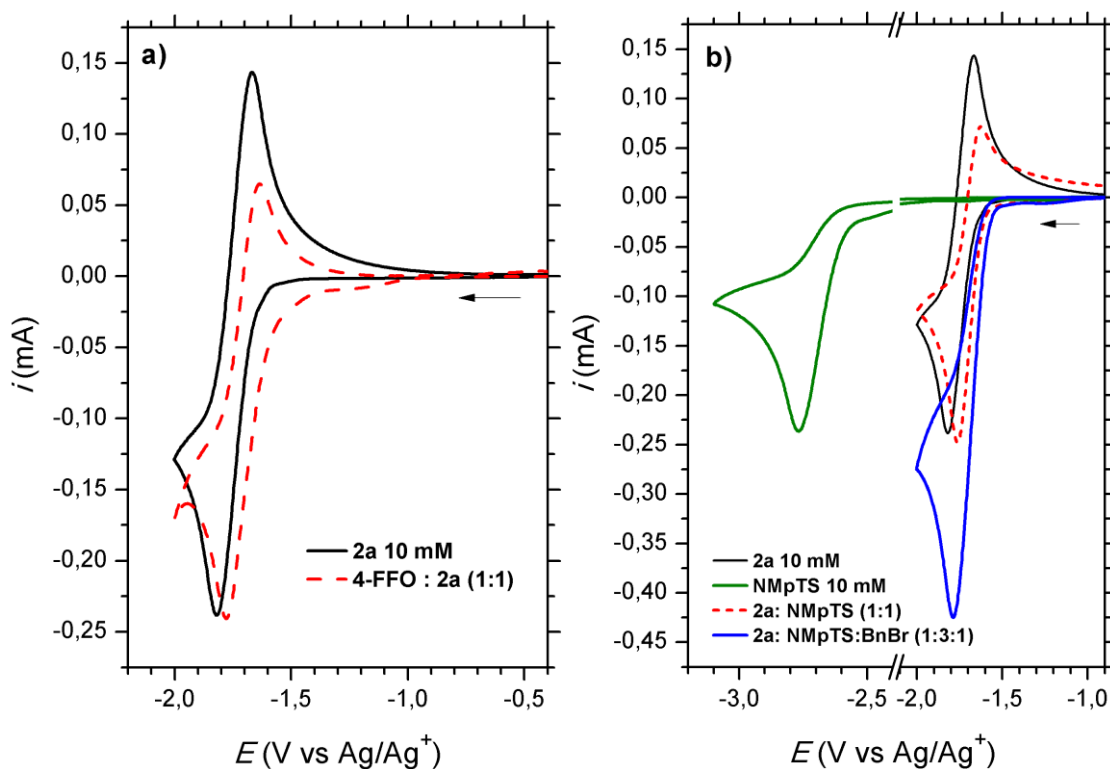
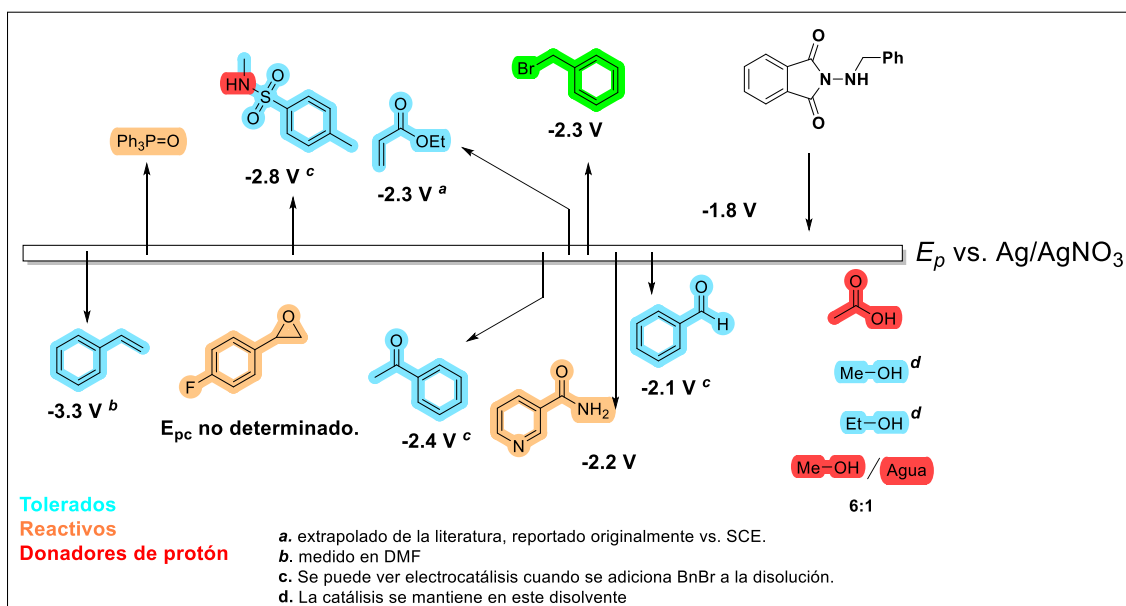


Figura 15. a) Reacción del radical anión de **2a** con 2-(4-fluorofenil)oxirano (4-FFO) y b) *N*-metil-*p*-toluenesulfonamida (NMPtS). MeCN, 0.1 M Bu_4NPF_6 , temperatura ambiente.

3.3.5.2. Tolerancia de $2a^-$ con funcionalidades orgánicas comunes

La estrategia experimental usada en la Figura 14 y la Figura 15 fue repetida para otros sustratos y disolventes. A continuación, el Esquema 15 resume lo observado en esos experimentos. De manera breve se puede resaltar la tolerancia del radical anión a la presencia de alquenos aceptores de radicales y nucleófilos como estireno y acrilato de etilo (altamente electrofílico), y la tolerancia con el grupo carbonilo en posiciones bencílicas (benzaldehído y acetofenona). La catálisis en la reducción de BnBr se mantiene en EtOH y en MeOH. El compuesto **2a** tiene un comportamiento cuasi-reversible en presencia de agua como co-solvente y la NMPtS tiene un comportamiento similar, el cual probablemente es atribuible al enlace ácido N-H (como modelo, el pKa de la *p*-Toluenesulfonamida es de 10.17 a 20 °C).⁵⁴ La adición de cantidades estequiométricas de AcOH (pKa 4.78 a 20 °C)⁵⁵ produce una total irreversibilidad del sistema.



Esquema 15. Respuesta voltamperométrica de **2a** frente a diferentes sustratos y disolventes. El potencial de reducción del acrilato de etilo fue reportado por Baizer y Chroma⁵⁶.

3.3.5.3. Comportamiento de **2a** en disolventes orgánicos polares próticos, polares apróticos y apolares

Para explorar la viabilidad de compuestos como **2a** hacia la catálisis, se evaluó su comportamiento en diferentes disolventes de uso habitual en química orgánica y en electrosíntesis orgánica. En la Figura 16 se muestra el comportamiento del par **2a/2a⁻** a 100 mV/s en MeOH, DMF, DCM y THF. Se puede ver que la reversibilidad no es exclusiva a disolventes polares próticos y apróticos, y un disolvente como DCM puede ser una alternativa viable desde el punto de vista de la aplicación sintética. Es notable que a pesar de que la reversibilidad química se mantiene (tiende a la irreversibilidad al disminuir ν), la distancia entre picos ΔE_p ahora es mayor (*ca.* 400 mV frente a 99 y 130 mV en MeOH y DMF) y el potencial de reducción incrementa (-1.97 V) dada la menor estabilidad del radical anión en un disolvente no polar como DCM. Para nuestra sorpresa, en THF seco el sistema se vuelve irreversible y el pico de reducción se ha desplazado a valores aún más negativos. La Tabla 3 resume los potenciales de reducción de **2a** y **1a** en los diferentes disolventes con sus respectivas constantes dieléctricas o de permitividad.⁷

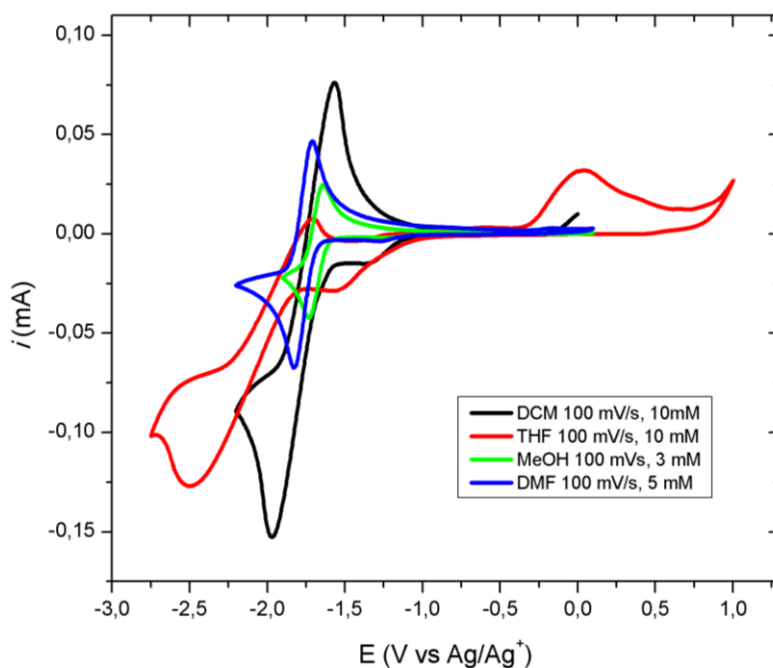


Figura 16. Voltamperometría cíclica de **2a** en disolventes con diferente polaridad.

Tabla 3. Potenciales de reducción de **1a** y **2a** en disolventes con diferente polaridad.

Entrada	Disolvente	ϵ_r	Epc (V) ^a	
			2a	1a
1	DMF	36.7	-1.83	-1.73
2	MeCN	35.9	-1.75	-1.71
3	MeOH	32.7	-1.73	---
4	DCM	8.93	-1.97	---
5	THF	7.58	-2.50	---

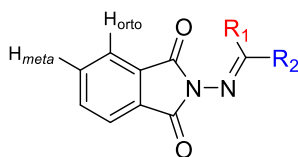
a. todos los experimentos fueron realizados usando GC, 0.1 M Bu_4NClO_4 , temperatura ambiente, 100 mV/s. Ref: 0.01 M Ag/AgNO_3 , Bu_4NClO_4 0.1 M en MeCN.

3.3.6. Comportamiento electroquímico de los derivados **1a-1g**

El comportamiento catalítico, exhibido por **2a** (véase la Figura 8) es también obtenido con **1a**. Además, en la Figura 9 también observamos un efecto electroatrayente por parte del grupo benciliden, que disminuye el potencial de reducción de **1a** respecto al presentado para *N*-(amino) ftalimida y **2a**. Este efecto es acentuado cuando se

introducen grupos electroatrayentes al anillo aromático de **1a**. En la Tabla 4 se presentan los valores de potencial correspondientes al pico de reducción de los derivados **1a-1g**. Se puede observar una relación evidente entre la presencia de grupos más electroattractores ($\text{Br} > \text{Cl} > \text{H}$) y la disminución del E_{pc} (entradas 1-3). La introducción del grupo nitro en posición *para* (entrada 4), vuelve al sustrato totalmente irreversible en la primera transferencia electrónica, probablemente debido a una reducción preferencial del fragmento de nitrobenzeno.

Tabla 4. Efecto de la sustitución en el potencial de reducción de los derivados **1**.



Entrada	Sustrato	R ₁	R ₂	E _{pc} (V) ^a
1	1a	H	Ph-	-1.81
2	1b	H	(4-Cl)-Ph-	-1.78
3	1e	H	(4-Br)-Ph-	-1.74
4	1g	H	(4-NO ₂)-Ph-	-1.05
5 ^b	1f	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃ HC-		-1.75
6 ^b	1c	H	(2-OH)-Ph-	-1.71
7 ^c	1d	H	Ph-CH=CH-	-1.74

a. vs. Ag/Ag⁺, 0.01 M Ag/AgNO₃, 0.1 M Bu₄NClO₄, MeCN. **b.** Totalmente irreversible a 100 y 500 mV/s. **c.** Cuasirreversible a 100 mV/s con un pico de adsorción previo a la reducción.

Es ilustrativo también observar la influencia de esa sustitución en el desplazamiento químico (δ) de los protones aromáticos H_{orto} y H_{meta} del anillo de ftalimida (Entradas 1-4) que correlacionan bien con el efecto electroattractor de los sustituyentes presentes en **1a**, **1b** y **1e**. Los compuestos **1c** y **1f** (entradas 6 y 5) son una excepción a la tendencia pues la voltamperometría cíclica los muestra como especies totalmente irreversibles. Una reacción rápida después de la reducción (mecanismo E_rC_i) podría estar afectando la cinética de la transferencia de carga, y por ende el valor de E_{pc}: la presencia de una rápida reacción química después de la reducción disminuye la barrera de energía para la transferencia electrónica. La presencia de AcOH en la voltamperometría de **2a** tiene

exactamente el mismo efecto, en cuyo caso la reacción química acoplada sería la protonación de la base electrogenerada $2a^-$ (como se indica en el Esquema 15).

3.4. Discusión

El comportamiento electroquímico de *N*-(alcoxi) ftalimidias (NAFIs) descrito en la literatura y la naturaleza poco robusta de los enlaces de tipo Heteroátomo-Heteroátomo, anticipaba un enlace débil entre el nitrógeno del núcleo de ftalimida y el fragmento (-NH-R) que serviría para la generación de radicales centrados en *N*. El reporte de Syroeshkin et al. sobre NAFIs prueba que la fragmentación es evidente en la escala de tiempo de la voltamperometría cíclica que comienza con una reacción química irreversible (fragmentación *N-O*) tras la primera reducción con la consecuente detección de productos de la cascada de reacciones.⁵⁷ Mas aun, estos autores también reportan un comportamiento auto-catalítico de las NAFIs ($n < 1$), de modo que la reducción no solamente se da de manera directa entre el electrodo de trabajo y el material de partida, sino también en fase homogénea. De hecho, su propuesta incluye al radical anión de la ftalimida como un agente reductor o *electron carrier* que es capaz de reducir a la NAFIs y lleva n hasta valores de *ca.* 0.4. Esta propuesta es congruente con la notable reversibilidad química de la *N*-(metil) ftalimida y los mecanismos propuestos para la reducción de ftalimida por Farnia et al.¹⁹ y Lasia.²⁰ Los sustratos sintetizados en este trabajo son totalmente ajenos a tal comportamiento irreversible y auto-catalítico, ya sea en la escala de tiempo de la voltamperometría cíclica (reversibilidad) a velocidades de barrido tan bajas como 25 mV/s (Figura 8) o bien en una escala más amplia como la macroelectrólisis (donde $n = 1$), siendo sistemas reversibles y con radicales aniones estables.

Sobre la reducción de las *N*-(aminoalquil) ftalimidias **1a** y **2a**, es útil tomar como modelo a la *N*-(metil) ftalimida, la cual presenta dos picos de reducción monoelectrónicas en voltamperometría cíclica que da lugar a una especie paramagnética en la primera reducción y una diamagnética en la segunda.¹⁹ En este trabajo también se logró generar un radical anión a partir de **2a** (producto de la primera reducción) y observar una especie paramagnética también (**2a^{•-}**). Tanto la *N*-(amino) ftalimida como el compuesto **2a** poseen las 2 señales de reducción esperadas para el núcleo de ftalimida, no obstante, el compuesto **1a** es diferente con una señal adicional como se muestra en el estudio de potencial de inversión E_{λ} . Una voltamperometría cíclica de **1a** en DMF a 25 °C muestra tres picos de corriente (Figura 17, **a**) en donde se puede ver un

rastros de reoxidación que: aparece cuando $E_{pII} < E_{\lambda} < E_{pIII}$ pero desaparece casi por completo cuando $E_{\lambda} > E_{pIII}$. De acuerdo con Fry y Reed, la reducción de bases de Schiff o iminas en un disolvente polar aprótico (DMF) es un proceso totalmente irreversible de dos electrones incluso a velocidades de barrido de 100 V/s⁵⁸ mientras que, por el contrario, Kovacic et al. reportan reversibilidad para la molécula de miosmina en una mezcla hidroalcohólica 50% a 100 mV/s,⁵⁹ ambos estudios usando electrodos de gota de Mercurio. Esto nos aleja de la posibilidad de atribuir alguno de los picos II y III a la funcionalidad de imina, por medio del observable de $|i_{pa}/i_{pc}|$.

En la Tabla 5 (entradas 1-3) se presentan los potenciales de media onda para nuestros sustratos modelo donde se nota un cambio importante al introducir un grupo R en el átomo de nitrógeno de la *N*-(amino) ftalimida. Queda muy claro que el anillo de ftalimida asistido por la funcionalidad *N*-benciliden en **1a** tiene una capacidad notablemente mejor que **2a** para sostener carga negativa (de hecho, es cierto que E_{pI} de **1a** es menor que E_{pI} de **2a** por *ca.* 100 mV en DMF). Farnia et al. presentan los potenciales de media onda de derivados de ftalimida de donde es evidente que la presencia de un grupo R también facilita la reducción (entradas 4-6). De los derivados de ftalimida reportados por Farnia et al. se puede ver una constante diferencia de 830 mV entre la primera y la segunda onda (entradas 4-6) mientras que nuestros sustratos tienen su segunda (e incluso una tercera) reducción en un rango menor de potencial (entradas 1-3). Es notable que la tercera reducción de **1a** tiene un valor idéntico a las segundas reducciones de **2a** y la *N*-(amino) ftalimida en MeCN. Esto podría sugerir que la segunda onda de reducción de **1a** está relacionada a la imina del sistema benciliden y todas las demás pertenecen al núcleo de ftalimida, aunque de momento no se cuenta con evidencia concluyente.

Tabla 5. Comparación de los potenciales de media onda de *N*-(amino) ftalimida, **1a** y **2a** con derivados de *N*-(alquil) ftalimidias

Entrada	Sustrato	$E_{1/2}$ I (V)	$E_{1/2}$ II (V) ^b	$E_{1/2}$ III (V) ^b
1 ^a	<i>N</i> -(amino) ftalimida	-1.74	-2.33 (0.59)	---
2 ^a	2a	-1.71	-2.36 (0.65)	---
3 ^a	1a	-1.64	-2.20 (0.56)	-2.34 (0.70)
4 ^c	ftalimida	-1.42	-2.25 (0.83)	---
5 ^c	<i>N</i> -(metil) ftalimida	-1.32	-2.15 (0.83)	---
6 ^c	Ftalilglicina, éster metílico	-1.30	-2.15 (0.85)	---

a. Medido en MeCN, GC, 0.1 M Bu₄NClO₄ y los valores de $E_{1/2}$ están calculados por medio de los picos que resultan al graficar di/dE vs E . **b.** Valores en paréntesis corresponden a la diferencia de potencial respecto a $E_{1/2}$ I. **c.** Medido en DMF, 0.1 M Et₄NClO₄ con un electrodo de gota de mercurio vs poza de mercurio.^[18]

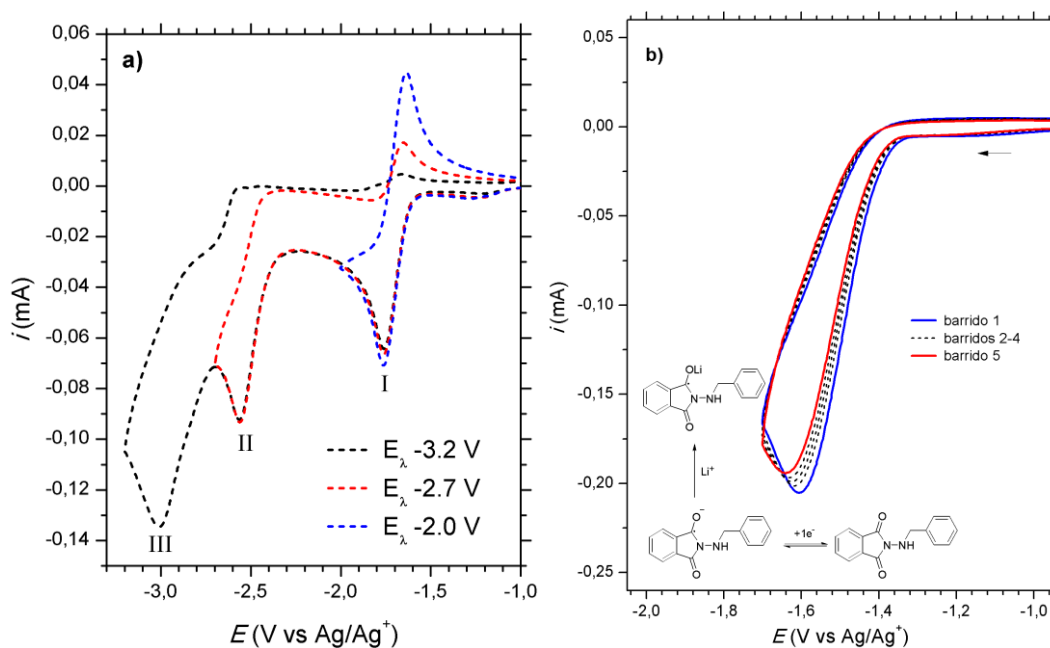


Figura 17. a) Estudio del potencial de inversión para **2a** en DMF 0.1M Bu₄NClO₄. b) Voltamperometría cíclica de **2a** en LiClO₄ 0.1 M en MeCN.

El característico color verde en la electrólisis de **2a** parece ser justamente atribuible al radical anión transitorio que se forma. La Figura 11 (izquierda) muestra algunos valores de potencial de circuito abierto obtenidos previos a los barridos anódicos que detectan a **2a**^{-•}. Estos valores fueron los utilizados como puntos de inicio en las voltamperometrías

que generan dichas curvas y la tendencia claramente es incremental hacia valores más negativos. La explicación de este hecho es congruente con la acumulación de la especie reducida Red (**2a**^{•-}) en la vecindad del electrodo lo cual lleva a E_{celda} hacia valores más negativos, según la ecuación de Nernst.

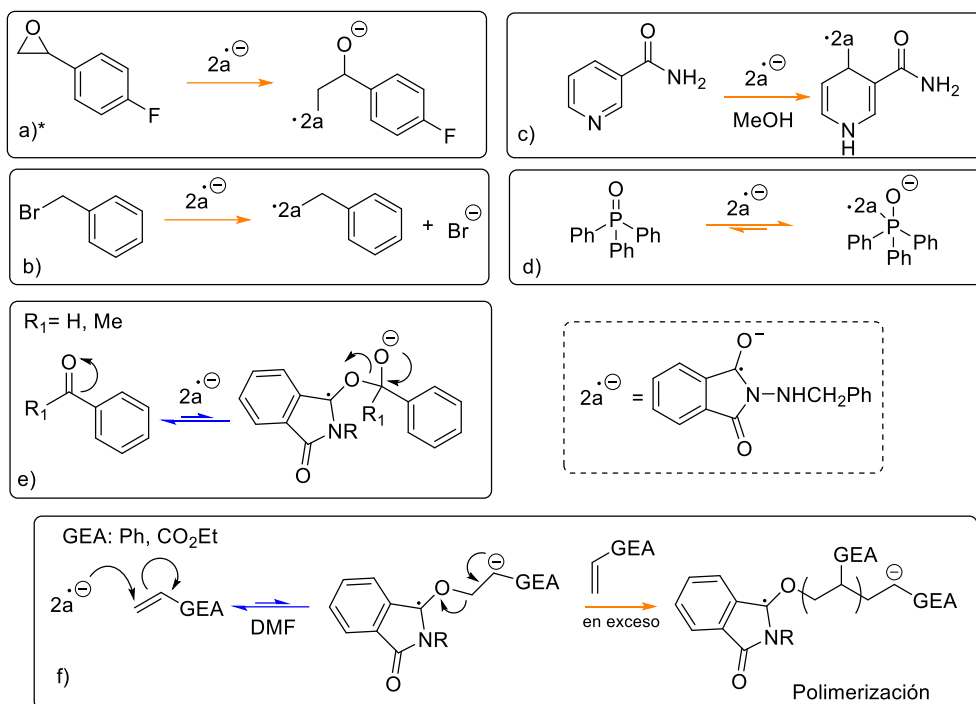
$$E_{celda} = E^0 - \left(\frac{RT}{nF}\right) \ln Q = E^0 - \left(\frac{RT}{nF}\right) \ln \left(\frac{[Red \text{ o } RA \text{ 2a}]}{[Ox \text{ o } 2a]}\right)$$

La inyección de aire a la disolución en la que se ha llevado a cabo la generación de **2a**^{•-} ocasiona una pérdida instantánea del color y de acuerdo con lo observado en voltamperometría cíclica, la presencia de aire afecta sin duda el tamaño del pico de corriente medido en el barrido anódico de **2a** (no mostrado). La coloración amarilla al final de la reacción se debe a la presencia del líquido iónico Et₃BuNClO₄ que se forma como producto lateral a partir del Bu₄NClO₄ (aislado y corroborado en ¹H-RMN, presentado en el capítulo IV). La persistencia y acumulación del radical anión también es dependiente de la sal utilizada en el electrolito soporte. Como se mostró anteriormente, el uso de Bu₄NClO₄ logra la acumulación y posterior detección del radical anión mediante voltamperometría cíclica, pero al cambiar el catión por litio (LiClO₄) le confiere un comportamiento irreversible a **2a** en voltamperometría cíclica (Figura 17, derecha). Una propuesta para este resultado es que la carga negativa podría residir preferentemente sobre uno de los carbonilos de la ftalimida y la oxofilicidad del litio forma un aducto neutro estable que no es electroactivo a potenciales del barrido anódico. Esta disminución de la estabilidad del radical anión es congruente con la tendencia observada en las constantes de velocidad de desaparición del radical anión de *N*-(metil) ftalimida en diferentes sales de perclorato, calculadas por Lasia en 1974.²⁰ No obstante, de acuerdo con la voltamperometría cíclica, el comportamiento reversible y la catálisis redox parece estar presente siempre y cuando el catión es del tipo R₄N⁺. Adicionalmente, la presencia de cantidades sub-estequiométricas de un ácido de Lewis como AlCl₃ a la voltamperometría cíclica de **2a** confiere un carácter irreversible.

En cuanto a la tolerancia/reactividad del radical anión hay mucho que discutir. La baja reactividad entre el radical anión y el altamente reactivo acrilato de etilo podría sugerir en una primera instancia que a pesar de poseer una carga negativa el radical anión no actúa como buen nucleófilo y la carga debería estar más bien distribuida en alguna

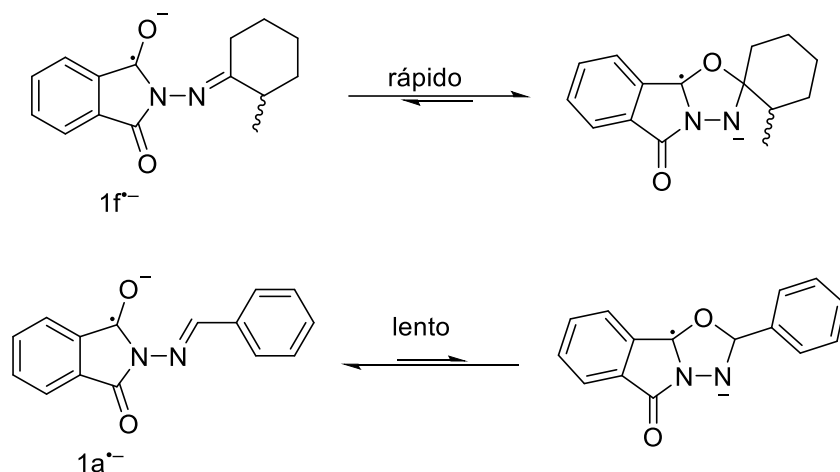
región de la molécula. Esto último se contradice con la simplicidad del espectro de RPE obtenido de donde se infiere una localización del electrón desapareado, lo cual, a su vez, es contrario a lo reportado para radicales aniones de derivados de *N*-(alquil) ftalimida con espectros que denotan una deslocalización en toda la molécula.^{19,60} Sin embargo, de los experimentos de tolerancia realizados en voltamperometría cíclica y resumidos en el Esquema 15 se puede argumentar lo siguiente: **a)** El radical anión es una especie cargada nucleofílica pues es reactivo hacia electrófilos como el epóxido 4-FFO y el BnBr, y es capaz de protonarse en presencia de funcionalidades ácidas como con el enlace N-H de la NMPpTS. *i.e.* el grupo protector *N*-sulfonamida es resistente en una amplia variedad de condiciones, y en cuando a nucleófilos solo puede ser reaccionado con organolitios o reactivos de Grignard, o bien removido en medio acuoso con pH < 1 y calor o metodologías tipo SET.³¹ **b)** El radical anión, no reacciona con acetofenona y benzaldehído, ambos electrófilos y totalmente irreversibles en un barrido de reducción en voltamperometría. No obstante, esto se puede explicar al proponer que la reactividad del radical anión con electrófilos está determinada por la estabilidad del aducto formado en la reacción o bien de los productos subsecuentes a ese aducto (reacción *follow-up* rápida).

En el caso del epóxido, una reacción de tipo S_N2 sobre el carbono menos estéricamente impedido daría lugar a un alcóxido, pero a su vez liberaría la tensión de un anillo de tres miembros (Esquema 16.a). En el caso del bromuro de bencilo, una reacción S_N2 con el radical anión como nucleófilo, daría lugar a un anión estable bromuro (Esquema 16.b). La niacinamida o vitamina B-3 y la trifenilfosfina seguirían una línea similar (Esquema 16.c y d). Por el contrario, al enfrentarse al benzaldehído o la acetofenona, el radical anión ejercería una adición sobre el carbonilo, pero el restablecimiento del sistema conjugado extendido π desplazaría la reacción hacia la izquierda (Esquema 16.e) donde también se encuentra el **2a⁻** que es relativamente estable. De hecho, el comportamiento irreversible del compuesto **1f** (entrada 5, Tabla 4) en voltamperometría cíclica, apoya esta idea: en ausencia de un sistema conjugado extendido π , el radical anión podría reaccionar con la funcionalidad de imina de manera intra o intermolecular (Esquema 17).



* MeCN, 0.1M Bu_4NClO_4 o Bu_4NPF_6 , a menos que se especifique algo diferente.

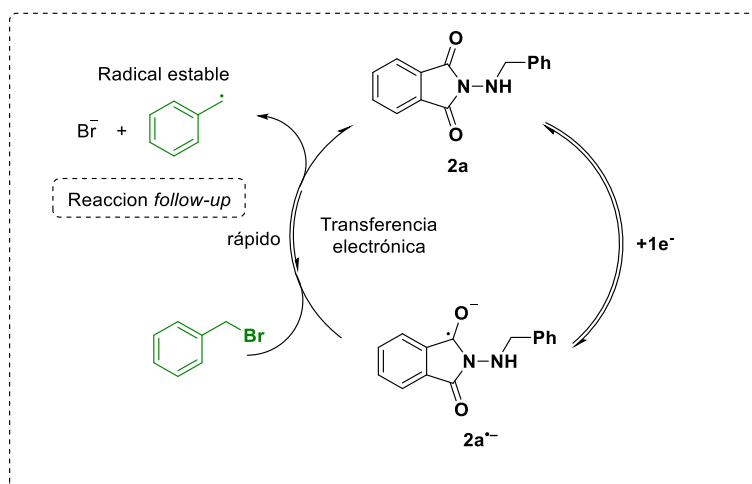
Esquema 16. Propuestas de reactividad para el comportamiento $2\text{a}^{\bullet-}$ frente a diferentes sustratos. Las flechas de reacción describen el comportamiento observado en voltamperometría cíclica. **Azul:** conservación de la reversibilidad de $2\text{a}^{\bullet-}$ en presencia de sustrato. **Naranja:** Pérdida de la reversibilidad/mecanismo de tipo EC_i.



Esquema 17. Propuesta mecánica de la irreversibilidad de **1f**, comparado con **1a**.

Algo análogo sucedería con el estireno y el acrilato de etilo y la pérdida de reversibilidad en presencia de un exceso de acrilato de etilo podría deberse a la polimerización aniónica como reacción *follow-up* iniciada por el radical anión (Esquema 16.f). En resumen, existiría un control cinético que decide si hay reacción o

no en la escala de tiempo de la voltamperometría. La veracidad de este argumento, de nucleofilicidad de $2a^{\cdot-}$, podría implicar que la transferencia electrónica en la electroreducción indirecta del BnBr podría ser de tipo “inner-sphere” o de esfera interna, sin embargo no hay suficiente evidencia para asegurarlo (Esquema 18).



Esquema 18. Esquema general para la reducción indirecta de BnBr.

Habiendo probado la existencia de la catálisis, y sondeado la tolerancia del radical anión frente a diferentes funcionalidades, aditivos y sales; es obligatoria la evaluación de diferentes disolventes, dado que es el componente mayoritario de las reacciones y no solo compete consideraciones mecanísticas sino también de seguridad para el experimentador. En líneas generales el uso de disolventes polares con alta constante dieléctrica ($\epsilon_r > 30$, $E_{pc} \geq -1.8V$) asegura un potencial de reducción considerablemente menor que en disolventes poco polares ($\epsilon_r < 10$, $E_{pc} \leq -2V$). Se dice que si existe un cambio en los procesos químicos de un compuesto al comparar su comportamiento en un disolvente con $\epsilon_r > 30$ y uno con $\epsilon_r < 10$, el cambio debe ser atribuible a la permitividad⁷. Así, véase el comportamiento reversible de **2a** en DCM y MeCN ($\Delta\epsilon_r > 25$), y compárese con el comportamiento totalmente irreversible en THF (Figura 16) ($\epsilon_{r,THF} \approx \epsilon_{r,DCM}$) que genera una especie electroactiva que se reduce *ca.* - 0.2 V (confirmado con un estudio de E_λ , no mostrado). De manera que una elevada constante de permitividad o la polaridad del disolvente parece no ser una condición necesaria para garantizar la reversibilidad química del radical anión electrogenerado, por tanto, las interacciones de $2a^{\cdot-}$ con el disolvente pueden tener una mayor influencia. Más aún, al observar las entradas 1-3 (Tabla 3) se podría argumentar que la presencia de un

disolvente donador de puentes de hidrógeno como MeOH parece conferir estabilidad adicional (Véase la Tabla 3, entradas 1, 2 y 3, ΔE_p y E_{pc}). El MeOH tiene el mayor número de aceptor AN = 41.3 (AN *acceptor number*, en inglés) de toda la serie de disolventes empleados,⁷ de manera que ofrecería un efecto estabilizante adicional al radical anión. Otros disolventes con AN mayor como el agua (54.8) o ácido acético (52.9), son imprácticos hacia la catálisis redox pues desactivan el radical anión electrogenerado mediante una protonación. Que el radical anión pueda considerarse químicamente estable en un disolvente polar como DCM es inesperado, pero dado el alto coste energético de la reducción se lo considera no viable al menos para una aplicación como mediador en donde el objetivo es reducir la energía invertida

Se había mencionado anteriormente que la presencia del grupo R modifica el potencial de reducción de la ftalimida. En ese sentido, la presencia del enlace imina que sirve de puente entre el anillo aromático y la ftalimida, abriría la puerta a modificaciones del potencial de reducción de derivados de **1a** con la presencia de grupos adecuados (Tabla 4) en los benzaldehídos de partida, como se observa en las **entradas 1-3**.

3.5. Conclusiones.

Desde el planteamiento de este proyecto los estudios electroanalíticos apuntaban a un resultado ideal: una reacción rápida de los sustratos **1** y **2** que en voltamperometría cíclica se observara como una onda irreversible y anticipara la fragmentación del enlace N-N. Por el contrario, estas especies mostraron ser químicamente reversibles y estables a temperatura ambiente en un rango de tiempo de minutos (en Bu₄NClO₄, MeCN), seguramente, con una subsecuente cascada de reacciones muy compleja y diversa que no permite aislar productos de reacción en cantidades apropiadas que permitan su caracterización (véase el Capítulo 4). En cuanto a comportamiento electroquímico, los productos **1a** y **2a** presentan 3 y 2 ondas de reducción en voltamperometría, respectivamente. En el caso de **2a**, ambas podrían ser asignadas al núcleo de ftalimida mientras que en **1a** sobra un tercer proceso de reducción que muy probablemente está relacionado a la reducción de la funcionalidad de imina.

El radical anión de **2a** mostró un comportamiento de mediador redox y vimos que puede ser tolerante a electrófilos o aceptores que contienen sistemas π conjugados, donde los aductos formados tras la adición del nucleófilo tengan una fuerza motriz que permita restaurar la conjugación/aromaticidad de dicho electrófilo. La selectividad en la catálisis es remarcable, sin embargo no se cuenta con suficiente evidencia para proponer un mecanismo de transferencia electrónica entre **2a**^{•-} y BnBr (Esquema 18). Es satisfactorio notar que la operación de **2a** como mediador redox puede extenderse a otros disolventes polares, y de hecho también apolares, pero con una marcada desventaja energética que demerita la aplicación.

4. Capítulo IV

Electrólisis preparativa de los compuestos sintetizados.

4.1. Introducción

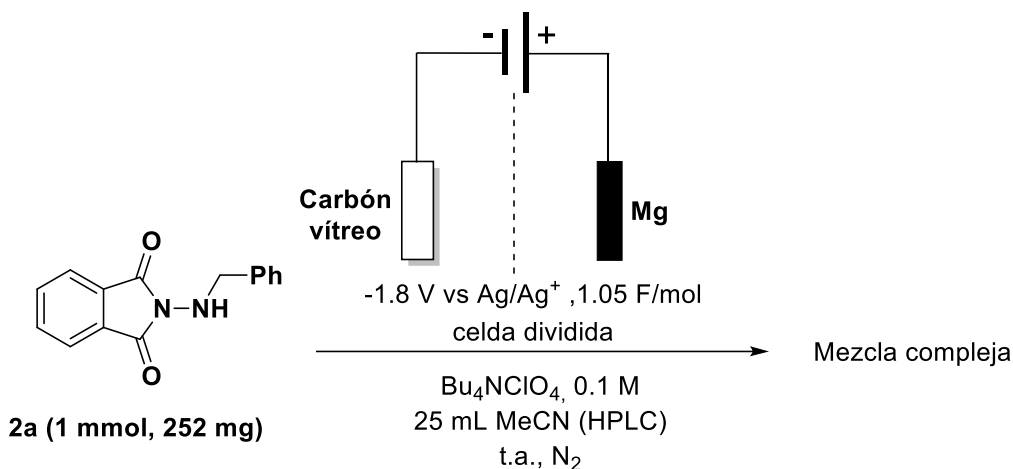
En esta sección se recopilan los experimentos de electrolisis preparativa. Se intentó extrapolar a escala preparativa las condiciones de voltamperometría cíclica donde el radical anión mostro estabilidad; sin embargo, no se obtuvo éxito desde el punto de vista sintético. Dada la robustez del enlace *N-N* en voltamperometría cíclica, decidimos explorar la reducción del núcleo ftalimida, tomando como referencia lo reportado para *N*-(alquil) ftalimidias. El rendimiento no fue convincente y usando nuevas condiciones se logró mejorar el rendimiento de tal reducción. La funcionalidad de imina en el compuesto **1** es susceptible a la adición intermolecular de alcóxidos. Aunque no estaba dentro del alcance de este trabajo, vimos que la oxidación de **2a** hacia **1a** es factible con rendimiento moderado por lo que en ausencia de una reacción anódica rápida esta puede ser una limitante al momento de estudiar la electroreducción en celda no dividida. El uso de electrolisis fue vital para corroborar la catálisis vista en voltamperometría cíclica: Tras un experimento de electrolisis se llevó el crudo de reacción a ¹H-RMN y se detectaron productos asociados a la formación del radical bencilo y el comportamiento de la corriente es congruente con una catálisis que se sostiene durante la etapa inicial de la electrolisis. El conocimiento desprendido de estos experimentos nos encaminó a buscar una aplicación electrosintética.

4.2. Materiales y reactivos

Electrodos: Placas de carbón vítreo (1cmx6cm), varilla de Mg (Sigma Aldrich), electrodos de grafito (IKA, Electrasyn 2.0). **Reactivos:** EtOH absoluto (Tecsiquim), MeOH (J.T. Baker) MeCN (Tecsiquim, grado HPLC), Bu₄NBF₄ (Ak Scientific, 98%), *i*-Pr₂NH (Sigma Aldrich, 99.5%), Bu₄NClO₄ para electrosíntesis (preparado en dos pasos a partir de Bu₃N y BuBr, y luego reaccionado con HClO₄(ac), recristalizado cinco veces y secando en alto vacío previo a su uso), Bu₄NClO₄ para electrolisis a potencial controlado EPC (Fluka, 99%), AcOH glacial (tecsiquim), Fumarato de dietilo (Sigma Aldrich, 98%), γ -terpineno (Sigma Aldrich, 95%), BnBr (Sigma Aldrich, 98%).

4.3. Resultados

4.3.1. Electrólisis de 2a sin ningún aditivo



Esquema 19. Condiciones de reacción para el compuesto **2a** en ausencia de aditivos.

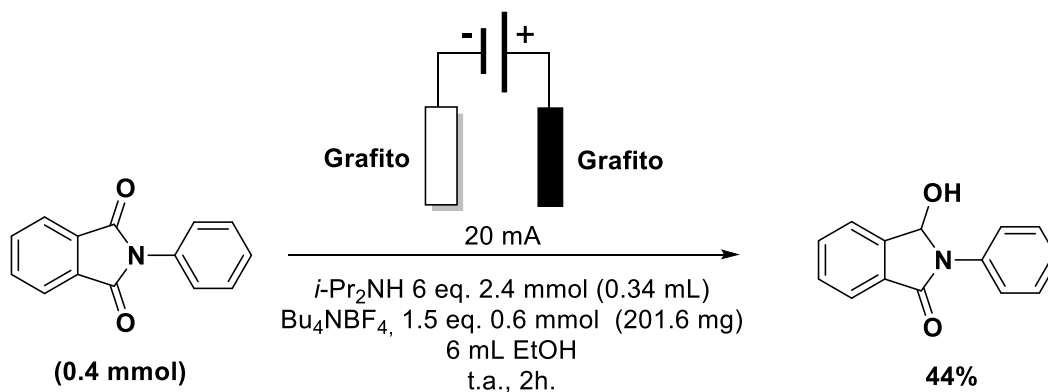
Como se vio en el capítulo 3, la voltamperometría cíclica del compuesto **2a** reveló un comportamiento químicamente reversible. Sin embargo, el tiempo de análisis para esta técnica suele estar en el orden de los segundos por lo que un experimento en escalas de tiempo y materia mayores era deseable para descartar la ruptura lenta del enlace *N-N*. Se mantuvo un potencial ligeramente superior ($E = -1.8$ V) al encontrado para el pico de reducción en las mismas condiciones mediante voltamperometría cíclica, y se optó por una celda dividida para evitar interferencias provenientes del anolito (Esquema 19). La reacción fue seguida por cromatografía de capa fina o CCF, de donde se desprenden dos hallazgos importantes: *a*) no hubo presencia de ftalimida en la mezcla al final de la reacción al compararlo con el producto comercial y *b*) se necesitaron 100 C para consumir 1 mmol de producto (ca. 1.05 F/mol). La mezcla resultante da lugar a placas muy complejas con muchos compuestos con R_f muy cercano y de muy baja intensidad al revelar la placa en luz ultravioleta. En la línea base de la placa se observa un punto bastante intenso que en realidad consiste de varios productos de muy alta polaridad que comienzan a eluir con 50% AcOEt en Hexano. Otros analitos eluyen únicamente si se usa una fase móvil de 10% MeOH en AcOEt. Se llevó este sistema a una columna cromatográfica donde se logró aislar un compuesto amarillo, probablemente el producto responsable de la coloración amarilla al final de la electrólisis, el cual se ha identificado como una sal orgánica que contiene el catión Et_3BuN^+ de acuerdo con las integrales y

desplazamientos químicos observados en ^1H -RMN. No se observaron otras señales de protón para esta especie, por lo cual es probable que su anión sea el ClO_4^- :

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.26 – 3.15 (m, 2H), 3.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.59 (dt, $J = 16.2, 7.5$ Hz, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

4.3.2. Electrólisis de **1a** y **2a** para la obtención de γ -hidroxibenzolactamas

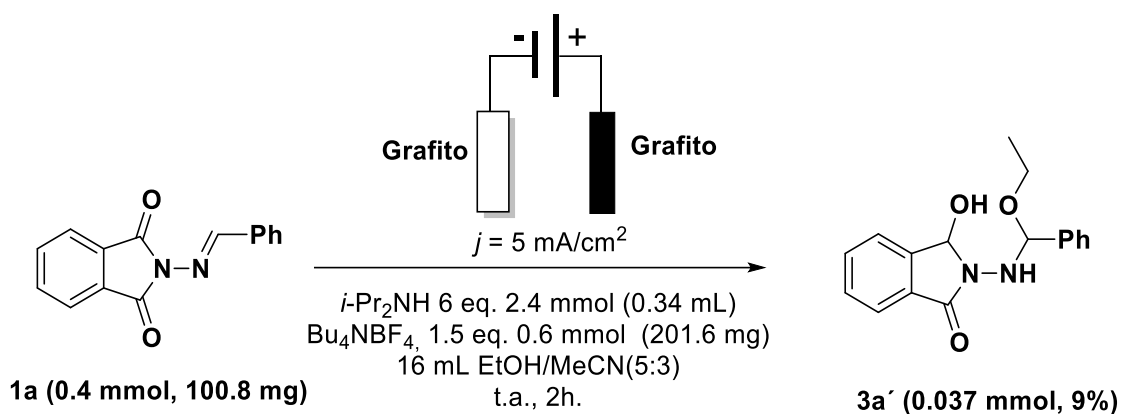
Otros autores, en la literatura, habían descrito la reducción del núcleo de ftalimida para la obtención de benzolactamas y γ -hidroxibenzolactamas a partir de N -(alquil)ftalimidias. Condiciones previamente optimizadas por Bai et al. 2021 (Esquema 20) fueron aplicadas sobre los compuestos **1a** (Esquema 21) y **2a** (Esquema 22) con una modificación en el disolvente para asegurar solubilidad.



Esquema 20. Condiciones de reacción de Bai et al.²⁴

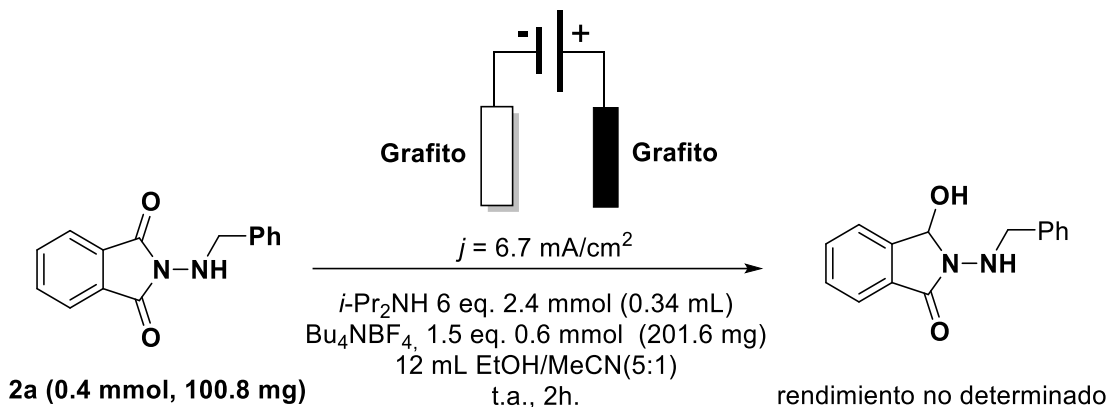
Tales condiciones aplicadas al compuesto **1a** ofrecen un abanico de productos complicados de separar mediante cromatografía. Se logró obtener un producto de tipo γ -hidroxibenzolactama **3a'** (Esquema 21, caracterizado por ^1H -RMN) donde se puede ver que la funcionalidad de imina es susceptible a la adición de alcóxido electrogenerado.

El resto del material aislable se obtiene en mezclas complejas y en cantidades imprácticas a nivel preparativo. En ningún caso se observa la señal asociada a la funcionalidad de imina en ^1H -RMN, más que en trazas de material de partida **1a** que se recupera tras la electrólisis.



Esquema 21. Condiciones de reacción de Bai et al aplicadas al compuesto **1a**.

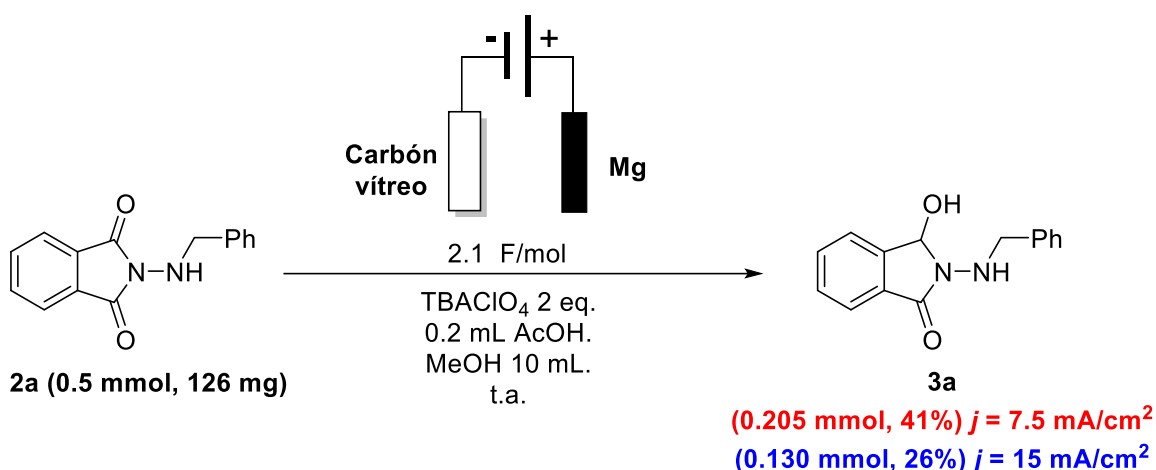
De manera muy similar, tales condiciones aplicadas al compuesto **2a** resulta en una mezcla de productos con R_f prácticamente idénticos entre los cuales se encuentra la γ -hidroxibenzolactama **3a** (comparado en CCF y ¹H-RMN con el compuesto puro previamente preparado) entre otros productos de la cascada de reacciones que son más abundantes. Una purificación por medio de cromatografía en columna no logra separar al compuesto deseado de otras impurezas (se obtiene una mezcla con un peso aproximado de 40 mg, donde el producto deseado es minoritario).



Esquema 22. Condiciones de reacción de Bai et al aplicadas al compuesto **2a**.

De los experimentos electroanalíticos del compuesto **2a** y las condiciones de electrolisis descritas en el Esquema 19 se pudo ver que: *a*) el compuesto **2a** es químicamente reversible en MeCN, MeOH y EtOH (no mostrado) y b) esa reversibilidad química vista en voltamperometría cíclica, es impráctica en la escala de electrolisis en MeCN pues en ausencia de condiciones experimentales que favorezcan una reacción rápida, el radical anión electrogenerado tuvo reacciones laterales con la sal orgánica en la escala de

tiempo de electrolisis. Por lo cual se añadió una fuente de protones que ayudara a dirigir la reducción electroquímica hacia el producto deseado. Es así que, en estas condiciones, el compuesto **2a** pudo ser transformado en su γ -hidroxibenzolactama **3a** con una corriente de 15 mA ($j = 7.5 \text{ mA/cm}^2$) para dar un rendimiento moderado del 41%, y purificado través de una separación en columna sencilla (Esquema 23). Las mismas condiciones ofrecen un 26% de rendimiento cuando se usa el doble de corriente (30 mA, $j = 15 \text{ mA/cm}^2$).



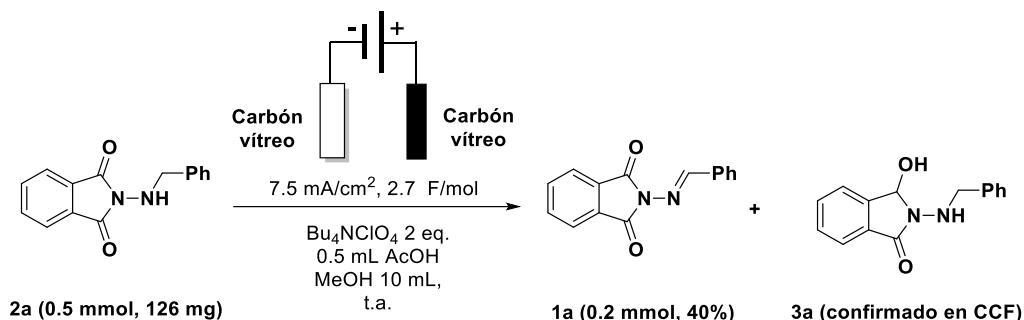
Esquema 23. Condiciones de reacción propuestas para al electrosíntesis del compuesto **3a**.

4.3.2.1. Condiciones experimentales para la formación del producto **3a**.

En una celda electroquímica a temperatura ambiente, se añade 1.0 eq. de **2a** (0.5 mmol, 126 mg), 2.0 eq. de Bu₄NClO₄ (1 mmol, 341.9 mg), y 10 mL de MeOH que son agitados hasta lograr disolución completa. A continuación, se adicionan 0.2 mL de AcOH a la disolución y se termina de ensamblar la celda al colocar una tapa de teflón que cierra el sistema y a la vez sostiene los electrodos. Una vez cerrado el sistema, se enciende la fuente de poder con la corriente indicada y se deja reaccionar con agitación ininterrumpida hasta completar la cantidad de carga indicada. Se retiran los electrodos de la disolución y esta es pasada a través de un papel filtro para retener la sal de Mg. La celda y los electrodos son lavados con disolvente orgánico (3x10 mL de AcOEt y 2x10 mL de DCM) y este es pasado por el papel filtro para recuperar el crudo de reacción. El crudo es soportado en silica gel y pasado por una columna cromatográfica usando un

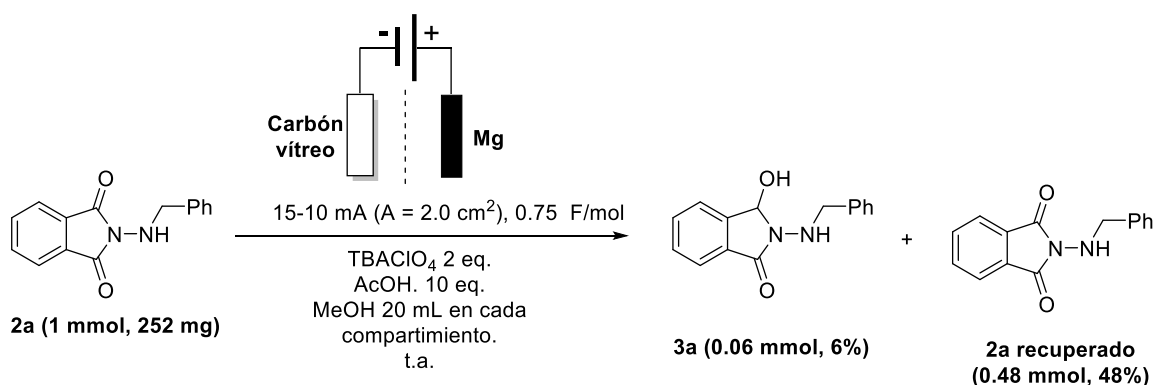
gradiente de 10% a 40% AcOEt en Hexano, para ofrecer el compuesto **3a** en un rendimiento del 41% (52 mg). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J = 19.2, 6.9$ Hz, 3H), 7.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.34 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.34 – 4.16 (m, 2H), 2.91 (s, 1H).

4.3.3. Electrolisis de **2a** para la obtención de **3a** en ausencia de electrodo de sacrificio.



Esquema 24. Electrosíntesis de **3a** en ausencia de un electrodo de sacrificio de Mg.

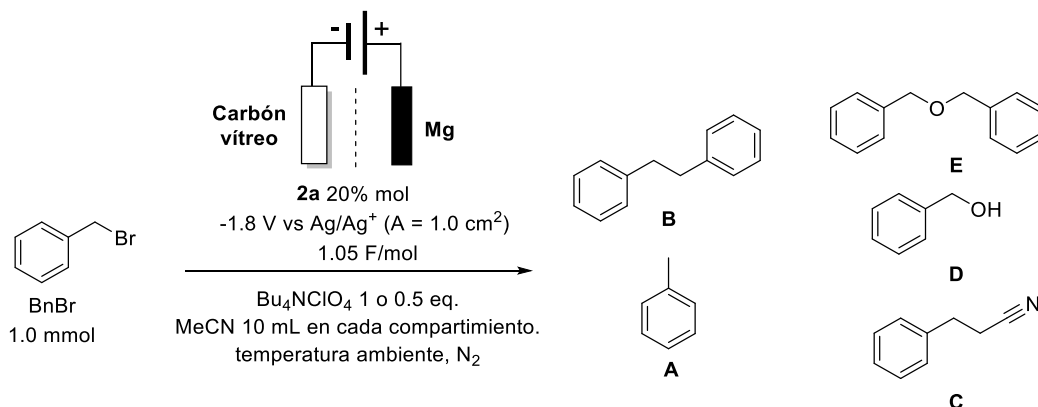
En la búsqueda de mejorar las condiciones de electrolisis por unas en donde se mejore la economía atómica y pudiese prescindirse de un electrodo de sacrificio, se exploró la oxidación del anión acetato como semirreacción complementaria (Esquema 24). Sin embargo, esto resulta no ser práctico pues la oxidación de **2a** es un proceso fácil e irreversible que produce a su precursor **1a** en un rendimiento moderado del 40%. La reacción fue detenida de acuerdo con la desaparición del material de partida **2a** mediante CCF y en ningún momento se observó evolución de gas en el ánodo. Aplicar estas mismas condiciones en celda dividida no mejora los resultados (Esquema 25).



Esquema 25. Electrosíntesis del compuesto **3a** en celda dividida.

4.3.4. Reducción indirecta de bromuro de bencilo usando el compuesto 2a

La catálisis redox observada mediante voltamperometría cíclica en el capítulo 3 de este trabajo fue comprobada con un experimento de electrólisis en celda dividida usando el mediador **2a** en cantidad sub-estequiométrica o catalítica a potencial constante. De acuerdo con la electroreducción exhaustiva de bromuro de bencilo en electrodos de carbono (grafito) se tienen hasta 5 productos posibles: tolueno (**A**), bibencilo (**B**), 3-fenilpropanonitrilo (o 2,3-dihidrocinamonitrilo) (**C**), alcohol bencílico (**D**), éter dibencílico (**E**).



Esquema 26. Condiciones de reacción para la reducción indirecta de bromuro de bencilo.

El experimento descrito en el Esquema 26 con 1.0 equivalente de Bu₄NClO₄ fue llevado a cabo en menos de 70 min y el perfil de corriente de dicho experimento muestra un decaimiento suave durante los primeros 30 minutos de electrólisis en los que la corriente alcanza valores de entre 37-30 mA/cm² (Figura 18, **inserto a**) contrario al comportamiento normal de una electrólisis a potencial controlado donde se exhibe un perfil de corriente con decaimiento exponencial. Pasados los primeros 30 minutos o 1800 s, parece haber un comportamiento mixto en el decaimiento.

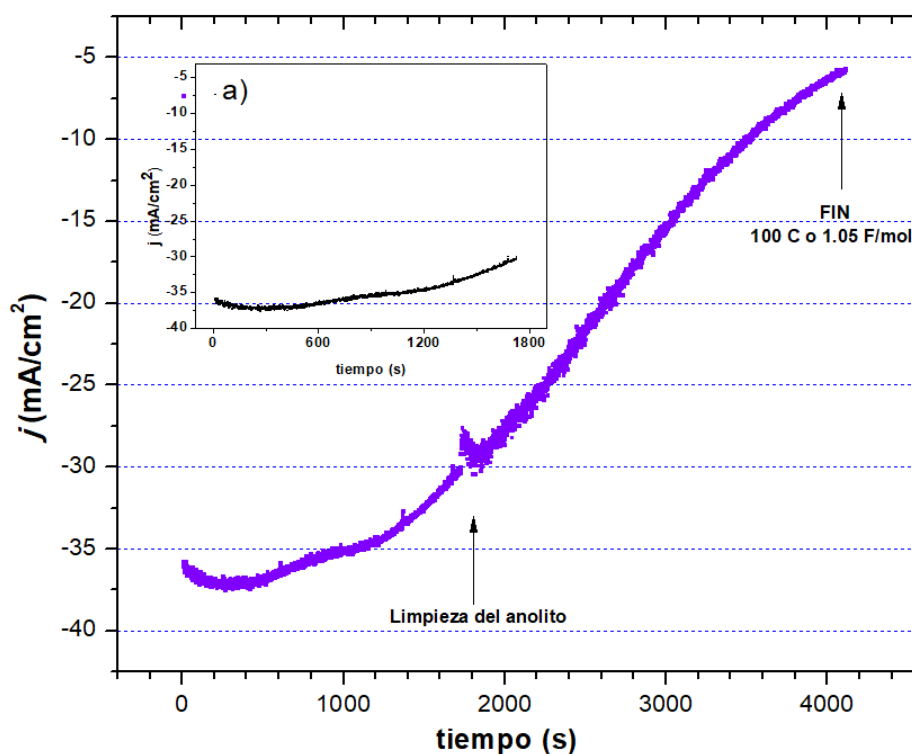


Figura 18. Perfil de corriente vs tiempo obtenido con las condiciones descritas en el Esquema 26 con 1 eq. de Bu_4NClO_4 .

Reducir la concentración de sal orgánica, por otra parte, tiene un efecto deletéreo en la conductividad y en la catálisis (Figura 19). Al usar un equipo con un potencial de borne limitado no se alcanza el potencial apropiado debido a la limitada conductividad por una baja cantidad de electrolito y la membrana de separación. Al experimento se le permitió seguir ya que el potencial impuesto por el potenciostato se encontraba al inicio de la onda de reducción y era suficiente para iniciar la catálisis (véase la Figura 14). De acuerdo a la Figura 19 se puede observar que la catálisis podría estar teniendo lugar durante los primeros 17 minutos ($t < 1000$ s, primeros 12 C) del experimento, donde la corriente parece decaer suavemente. Cuando $t > 1000$ s se pudo observar un perfil de corriente que se asemeja al clásico decaimiento exponencial de una electrólisis a potencial controlado. Durante las primeras dos horas de electrólisis se consumieron 30 y 21 C de carga respectivamente, donde un porcentaje importante de la carga se debería a una reacción colateral ajena a la catálisis.

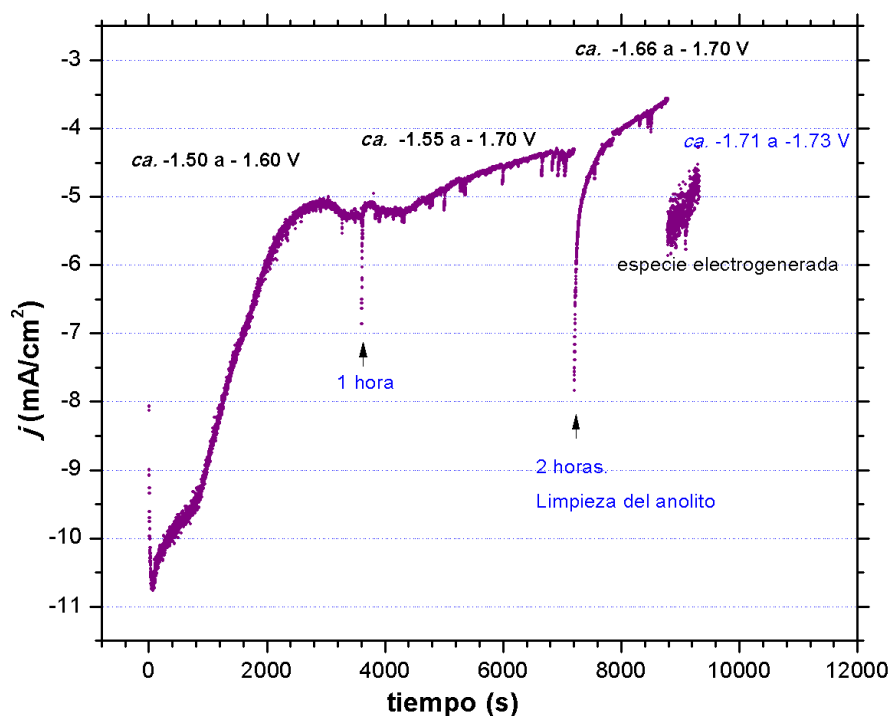


Figura 19. Perfil de corriente vs tiempo obtenido con las condiciones descritas en el Esquema 26. Condiciones de reacción para la reducción indirecta de bromuro de bencilo. con 0.5 eq. de Bu_4NClO_4 .

Es interesante observar los espectros de ^1H -RMN antes y después de la electrólisis. En la Figura 20 se muestra la disolución del experimento antes del paso de la corriente. En el rango de 3.9 - 4.4 ppm se observan señales asociadas a las posiciones bencílicas ($\text{Ph-CH}_2\text{-R}$) de los sustratos BnBr y **2a** (5:1) y señales solitarias del anillo de ftalimida de **2a** a 7.55 ppm. El espectro de ^1H -RMN al final del experimento de electrólisis con 0.5 equivalentes de TBAP (Figura 21) muestra la ausencia de **2a** y la innegable presencia del BnBr , que también fue confirmada por CCF. Durante el experimento pasaron alrededor de unos 62 C (o *ca.* 0.65 F/mol) de carga, los cuales equivalen a más de 3 veces la carga necesaria para acabar con los 0.2 milimoles de mediador (0.2 F/mol). En el rango de 4.2 a 4.6. ppm se observa la aparición de nuevas señales alrededor de la señal del metileno del BnBr .

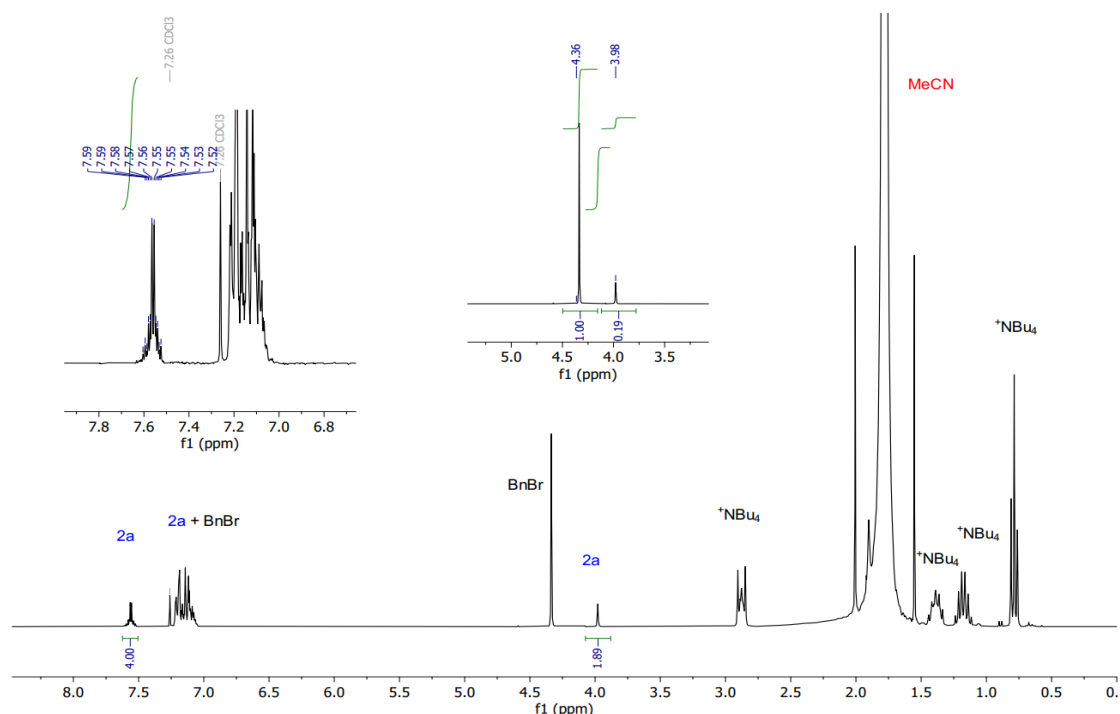


Figura 20. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ correspondiente al crudo de reacción previo a la electrolisis indirecta de BnBr usando 0.5 equivalentes de TBAP y **2a** como mediador redox.

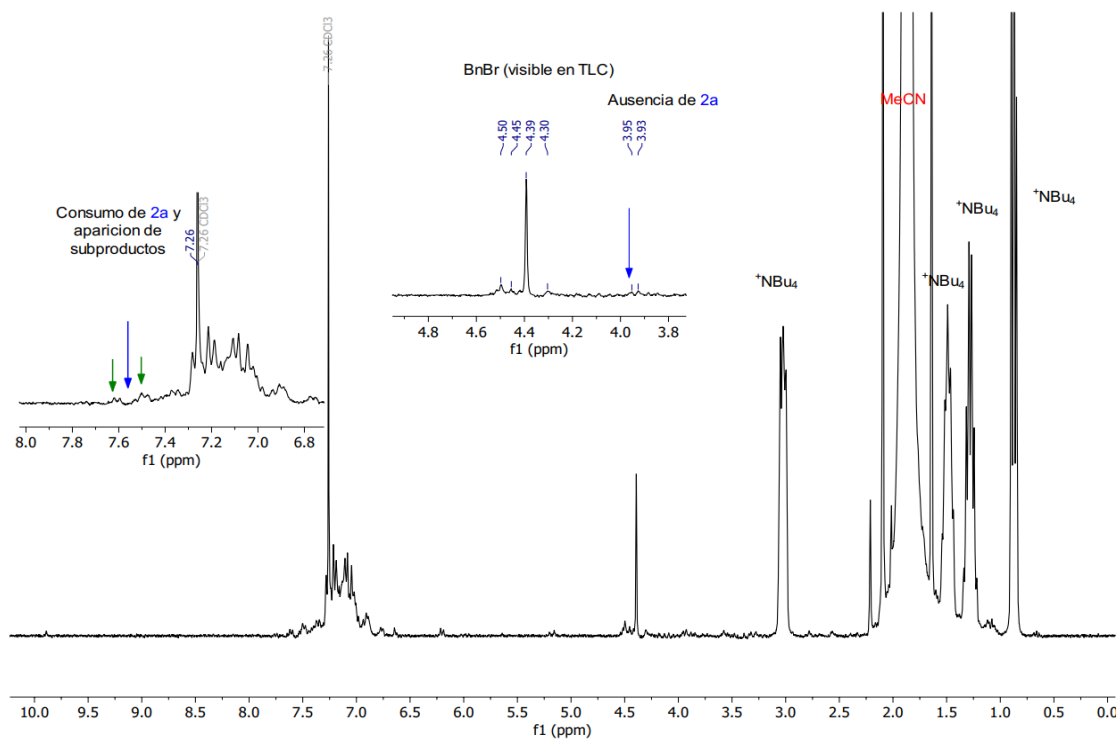


Figura 21. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ correspondiente al crudo de reacción después de la electrolisis indirecta de BnBr usando 0.5 equivalentes de TBAP y **2a** como mediador redox.

Por otra parte, efectuar el mismo experimento con 1.0 eq. de TBAP favorece notablemente a la catálisis. Se puede observar que el mediador redox **2a** sigue presente en la mezcla de reacción de acuerdo al espectro de ^1H -RMN (Figura 22) y a CCF cuando se ha consumido una carga de 1.05 F/mol. El bromuro de bencilo por su parte no pudo ser observado en CCF ni recuperado mediante columna cromatográfica. Las señales dentro del rango 4.2 a 4.6 ppm en la Figura 22 (1.0 eq. TBAP) poseen desplazamientos químicos comparables con los de las señales mostradas en la Figura 21 (1.0 eq. TBAP) en el mismo rango, a pesar de que estas últimas apenas son visibles pues tienen muy baja intensidad. Esto es congruente con la idea de que la generación de productos de catálisis redox es favorecida cuando esta puede sostenerse por periodos más largos (1.0 eq de TBAP).

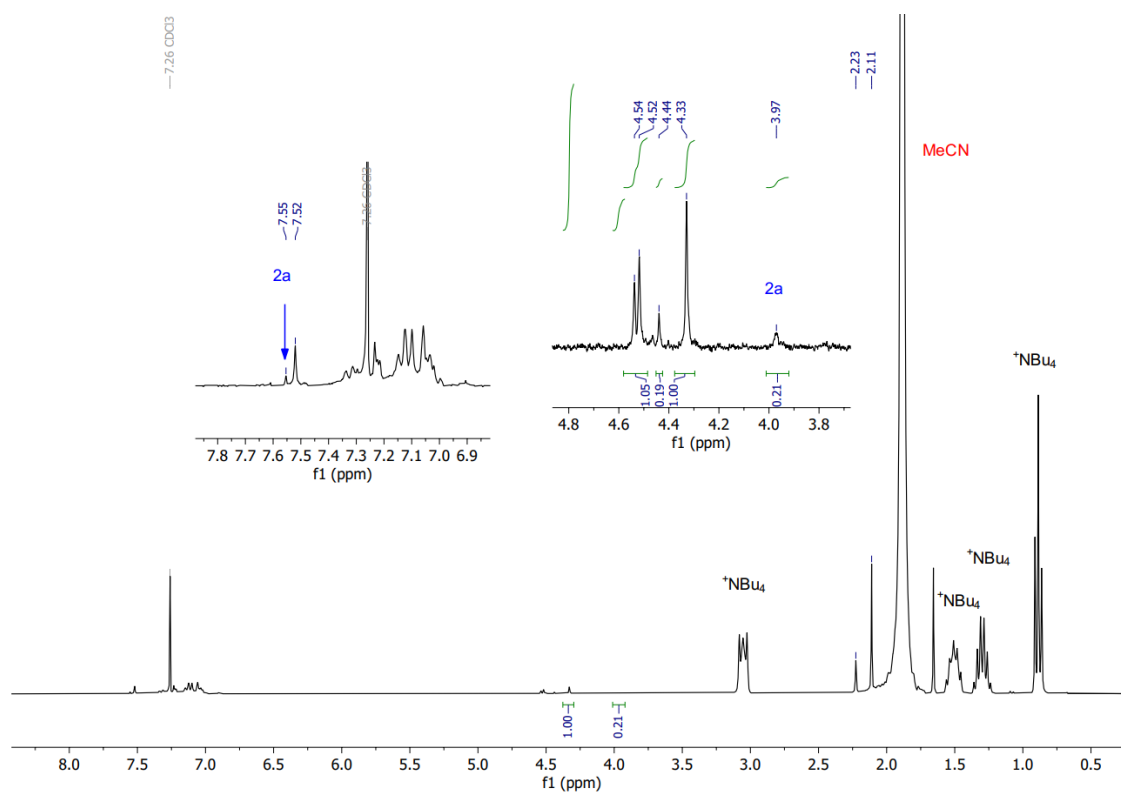


Figura 22. Espectro de ^1H -RMN correspondiente al crudo de reacción después de la electrolisis indirecta de BnBr usando 1.0 equivalentes de TBAP y **2a** como mediador redox.

La mezcla de reacción resultante del experimento de electrolisis con 1.0 eq. de TBAP fue pasada por una columna cromatográfica. Se preparó un estándar de bibencilo, siguiendo un procedimiento descrito previamente en la literatura, y se comparó con

aquellas fracciones que contenían productos muy poco polares que eluyeron con una fase móvil de 100% hexano. La fracción que parecía contener un producto con R_f similar al bibencilo fue enviada a ^1H -RMN (Figura 23a). posteriormente a esta misma muestra se añadió bibencilo previamente preparado (Figura 23b), y se comprobó una correspondencia. El espectro de protón del bibencilo puro se muestra en la Figura 23c.

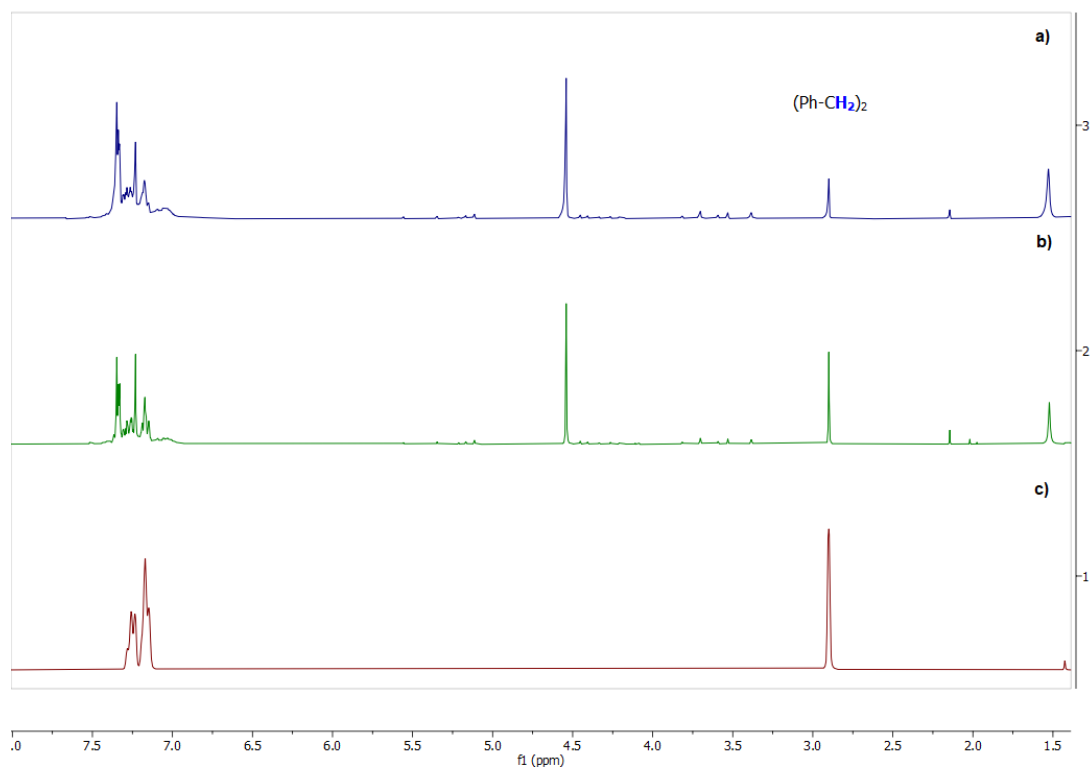


Figura 23. Espectro de ^1H -RMN de una fracción con bibencilo obtenida mediante la columna cromatográfica del crudo mostrado en la Figura 22.

4.3.5. Adición del radical bencilo electrogenerado indirectamente sobre un alqueno activado.

Lo expuesto previamente demuestra la posibilidad de catálisis redox y por ende la electrogeneración indirecta del radical bencilo, pero estos experimentos tuvieron un carácter más bien cualitativo. Así, se propuso que en condiciones expuestas en la sección anterior el radical bencilo podría ser atrapado en presencia de un alqueno electrofílico activado como el fumarato de etilo; una voltamperometría cíclica auguraba un escenario favorable para esta reacción (Figura 24).

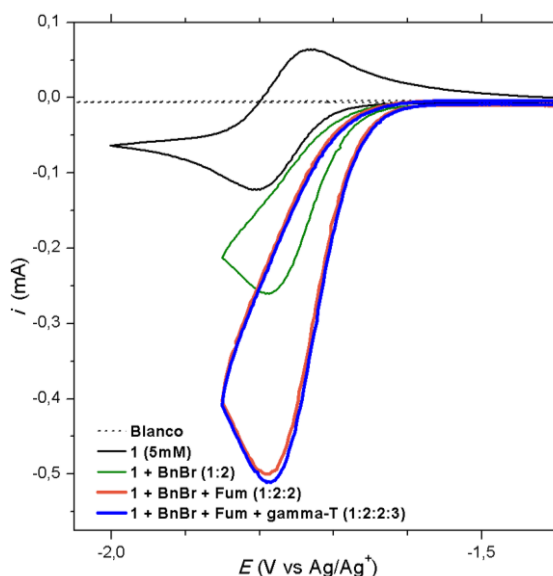
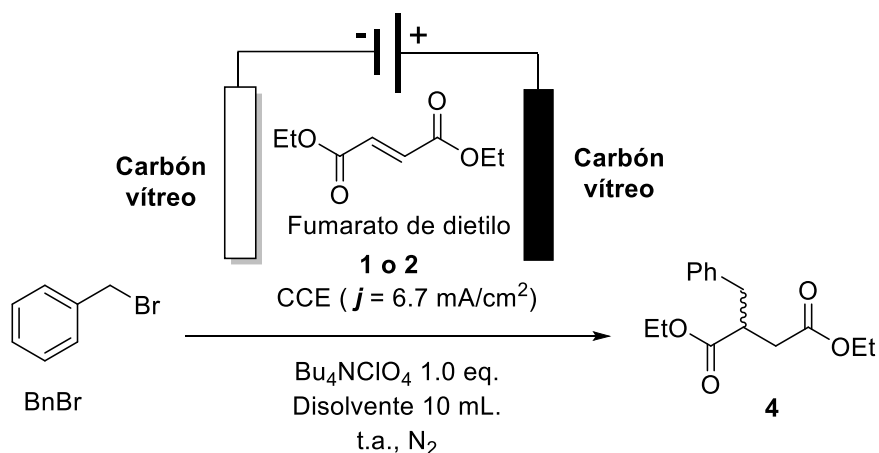


Figura 24. Voltamperometría cíclica de la reducción indirecta de Bromuro de bencilo mediada por **1a** en presencia de dietil fumarato y γ -terpineno.

El incremento de corriente cuando se reduce indirectamente el BnBr por medio de **1a** es incluso mayor una vez que se introduce el fumarato de etilo a la voltamperometría cíclica, indicando una cinética favorable para el consumo del radical bencilo electrogenerado. La materialización macroscópica de esa corriente catalítica se encuentra detallada en la Tabla 6. Condiciones de reacción no optimizadas para la adición del radical bencilo electrogenerado indirectamente por medio de **2a** y **1a**. con la exitosa electrosíntesis del 2-bencilsuccinato dietil éster **4**. Con el mediador **2a** se pueden alcanzar rendimientos de hasta el 29% del producto deseado usando un 20% mol respecto al reactivo limitante (entradas 2 y 3). El mediador **1a** supera el desempeño de **2a** y permite alcanzar un resultado similar con la mitad de equivalentes de mediador (10% mol, entrada 5). Una comparación entre las entradas 4 y 5, demuestra que en

condiciones idénticas, **1a** dobla el desempeño de **2a**. En ausencia de mediador (entrada 1) no es posible formar el producto deseado **4**: la reducción directa de dietil fumarato produce dímeros y oligómeros rápidamente.⁶¹

Tabla 6. Condiciones de reacción no optimizadas para la adición del radical bencilo electrogenerado indirectamente por medio de **2a** y **1a**.



Entrada	BnBr	Fum	Disolvente	Med (% mol)	F/mol	Rendimiento de 4 (%) ^a
1	1.2	1.0	MeCN	ninguno	2.1	Oligomerización
2	1.2	1.0	MeCN	1 (20)	1.1	15
3	1.2	1.0	MeCN	1 (20)	2.1	29
4	1.2	1.0	MeCN	1 (10)	2.1	13
5	1.2	1.0	MeCN	2 (10)	2.0	30 (30% de Fum)

^a. rendimientos basados en el producto aislado

4.3.5.1. Procedimiento experimental para la electrosíntesis del compuesto **4**.

En una celda electroquímica no dividida con geometría cilíndrica a temperatura ambiente, se añade 1.0 eq. de Bu_4NClO_4 (1 mmol, 341.5 mg), 0.2 eq. de **2a** (0.2 mmol, 50.4 mg) y 10 mL de MeCN que son agitados hasta lograr disolución completa. A continuación, se adicionan 1.2 eq. de bromuro de bencilo (1.2 mmol, 220 mg) y 1.0 eq. de fumarato de dietilo (1.0 mmol, 175.6 mg) a la disolución y se termina de ensamblar la celda al colocar una tapa de teflon que cierra el sistema y a la vez sostiene los electrodos. Una vez cerrado el sistema, la disolución es burbujeadada por 10 min con N_2 , se enciende la fuente de poder con la corriente indicada y se sigue suministrando gas inerte por encima de la disolución durante todo el experimento. Al finalizar el

experimento se suspende el paso de la corriente, se quita la tapa y se lavan los electrodos con disolvente orgánico. La mezcla de reacción es agitada vigorosamente y tratada con tiosulfato de sodio acuoso por 10-15 min, tras lo cual es añadida a un embudo de extracción donde se adicionan 50 mL de DCM y un volumen de agua destilada que permita la formación de dos fases y se realiza la extracción. La fase orgánica es recuperada y la fase acuosa es lavada con 2x20mL de DCM. Las fracciones orgánicas se juntan y son lavadas nuevamente en presencia de salmuera, y posteriormente secadas sobre Na₂SO₄. El crudo de reacción es concentrado hasta que queda un residuo café de unos pocos mililitros, se disuelve en DCM y se soporta en sílica gel. La separación se lleva a cabo mediante cromatografía en columna usando presión y una fase móvil de AcOEt en Hexano (gradiente de 0 a 8% AcOEt).

Carga total: 1.1 F/mol. Aceite amarillo de 40.1 mg ^a (0.15 mmol o 15% de rendimiento). Nota: *a*) Se toman en cuenta todas las fracciones que, a pesar de eluir con diferente R_f en CCF, en ¹H-RMN confirmaron la presencia del producto puro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.42-6.94 (m, 5H), 4.09 (q, *J* = 7 Hz, 4H), 2.76 (dd, *J* = 19.1, 7.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 13.2, 8.1 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 16.5, 8.8 Hz, 1H) 2.39 (dd, *J* = 16.5, 4.8 Hz, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). Las señales son congruentes con la literatura.⁶²

4.4. Discusión

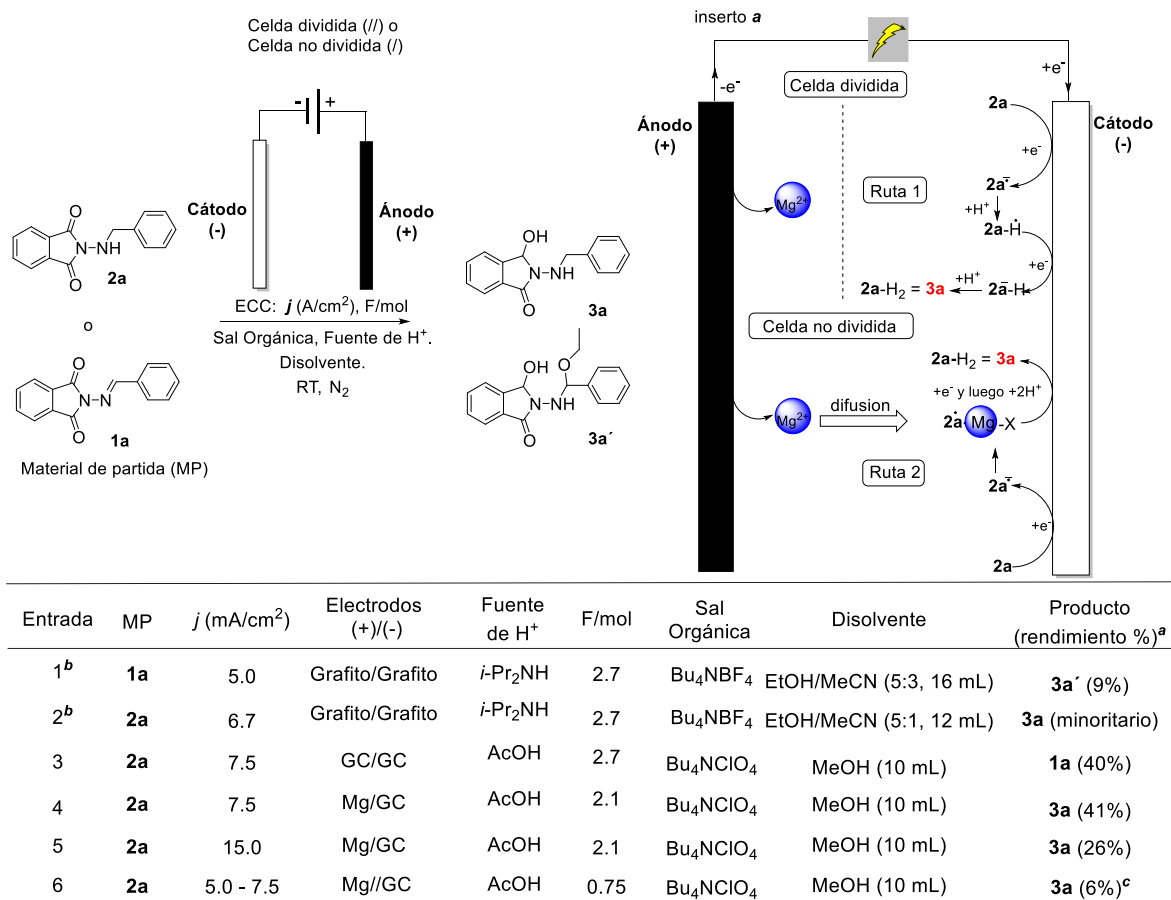
La reversibilidad química del compuesto **2a** en voltamperometría cíclica anticipaba la aparente ausencia de una reacción química rápida favorecida después de la activación electroquímica. La placa de CCF mostró que la activación electroquímica de **2a** en ausencia de otros reactivos no tiene propósito y que la fragmentación no sería factible al probar que se forman muchos subproductos y que la ftalimida no es uno de ellos. Sin embargo, se puede hacer alguna propuesta considerando información adicional derivada del capítulo III. El experimento de acumulación del radical anión demostró que es factible electrogenerar y mantener a **2a^{•-}** presente durante una escala de tiempo de minutos, pero así mismo muestra que sin duda **2a^{•-}** reacciona con el electrolito soporte y/o consigo mismo; de hecho, $|i_{pa}/i_{pc}| = 0.91$ (100 mV/s, 25°C), por tanto, la reversibilidad química no es completa. En ausencia de una fuente de cadenas de etilo, la presencia de la sal de Et_3BuN^+ implicaría el funcionamiento de una química similar a la de la eliminación de Hofmann que necesariamente involucraría la presencia de una base, en este caso electrogenerada. La electroreducción directa del catión de Bu_4N^+ queda descartada por completo, dado el uso de un potencial de reducción fijo (-1.8V vs ref.) que se encuentra bastante lejano respecto al final de la ventana electroquímica (más negativa que -3V vs ref.) y la reacción entre dos equivalentes de **2a^{•-}** es poco probable ya que $n = 1$ para la reducción de **2a** en el mismo experimento.

La electroreducción del núcleo de ftalimida para el caso de las *N*-(aminoalquil) ftalimidias no parece trivial. Las condiciones descritas por Bai et al. no fueron trasladables a los sustratos de este trabajo, a pesar de que se mostrara que el compuesto **2a**, e incluso **1a**, no son tan reactivos tras la primera activación electroquímica, según voltamperometría cíclica. La baja selectividad podría deberse a otras reacciones colaterales asociadas a los etóxidos, ya sea como bases o como nucleófilos, esto último comprobado con el aislamiento de la especie **3a'** (Entrada 1 y 2, Tabla 7). Sin embargo, la transferencia de tales condiciones reportadas por Bai et al, no pueden ser juzgadas justamente en ausencia de un parámetro fundamental como es el área de electrodo utilizada. Obviar este parámetro de reacción puede afectar la reproducibilidad del experimento, al cambiar de manera aleatoria la densidad de corriente utilizada y por ende la selectividad producida. De hecho, una manipulación no cuidadosa de variables

electroquímicas como: posición, ángulo, geometría, área y material de electrodo pueden alterar significativamente el resultado de una electrolisis. Debe notarse que existe una problemática asociada a los electrodos de grafito: aunque son baratos y accesibles, la composición relativa de Csp^2/Csp^3 puede ser muy diferente y por ende también su reactividad. Estos tópicos se discuten en un *Minireview* muy reciente publicado por Beil et al.⁴

Es evidente que la formación de γ -hidroxibenzolactamas requiere de $2e^-$ y $2H^+$, y de acuerdo con las condiciones de Bai, estos protones vendrían como producto lateral de la oxidación de la *i*-Pr₂NH en el ánodo. Sin embargo, hay una diferencia muy importante a destacar entre *N*-(aminoalquil) ftalimidas y *N*-(alquil) ftalimidas, y es que los primeros tienen un nitrógeno propenso a la oxidación que estos últimos no tienen, algo que fue demostrado en la entrada 3. Sea que el producto de partida **2a** sea oxidado o no, incluso en presencia de una amina de sacrificio en exceso, lo cierto es que el producto **3a** es posiblemente mucho más propenso a la oxidación que el mismo **2a**. Esta posible interferencia podría ser resuelta al simplificar la parte anódica de la electrolisis con la introducción de un electrodo de sacrificio, y una fuente de protones presente desde el inicio de la reacción (entradas 4 y 5), mejorando el rendimiento. Vale la pena considerar que la presencia de un electrodo de sacrificio de Mg implica la presencia de iones Mg^{2+} en el medio de reacción los cuales pueden servir como ácido de Lewis y asistir como estabilizadores de especies aniónicas electrogeneradas (Tabla 7, inserto *a*). Un efecto similar ha sido observado, por ejemplo, en reacciones de electrorreducción de tipo Birch (e-Birch) donde el ánodo de Mg es responsable de permitir que la reacción tenga lugar a temperatura ambiente,¹⁵ y en la electrosíntesis selectiva de carboxilatos en presencia de cantidades estequiométricas de $MgBr_2$, donde esta sal funciona a manera de aditivo.⁶³ La obtención de un rendimiento bajo al extrapolar estas condiciones a una celda dividida, donde no se permite la interferencia de Mg^{2+} , confirma el efecto positivo de estos iones metálicos (entrada 6).

Tabla 7. Optimización de la electrosíntesis de γ -hidroxibenzolactama **3a**



a. rendimientos del producto aislado tras el consumo del material de partida (MP).

b. *i*-Pr₂NH como semirreacción en el ánodo.

c. Experimento incompleto debido a la alta resistividad (< 50% de conversión).

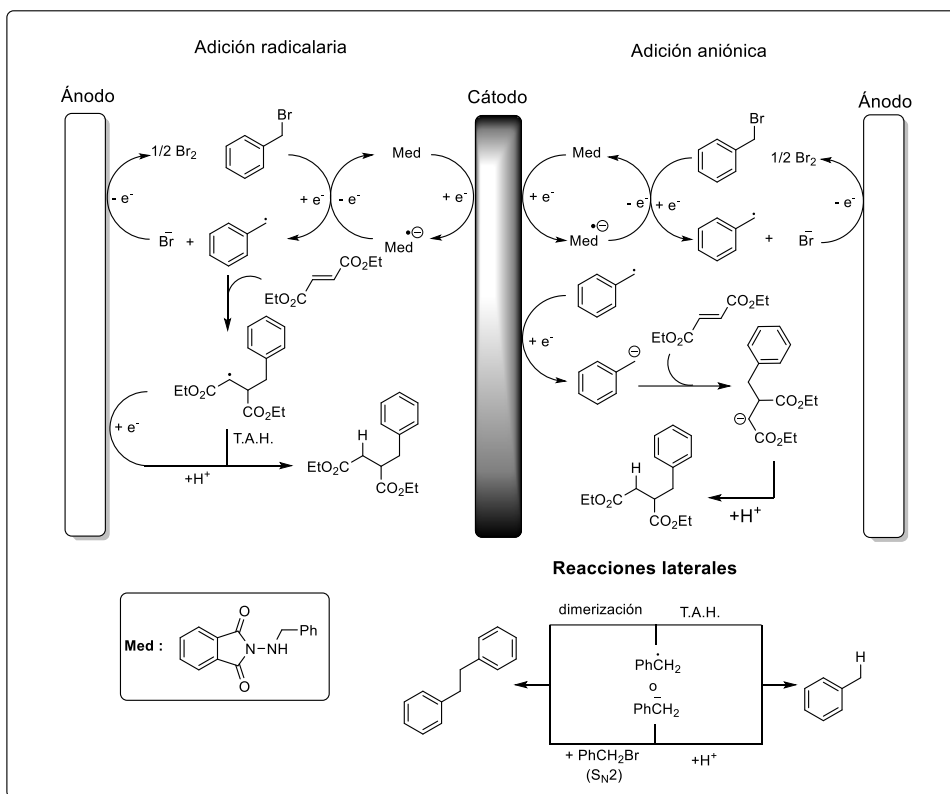
La electrorreducción indirecta de bromuro de bencilo arrojó resultados más alentadores. El perfil de corriente de la Figura 18 (inserto **a**), muestra que con 1.0 eq. de TBAP la corriente se mantiene muy estable durante la primera media hora de electrólisis. El crudo de la reacción mostró ausencia del bromuro de bencilo y la presencia del mediador **2a** y del bibencilo (**B**) (¹H-RMN de acuerdo a la Figura 22 y CCF). La aparición de señales singuletes y dobletes dentro del rango 4.2 a 4.6 ppm (Figura 22) podría deberse a la formación de **D** y **E**. La reducción electroquímica directa de bromuro de bencilo en electrodos de mercurio y carbono (grafito) fue reportado por Isse y Gennaro⁴⁸ y de manera interesante una electrolisis en condiciones idénticas a las presentadas aquí arrojó como resultado la formación del dibencil eter **E** y el alcohol bencílico **D** en una proporción de 2.3/1 (E:D) en HPLC. Las integrales de las señales en

4.53 ppm (*d*) y 4.44 ppm (*s*) guardan una relación de 2.8/1 (si se asume que la primera corresponde a los 4H benéficos de **E** y la segunda a la posición benéfica de **D**, con 2H). De acuerdo con Costentin y Saveant,⁶⁴ la distribución de productos se espera que sea diferente entre un proceso de reducción directa y una reducción en la que ocurre catálisis química (*inner-sphere*) debido a que este último tendría un sentido de selectividad distinto al criterio de potencial que haya en la superficie del electrodo. Adicionalmente, es congruente que haya muy poco bibencilo porque al tener una reducción del BnBr fuera de la superficie del electrodo, garantiza una menor probabilidad de que se encuentren dos radicales para la dimerización. De momento, no se ha hecho una asignación al singulete en 4.33 ppm. Según Isse y Gennaro el producto mayoritario es el tolueno (**A**) el cual no pudo ser cuantificado por medio de la metodología aplicada aquí y el cinamonitrilo (**C**) contiene señales alifáticas entre 3.0 a 2.5 ppm (en CDCl₃) según la literatura.⁶⁵

Una de las desventajas más señaladas por los químicos orgánicos que no se han adentrado en la electrosíntesis orgánica es el uso de cantidades estequiométricas o super-estequiométricas de sal orgánica de un relativamente alto peso molecular (Bu₄NClO₄ con 341.91 g/mol, por ejemplo) por lo cual siempre es importante intentar reducir la cantidad de este componente cuando se hace la optimización de la reacción o bien buscar alternativas más convenientes¹⁰ o reciclables.¹⁸ En cuanto a lo presentado respecto a la electrorreducción indirecta del BnBr con el experimento llevado a cabo en 0.5 eq. de TBAP la reacción no ocurre convenientemente. Sin embargo, el potencial aplicado no es suficiente como para asegurar una transferencia de carga limitada por el transporte de masa en disolución (principalmente convección) y no puede garantizarse que todo el sustrato **2a** que difunde hacia el electrodo de trabajo es convertido en **2a**[•] de inmediato. Con eso en mente, podría argumentarse que una transferencia electrónica lenta o un gradiente de concentración pequeño en la superficie del electrodo puede permitir la competencia de reacciones laterales como por ejemplo la desactivación de **2a**[•] en una reacción con el electrolito soporte, como se discutió anteriormente. Para una comparación totalmente justa se debería aplicar exactamente el mismo potencial que se usó con 1.0 eq. de TBAP.

Las condiciones descritas en el Esquema 26 (1.0 eq. TBAP) arrojaron densidades de corriente mayores a 30 mA/cm^2 en etapas iniciales de la catálisis, usando una celda dividida. A pesar de que la aplicación que visualizamos hacia la electrogeneración indirecta de radical bencilo y su adición sobre alquenos no ha sido optimizada, esta es efectiva como prueba de concepto. La densidad de corriente empleada (en celda no dividida) ha sido de aproximadamente $1/5$ de la corriente observada en celda dividida y en todos los casos se observa que **2a** sigue presente al concluir cada experimento (CCF). En todos los casos hemos visto remanentes de bromuro de bencilo y del fumarato de etilo a pesar de consumir equivalentes de carga mayores a los del fumarato de etilo (reactivo limitante). De hecho, según Isse y Gennaro, en un electrodo de carbón vitreo la reducción de bromuro de bencilo es un proceso de 2 electrones (donde la reducción del radical bencilo es el proceso que consume el segundo electrón), por lo que es probable que nuestras condiciones de reacción sigan también un mecanismo aniónico y no solamente uno radicalario. Sin embargo, se espera que la contribución de un mecanismo aniónico sea muy pequeña debido a que la reducción de BnBr y consecuente formación del radical bencilo no ocurre directamente sobre el electrodo de trabajo⁶⁴ (eliminando el problema de la sobre-reducción de haluros de alquilo^{46,47}).

El desempeño superior de **1a** sobre **2a**, fue claro y la razón principal de este resultado puede ser atribuida a un potencial de reducción inferior para **1a** (Tabla 3). El fumarato de dietilo tiene un potencial de reducción similar al de **2a**, pero considerablemente mayor al de **1a**. La reacción lateral más competitiva, dada la abundancia de material y la cinética favorable sería la oligomerización del fumarato; ruta que podría ser mermada usando un mediador como **1a** o incluso un mediador con un potencial de reducción aún más bajo como los compuestos **1b** y **1e**, presentados en el capítulo II (potenciales de reducción presentados en la Tabla 4). El Esquema 27 presenta gráficamente una interpretación mecanística para la adición de radical bencilo sobre fumarato, mediante las condiciones de electrorreducción indirecta propuestas en la Tabla 6.



Esquema 27. Mecanismo de reacción general para la electrosíntesis de 2-bencilsuccinato dietil éster.

4.5. Conclusión

En este capítulo hemos discutido ideas basadas en los resultados obtenidos de los experimentos de electrolisis y nos hemos apoyado en otras técnicas como voltamperometría, coulombimetría, resonancia magnética nuclear y CCF. Así como hicimos uso de lo presentado en el capítulo III para soportar ideas en este capítulo, este capítulo también soporta lo mostrado en el capítulo III.

De los experimentos de electrolisis hemos mostrado que la obtención de γ -benzohidroxilactamas es sensible a la presencia de iones de Mg^{2+} liberados por un electrodo de sacrificio de Mg, seguramente por medio de la estabilización de intermediarios reactivos cargados negativamente y, por otra parte, un incremento de la densidad de corriente compromete el rendimiento del producto deseado. Algunas variables electroquímicas que podrían beneficiar el proceso son: disminuir la distancia interelectrodo (en el sistema GC/Mg), aumentar el área geométrica de electrodo de trabajo o bien optar por otro tipo de electrodo con mayor área electroactiva como electrodos de felpa de carbono o RVC. En cuanto a las variables orgánicas, el par AcOH y MeOH fue preferido por los bajos costes, toxicidades y que no se anticiparon reacciones laterales desfavorables. A pesar de que el anión etóxido logra adicionarse sobre la funcionalidad de imina, no se espera que tenga un efecto negativo importante sobre el núcleo de ftalimida³¹. La sal orgánica sin duda está sujeta a una optimización.

Comprobamos en escala preparativa que **2a** es un mediador redox y este logra la reducción indirecta del bromuro de bencilo para producir radicales bencilos. Se prevé que el mismo principio podría ser extendido a otros sustratos de la forma Ar-CH₂-GS (GS: grupo saliente) y tal vez otros sustratos de tipo Alquil-CH₂-GS siempre y cuando contemos con una reacción rápida después de la interacción *mediador activado* - *sustrato*. El uso de **1a** y sus derivados (**1b-1g**) como mediadores redox en escala preparativa no pudo ser estudiado por limitaciones de tiempo, pero se anticipa un desempeño similar. Esta arteria del presente trabajo será cubierta en el futuro cercano y sometida a publicación.

5. Conclusión general.

La activación electroquímica de *N*-(aminoalquil) ftalimidias produce, en efecto, una especie radicalaria cuyo electrón desapareado no se encuentra deslocalizado como en otros derivados de ftalimida y, por ende, no produce la cascada de reacciones tipo 1,*n*-HAT anticipadas para producir radicales centrados en *C* de manera remota. Satisfactoriamente, se encontró que es posible la generación de radicales centrados en *C* por medio de **1a** y **2a** que se comportan como mediadores redox. Esto permitió comenzar a desarrollar la optimización de una reacción de adición de un radical bencilo sobre un alqueno. Finalmente, la hipótesis inicial de este trabajo es aceptada.

5.1. Conclusiones específicas.

1. Se sintetizaron exitosamente 7 *N*-(iminoalquil) ftalimidias y 5 *N*-(aminoalquil) ftalimidias con diferente sustitución en el anillo de benceno y diversidad estructural.
2. El análisis electroquímico de estos sustratos comprobó que tienen un comportamiento químicamente reversible en GC, en una variedad de disolventes y esta reversibilidad puede ser aprovechada para la catálisis en la reducción indirecta de compuestos orgánicos. Así mismo se determinó que **2a** y **1a** tienen 2 y 3 procesos de reducción, respectivamente, y el potencial de la primera reducción de los derivados de **1** puede ser modificado de manera remota.
3. En vista de la muy baja reactividad de **2a RA** frente a aceptores radicalarios y donadores de átomo de hidrógeno (de acuerdo a voltamperometría cíclica) se destinó una parte de la investigación para realizar pre-optimizaciones para **a**) la obtención de γ -benzohidroxilactamas derivadas de *N*-(aminoalquil)ftalimidias en presencia de fuentes de protón y **b**) la electrogeneración indirecta de radicales centrados en carbono y su adición sobre alquenos.
4. Se caracterizaron por medio de ¹H-RMN y ¹³C-RMN productos y subproductos de electrólisis y se encontró correlación con lo reportado en la literatura.

6. Perspectivas

A partir de los resultados y discusión realizados en este trabajo, la perspectiva de investigación futura es amplia. Al encontrar que un sencillo bloque estructural como el anillo de ftalimida tenga la capacidad para efectuar catálisis redox y que esta pueda ser modulada vía sencillas modificaciones merece una completa caracterización y descripción mecanística que permita hacer una asignación inequívoca sobre cómo ocurre la catálisis, así como se ha hecho con otras familias de mediadores. Esfuerzos dirigidos en ese sentido pueden contribuir a un entendimiento profundo que permita diseñar mediadores derivados de **1a** o **2a** con modificaciones estructurales convenientes que aseguren un mejor desempeño en estabilidad, selectividad y rendimiento en los procesos mediados que puedan promover.

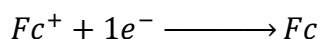
Desde un punto de vista sintético, es conveniente explorar con más detalle la variedad de radicales alquilo (o de otros tipos) que estos mediadores puedan generar. No solo basándose en la estabilidad intrínseca del radical que pueda formarse si no también en el tipo de reacciones subsecuentes que pueden desplazar el equilibrio químico hacia la formación de una especie radicalaria: adiciones, fragmentaciones, transferencia de átomo de hidrógeno **1,n**, etc. Por supuesto, la introducción de grupos electroattractores en estos mediadores que modifiquen la deslocalización electrónica de los respectivos radicales aniones y a su vez disminuyan el potencial de reducción, puede tener un efecto deletéreo en la catálisis. Sería, entonces, conveniente determinar cuál es el potencial mínimo potencial de reducción para un mediador.

7. Anexos

7.1. Fundamentos de voltamperometría cíclica

La gráfica de la intensidad de corriente vs. potencial de electrodo bajo un conjunto de condiciones seleccionadas se conoce como curva de polarización, curva de voltamperometría o voltamperograma. El experimento de voltamperometría cíclica corresponde a la lectura de la corriente i en un escaneo del potencial de electrodo E en un rango determinado (ventana electroquímica). Se parte desde un potencial inicial seleccionado, y este potencial se desplaza hacia valores más negativos (más positivos), llega a un límite y regresa en la dirección contraria hasta llegar a valores más positivos (más negativos) donde alcanza un nuevo límite y regresa hasta el punto de origen. Dicho camino recorrido por el potencial se conoce como un "ciclo" y la rapidez con la que se lleva a cabo se conoce como velocidad de barrido v , reportada en V/s o mV/s (Figura 25, I).

La forma del voltamperograma está íntimamente relacionada a la ecuación de Nernst, la cual establece una relación entre el potencial y la concentración del sustrato electroactivo en la superficie del electrodo asociado a la transferencia de masa. Considerando el equilibrio del par ferroceno/ferrocinio (Fc^+/Fc)



la ecuación de Nernst es

$$E = E^{o'} + \frac{RT}{F} \ln \frac{[Fc^+]}{[Fc]}$$

El potencial formal $E^{o'}$ es específico a las condiciones experimentales empleadas y es a menudo aproximado como $E_{1/2}$. Si se aplica un potencial $E = E^{o'}$ a una solución de Fc^+ la mitad del material será reducido a Fc de manera que se cumpla que $[Fc] = [Fc^+]$ y se alcance el equilibrio. De similar manera, cuando se lleva a cabo el escaneo de potencial las concentraciones en la cercanía del electrodo cambian en función de ese potencial. Así, con la aplicación de un potencial cada vez más negativo la $[Fc^+]$ se ve reducida y $[Fc]$ incrementa en la cercanía del electrodo, lo cual resulta en la lectura de una cantidad de corriente. Tanto $[Fc^+]$ como $[Fc]$ son relativas a la distancia desde la superficie del

electrodo dependen del potencial aplicado y de la transferencia de masa entre el seno de la disolución y la superficie del electrodo.

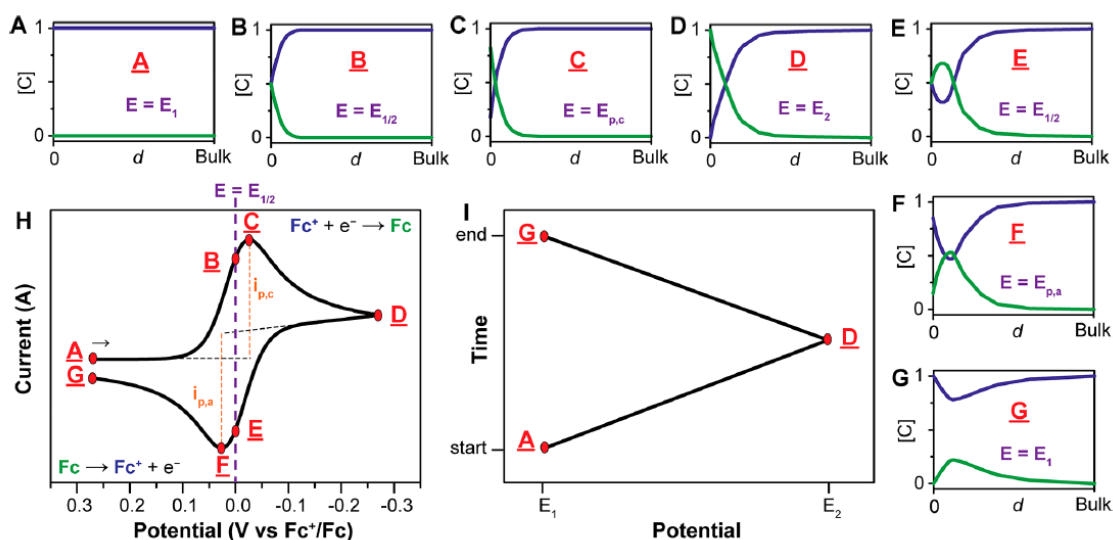


Figura 25. Perfiles de concentración y recorrido del escaneo de un voltamograma para el sistema Fc^+/Fc ⁵.

Cuando se lleva a cabo un escaneo catódico (de reducción) desde un potencial **A** hasta un potencial **D**, $[Fc^+]$ comienza a decaer progresivamente en la cercanía del electrodo (Figura 25). En el punto **C**, donde se observa el pico de corriente $i_{p,c}$, la cantidad de corriente está dictada por la velocidad de difusión de Fc^+ desde el seno de la disolución hacia el electrodo. El volumen de disolución en la cercanía del electrodo, la capa de difusión, experimenta una acumulación de Fc y comienza a crecer en grosor, dificultando el transporte de Fc^+ al electrodo, por lo que se observa una caída en la corriente. Una vez alcanzado el punto **D**, se invierte la dirección del escaneo y ahora el potencial incrementa en dirección anódica (**D** a **G**). El escaneo catódico previo ocasionó una disminución de $[Fc^+]$ y un incremento de $[Fc]$ en la cercanía del electrodo, de acuerdo con la ecuación de Nernst. Dado que este experimento se realiza sin agitación, el único proceso de transferencia de masa es por difusión, por lo que $[Fc]$ se incrementa en la superficie del electrodo. Fc ahora es oxidado de vuelta a Fc^+ durante el escaneo anódico, y se observa un pico de corriente $i_{p,a}$ (**F**) que está dictado por la cantidad de Fc que pueda transportarse hacia el electrodo. Fc se acaba a medida que avanza el escaneo anódico y ocurre la caída en la señal de corriente. Entre los potenciales correspondientes

a los puntos **C** y **F** se puede establecer un punto medio (**B**, o bien **E**) en donde se cumple que $[Fc] = [Fc^+]$.

Se dice que la reducción es química y electroquímicamente reversible cuando la distancia entre los picos ΔE_p es de 57 mV a 25 °C y el ancho en la mitad del pico en primer escaneo es de 59 mV. El término reversibilidad química se usa para denotar que la especie electrogenerada es estable tras la reducción (en las condiciones del experimento, y con la velocidad de barrido seleccionada) siendo capaz de sobrevivir lo suficiente hasta ser reoxidada a su estado inicial. Los sustratos que reaccionan en la fase homogénea tras el primer escaneo (sea de oxidación o de reducción) son químicamente irreversibles. La reversibilidad electroquímica hace referencia a que la energía de activación (sobrepotencial) en la transferencia de electrones entre electrodo y sustrato es pequeña. La descripción profunda y el tratamiento matemático para esta fenomenología está bastante bien cubiertos en la literatura.^{1,3,5,8}

7.1.1. Reacciones químicas homogéneas acopladas a reacciones de electrodo

La transferencia electrónica a un sustrato en disolución puede estar asociada a una subsecuente reacción química entre el intermediario reactivo o neutro generado y un sustrato añadido adrede o disolvente en el medio. La especie electrogenerada, dígame un radical anión o un radical catión puede incurrir en: una segunda transferencia electrónica, rearrreglo, dimerizaciones-polimerizaciones, reacciones con electrófilos o nucleófilos, pérdida de grupos salientes, protonaciones, desprotonaciones, transferencia electrónica con un soluto no electroactivo que regenera el sustrato inicial, etc. Y de acuerdo a la naturaleza de estos pasos elementales, el mecanismo recibe una etiqueta descriptiva que consta de las letras “**E**” y “**C**” (*electrochemical* y *chemical* en inglés, que significan electroquímico y químico, en español) con subíndices de tipo “**r**”, “**i**” y “**q**” que en el caso de los pasos electroquímicos (**E**) describen la transferencia electrónica como reversible, irreversible y cuasirreversible (del término anglosajón, quasireversible). Para los procesos químicos (**C**) únicamente es válido usar las etiquetas “**r**” e “**i**” para cuando la reacción química sea bidireccional o unidireccional, respectivamente, sin importar las velocidades de tales procesos.¹¹

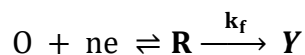
7.1.2. Criterios diagnósticos en voltamperometría cíclica

Los tres criterios más importantes al evaluar reacciones homogéneas acopladas están ligados a las observables más evidentes en voltamperometría cíclica, y estas son:

- La corriente del pico para la reacción de interés
- El potencial de la reacción de interés
- La fracción de corriente anódica respecto a la catódica $|i_{pa}/i_{pc}|$ (en caso de que la reacción de interés sea la reducción)

La manifestación de una reacción acoplada a través de estas observables, abre la puerta a una comparación cualitativa (y cuantitativa) que, por supuesto, necesita de la respuesta en ausencia de perturbación (sin reacción acoplada) como justa referencia.¹¹

7.1.3. Caso ErCi



El comportamiento cualitativo de este escenario en voltamperometría cíclica es dependiente de la velocidad de barrido ν . Cuando ν es lo suficientemente grande, por ende, el tiempo de adquisición es muy corto y la reacción homogénea no muestra un efecto aparente en la respuesta de corriente (respecto a la respuesta en ausencia de perturbación), mientras que al disminuir ν , el tiempo de adquisición es ahora lo suficientemente largo para que el consumo de **R** con velocidad k_f sea evidente. La desaparición de **R** lleva a un decrecimiento de i_{pa} , que se acentúa a velocidades de barrido lentas, de manera que eventualmente $|i_{pa}/i_{pc}|$ tiende a cero. Por su parte, una ausencia de **R** en la superficie del electrodo hace que el segundo término de la ecuación de Nernst sea más positivo influyendo directamente en el potencial de reducción del proceso electroquímico.

$$E = E^{0'} + \left(\frac{RT}{nF}\right) \ln \left(\frac{[Oxidante]}{[Reductor]}\right)$$

Para el caso E_iC_i , este desplazamiento de potencial no se observa ya que en la ecuación de Butler-Volmer para una cinética irreversible no se toma en consideración la concentración del reductor.

7.2. Espectros de 1H -RMN, ^{13}C -RMN e IR de los compuestos 1a-1g y 2a-2d

7.2.1. Compuesto 1a

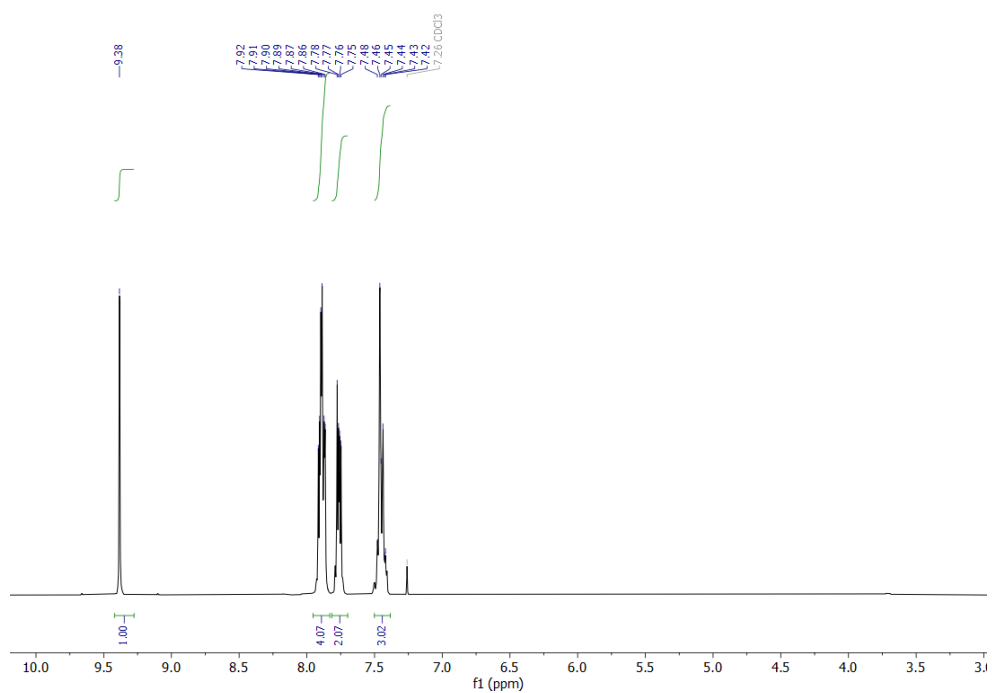


Figura 26. Espectro de 1H -RMN del compuesto **1a**.

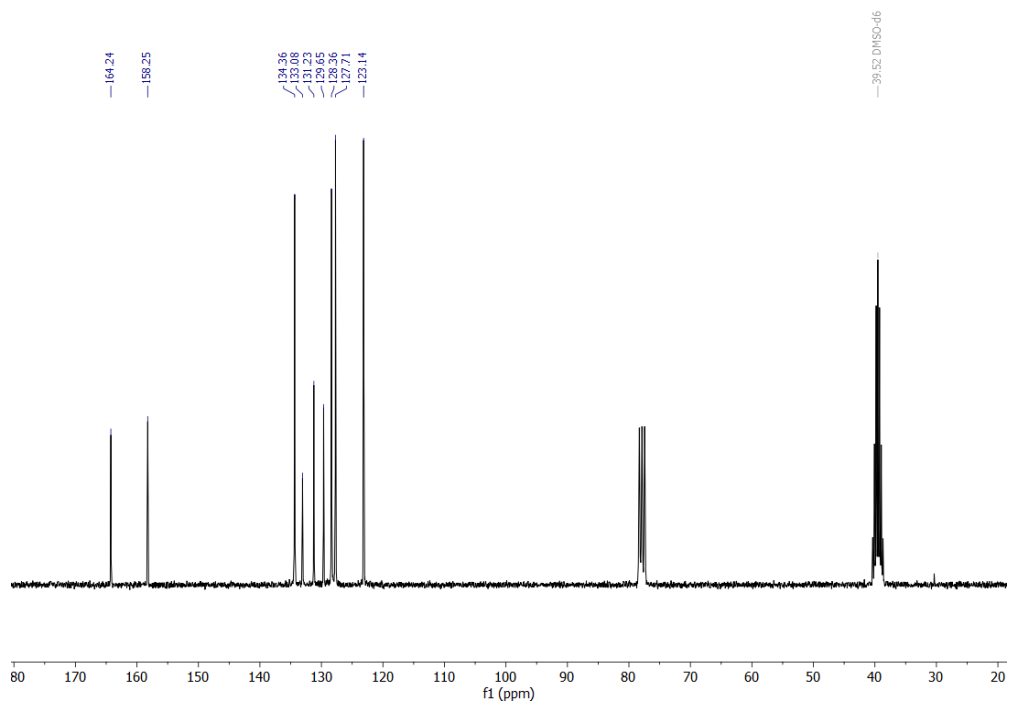


Figura 27. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **1a**.

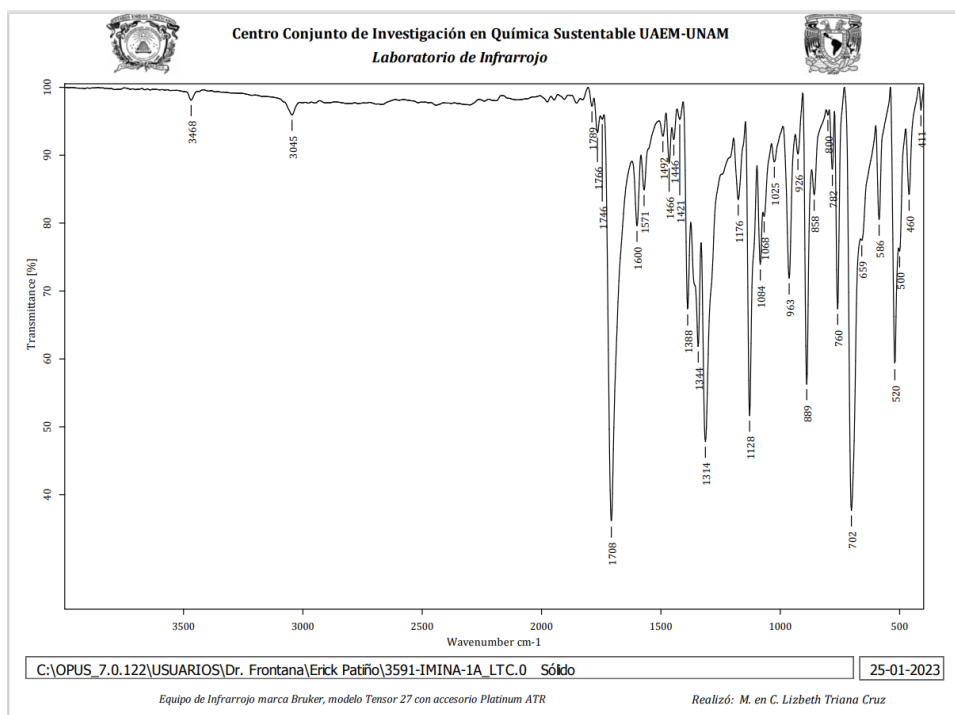


Figura 28. Espectro de IR (ATR) del compuesto **1a**.

7.2.2. **Compuesto 1b**

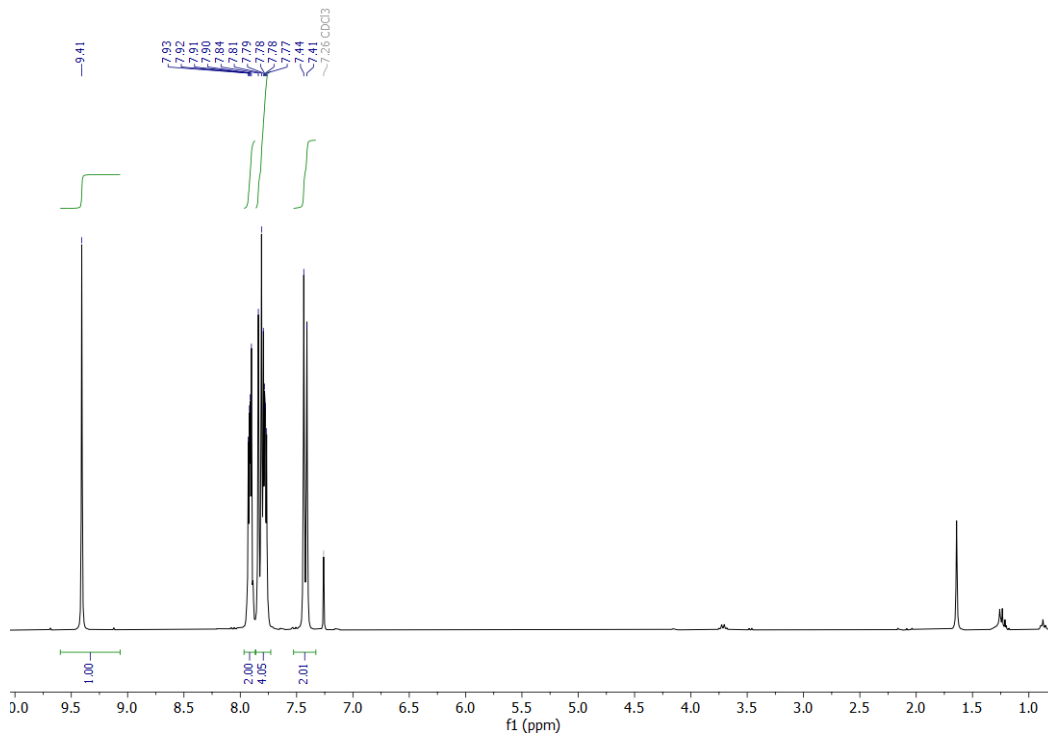


Figura 29. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **1b**.

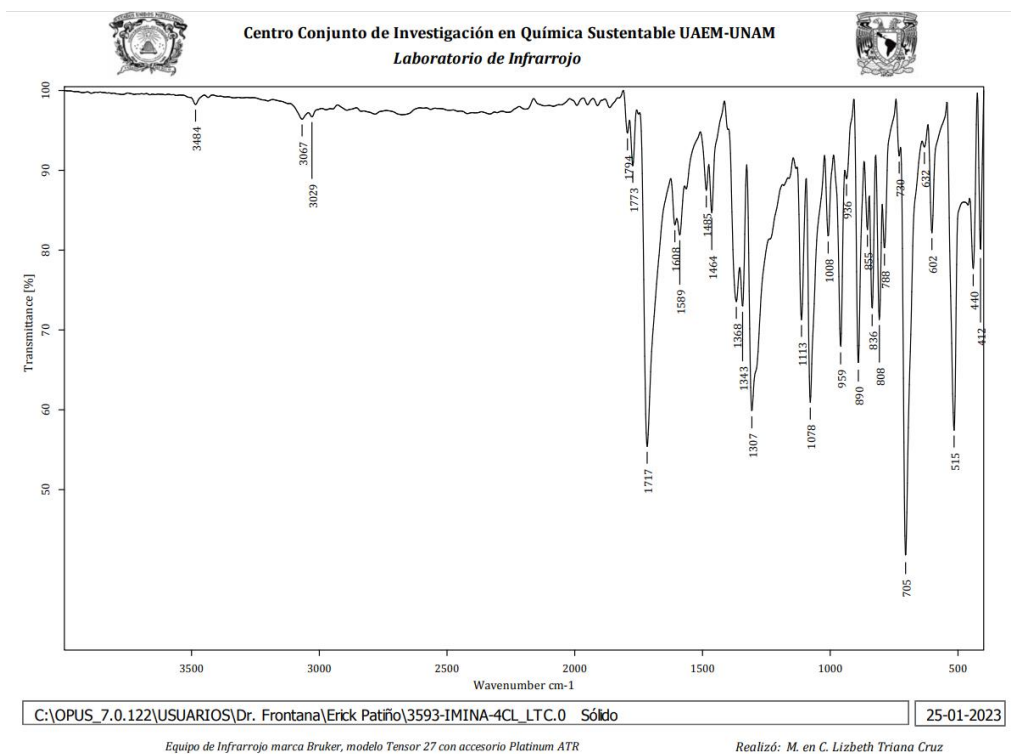


Figura 30. Espectro de IR (ATR) del compuesto **1b**.

7.2.3. Compuesto 1c

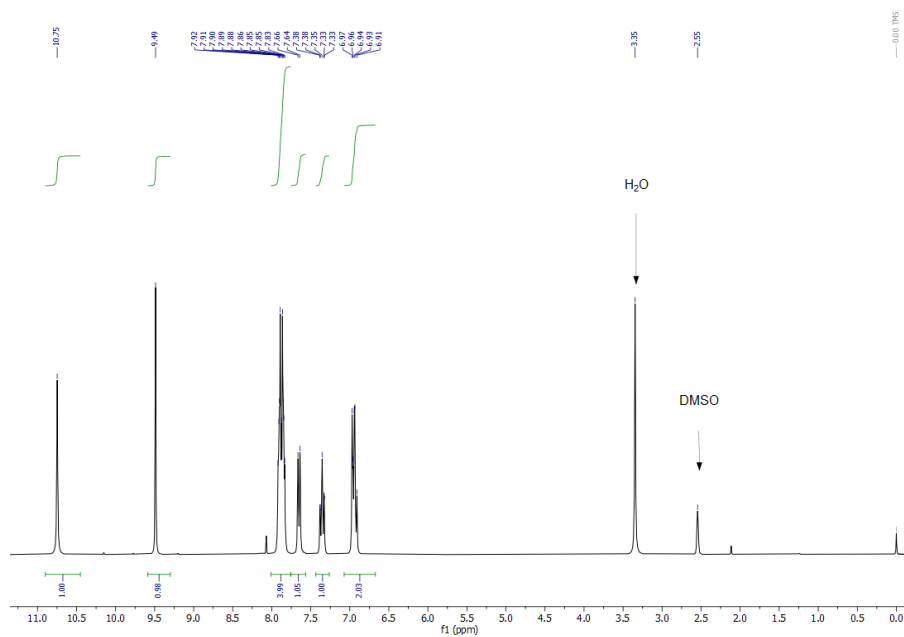


Figura 31. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 1c.

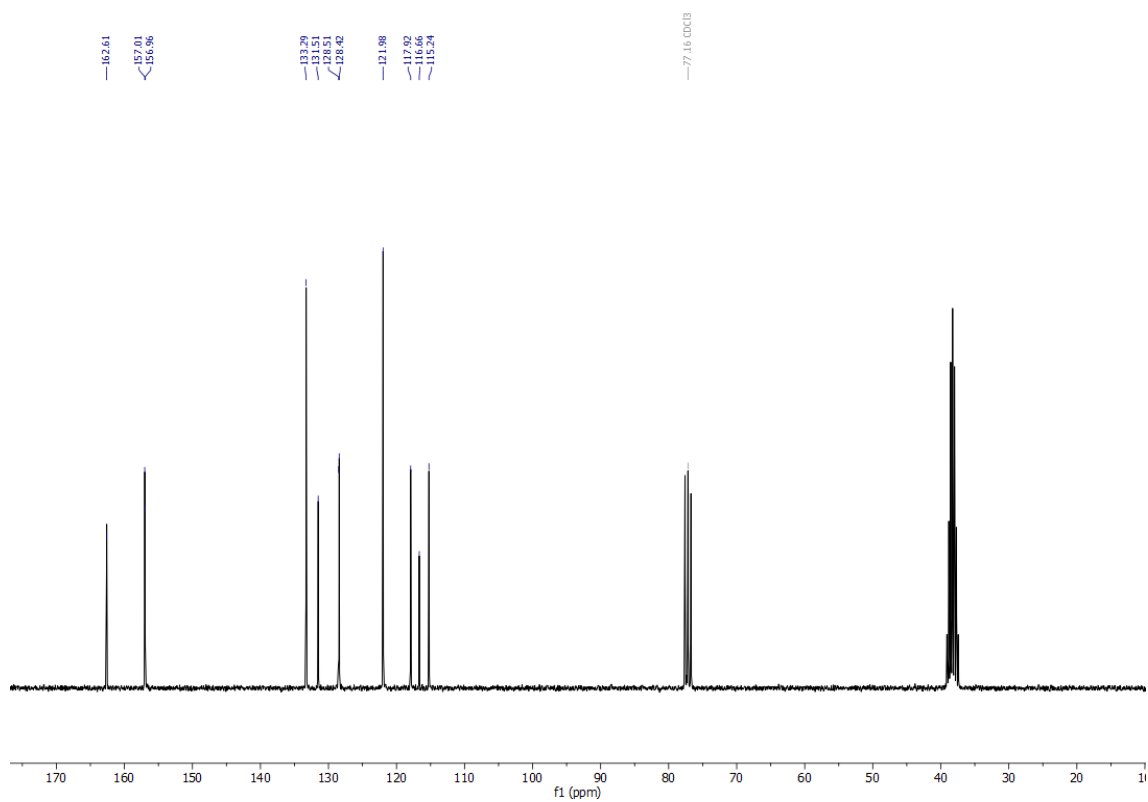


Figura 32. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 1c.

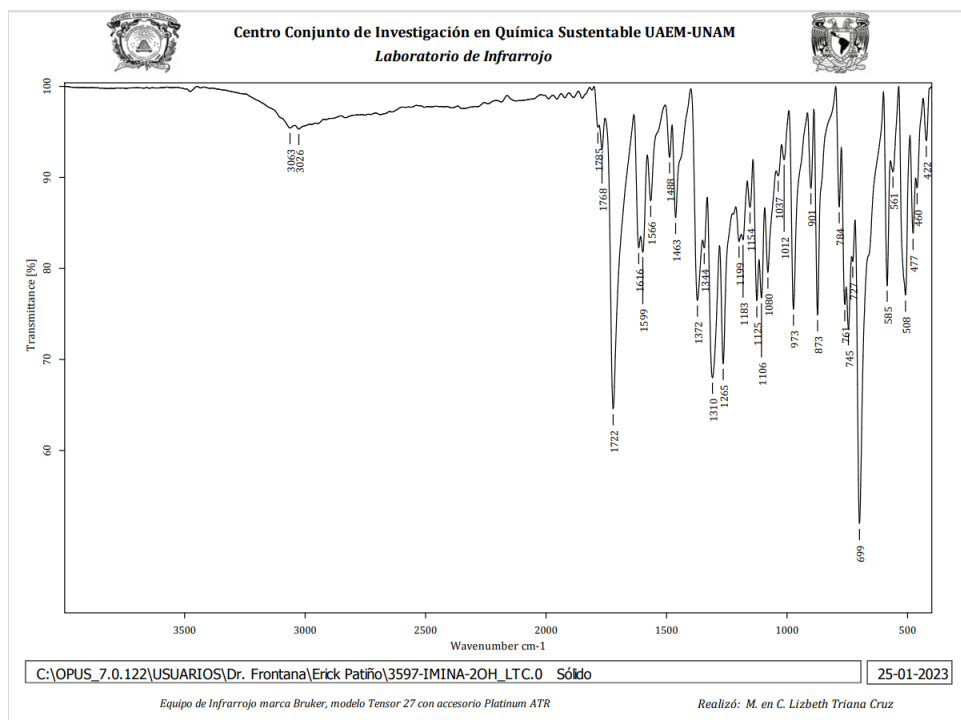


Figura 33. Espectro de IR (ATR) del compuesto **1c**.

7.2.4. Compuesto **1d**

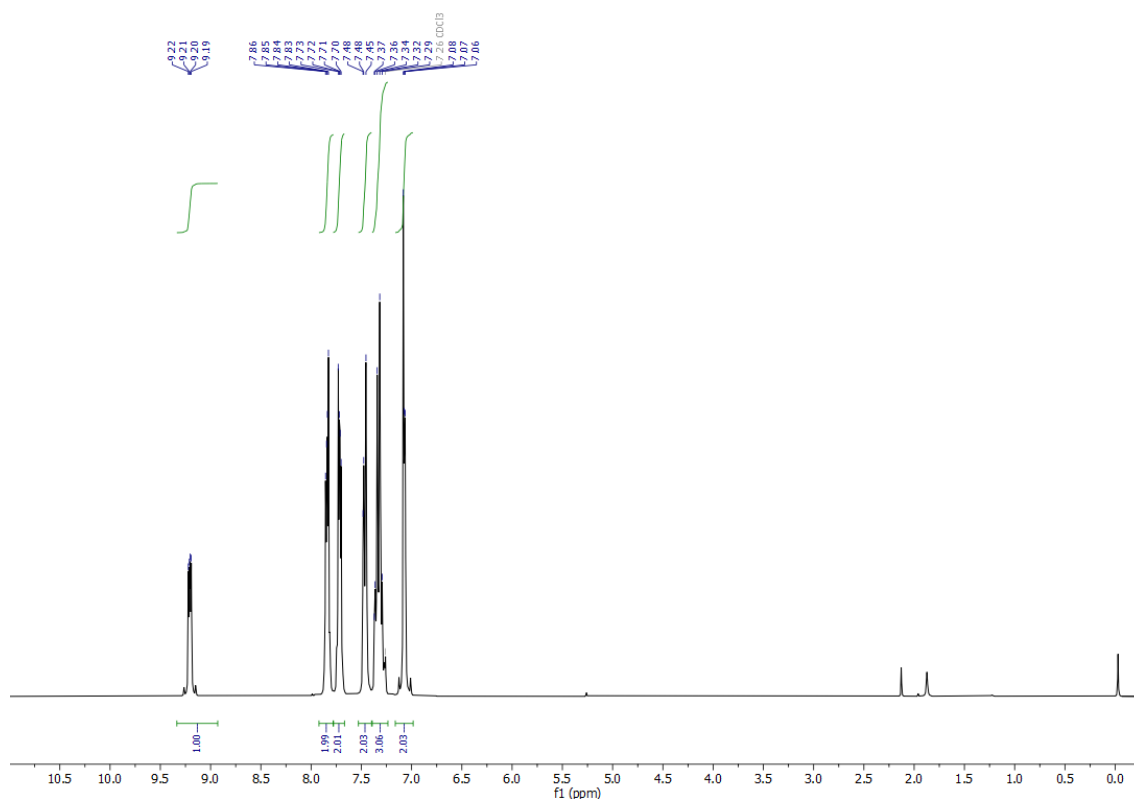


Figura 34. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **1d**.

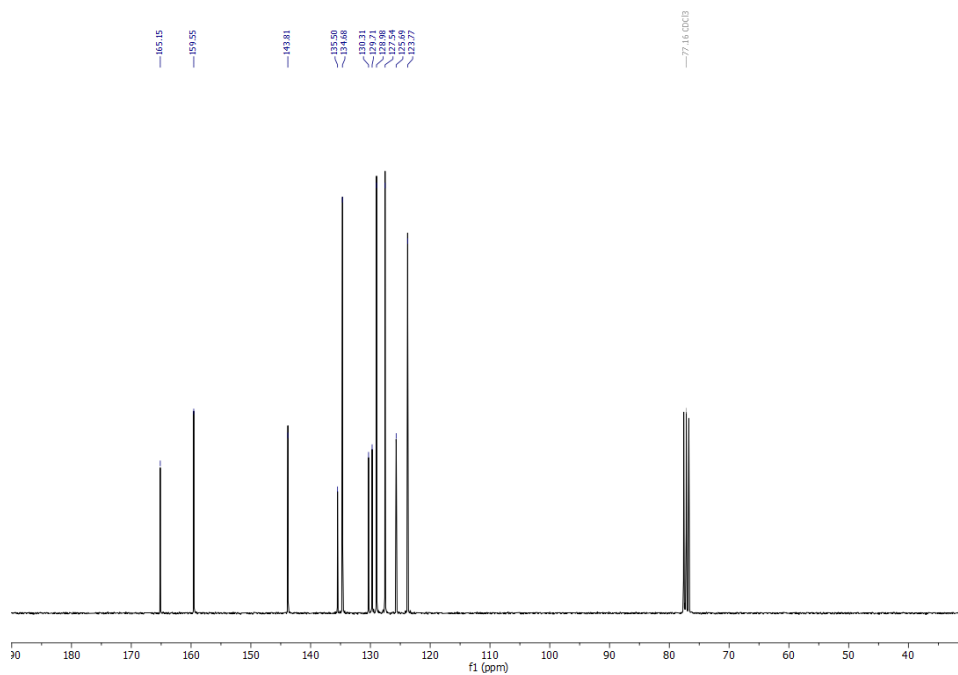


Figura 35. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **1d**.

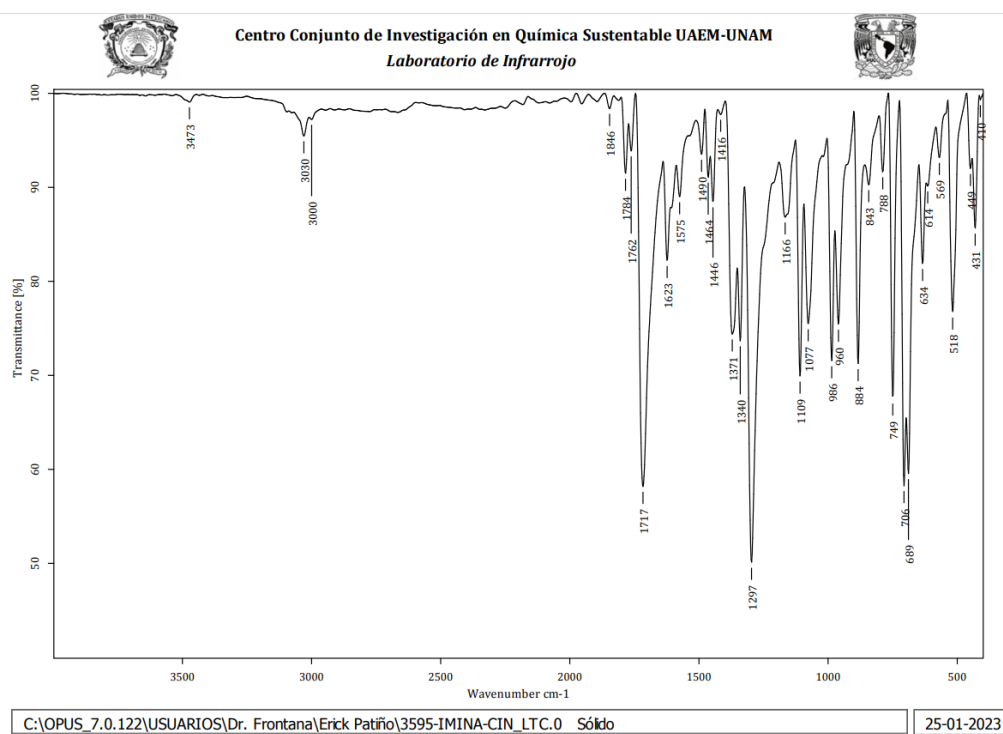


Figura 36. Espectro de IR (ATR) del compuesto **1d**.

7.2.5. Compuesto 1e

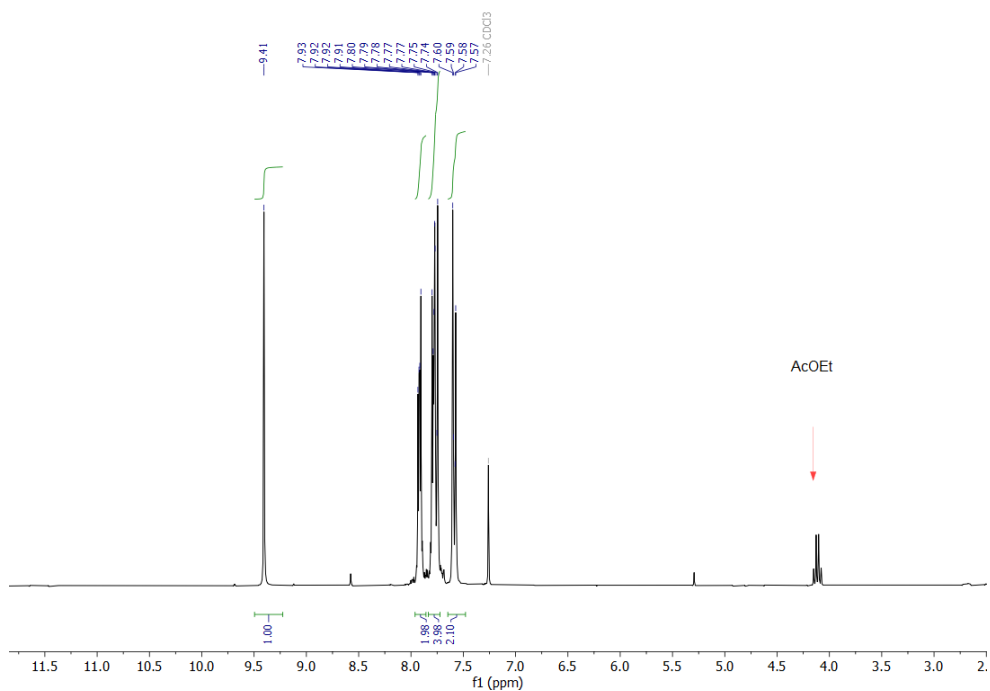


Figura 37. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 1e.

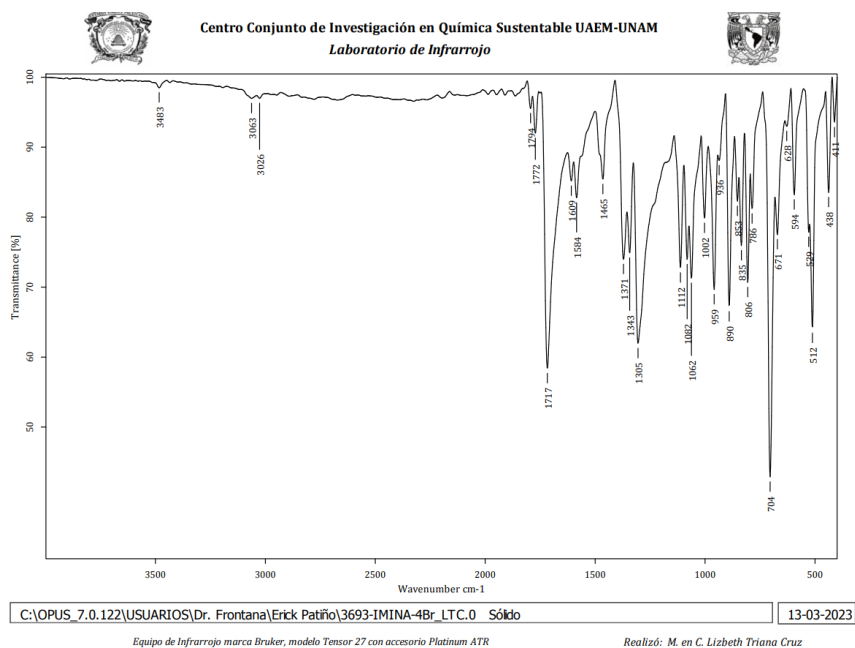


Figura 38. Espectro de IR (ATR) del compuesto 1e.

7.2.6. Compuesto 1f

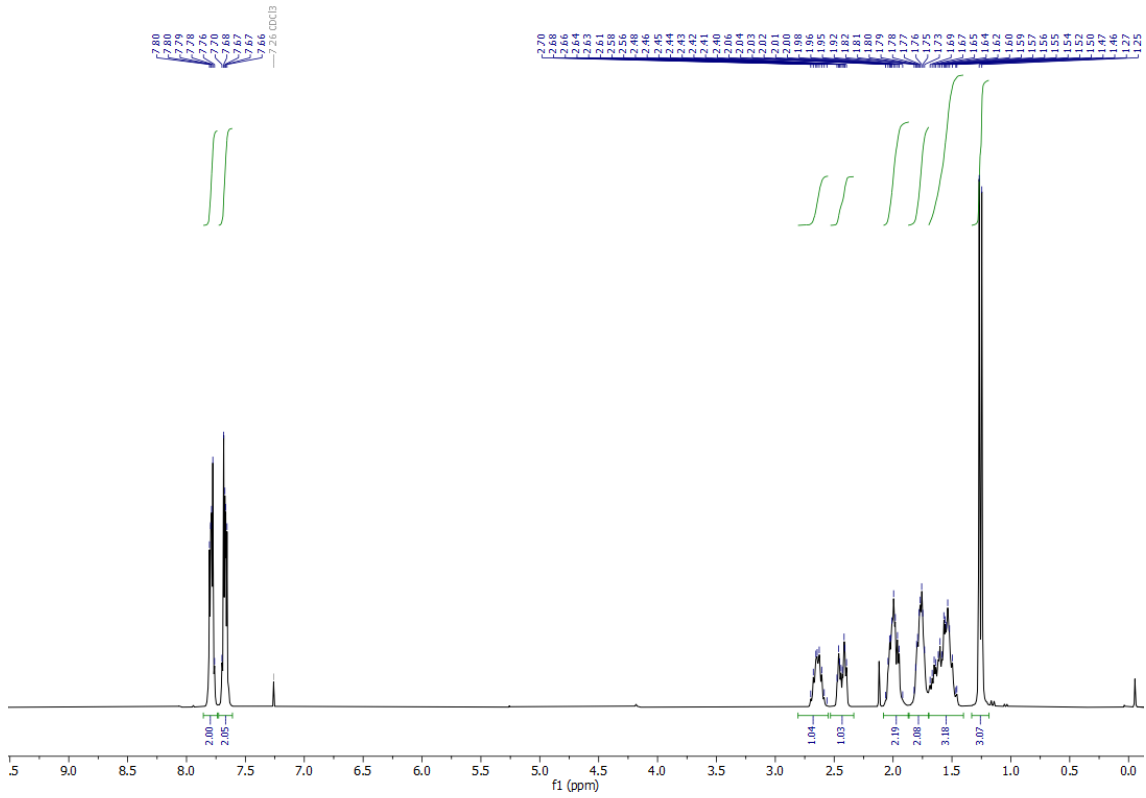


Figura 39. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 1f.

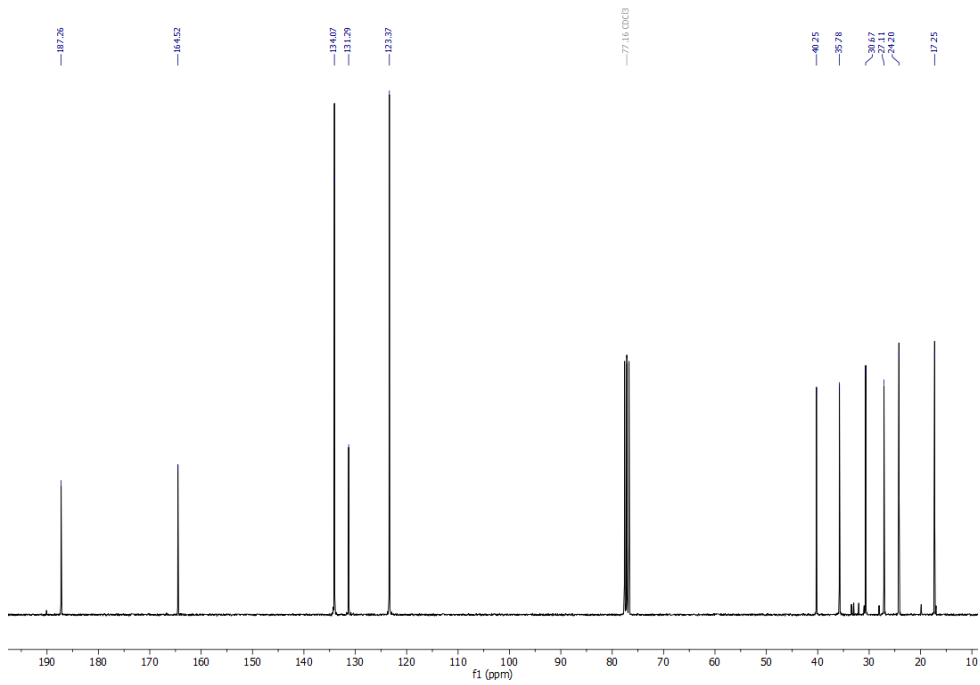


Figura 40. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 1f.

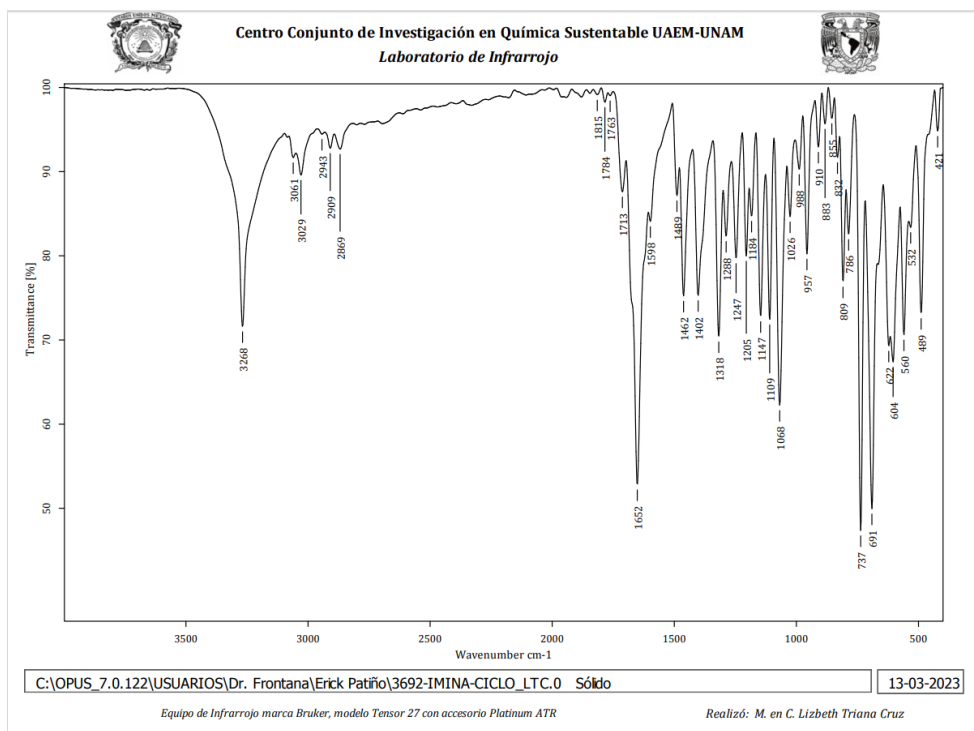


Figura 41. Espectro de IR (ATR) del compuesto **1f**.

7.2.7. Compuesto **1g**

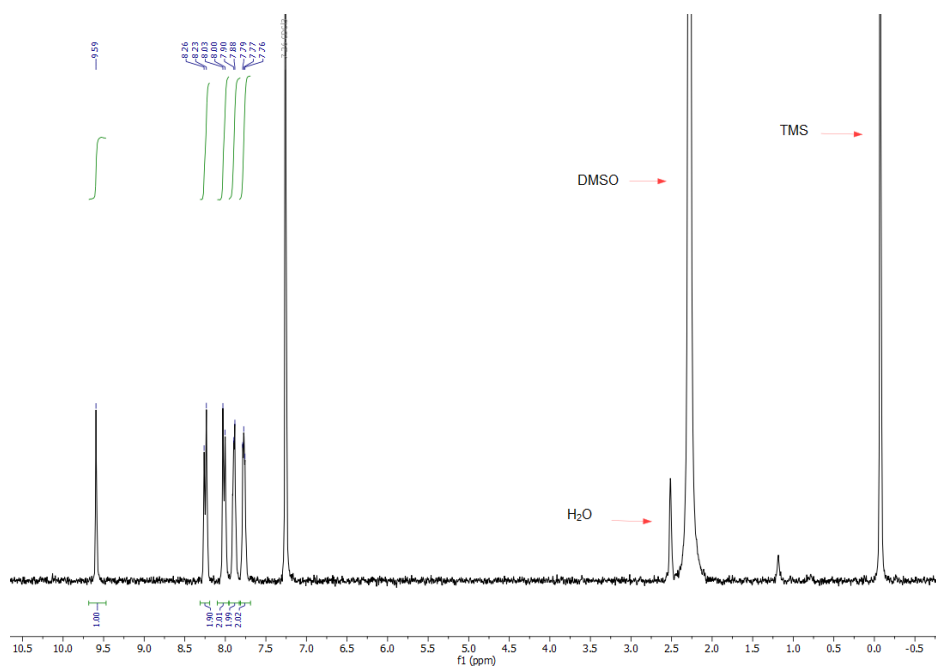


Figura 42. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **1g**.

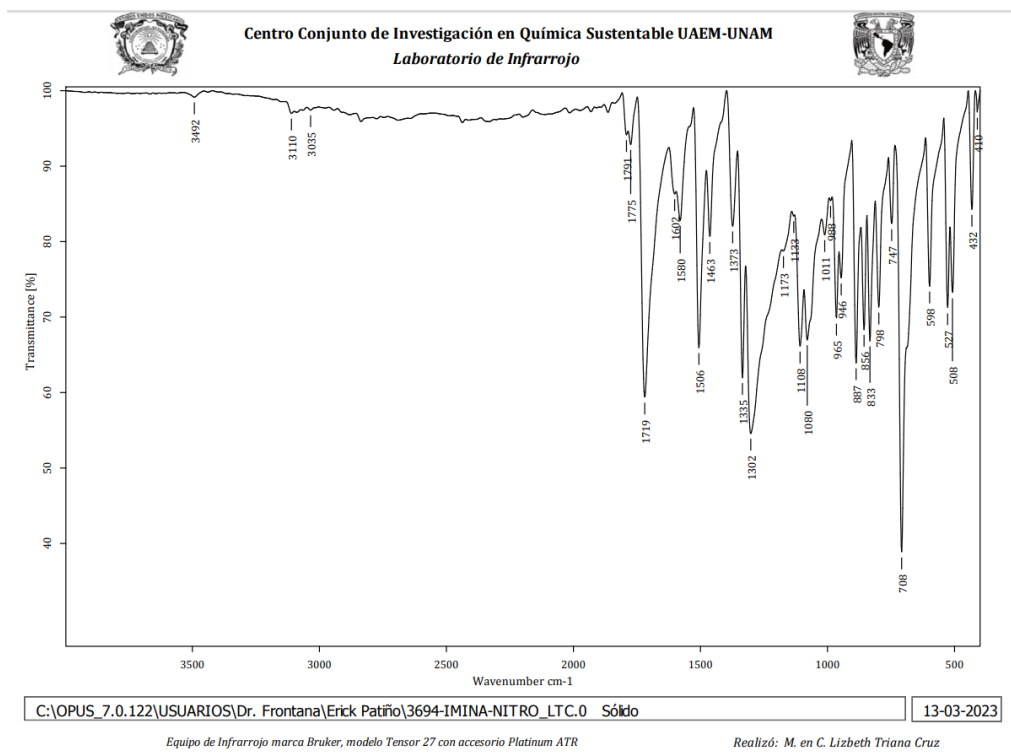


Figura 43. Espectro de IR (ATR) del compuesto **1g**.

7.2.8. Compuesto 2a

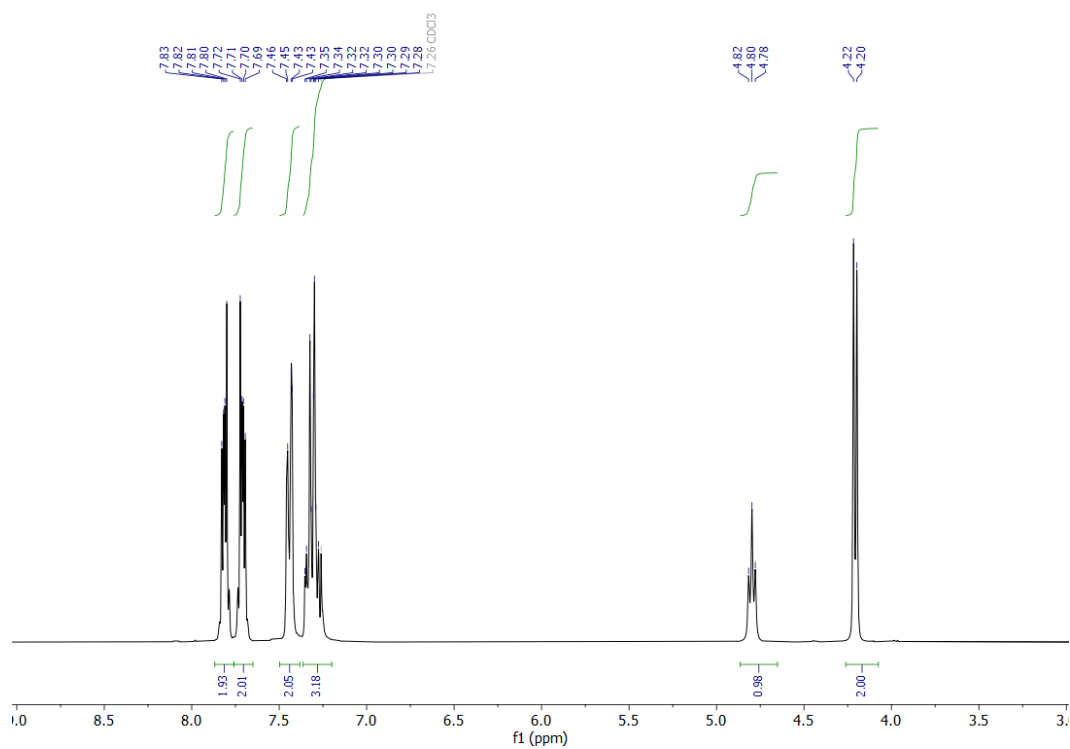


Figura 44. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **2a**.

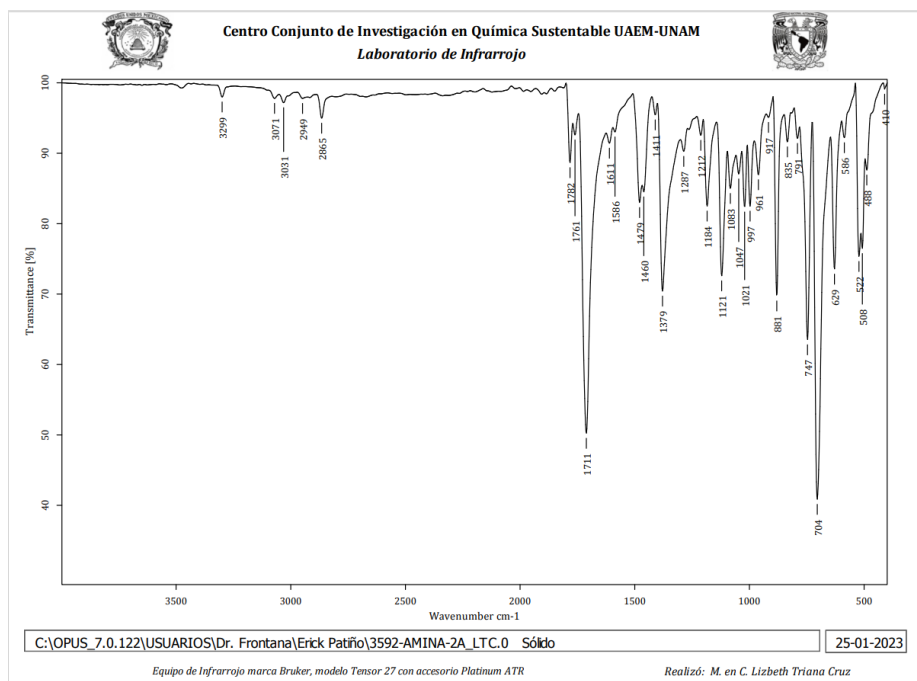


Figura 45. Espectro de IR (ATR) del compuesto **2a**.

7.2.9. Compuesto 2b

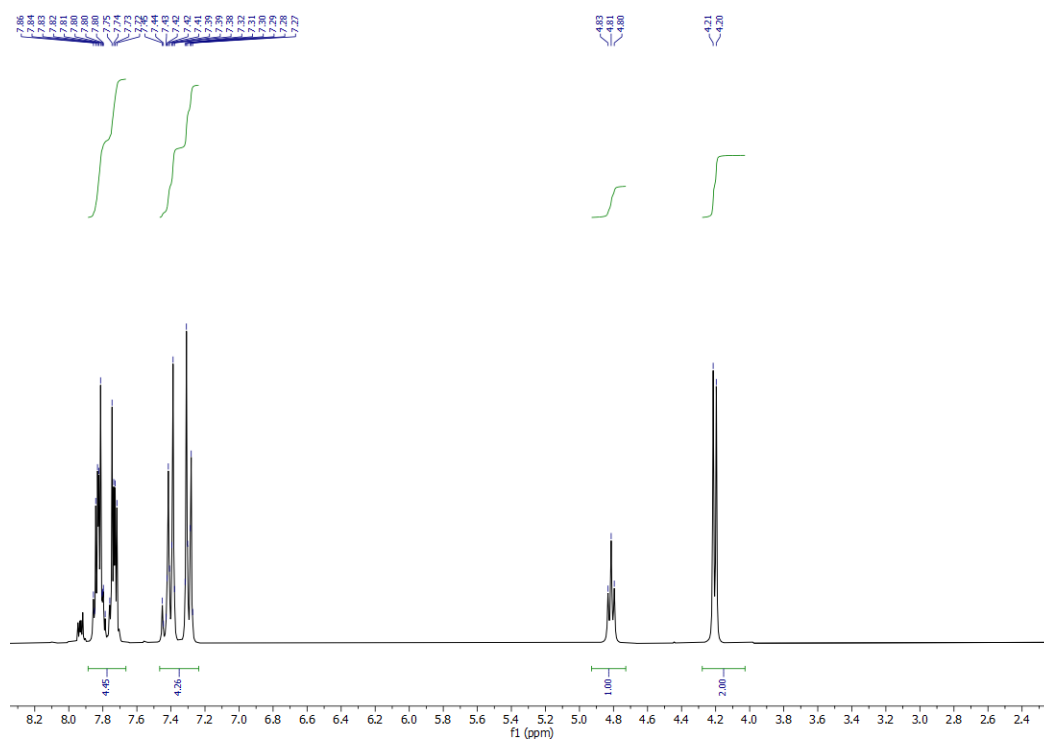


Figura 46. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **2b**.

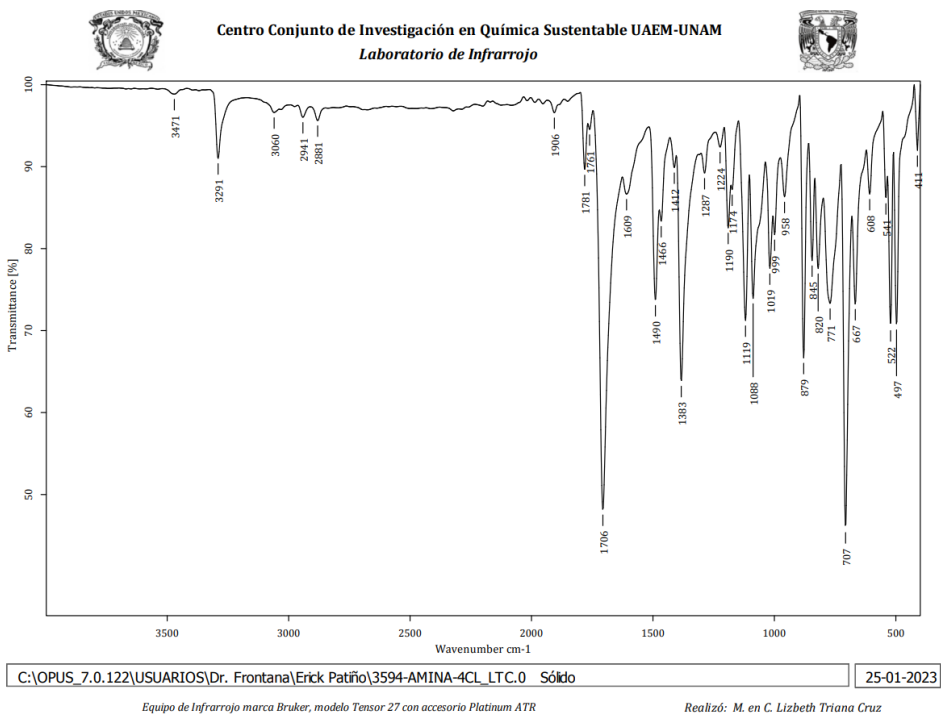


Figura 47. Espectro de IR (ATR) del compuesto **2b**.

7.2.10. Compuesto 2c

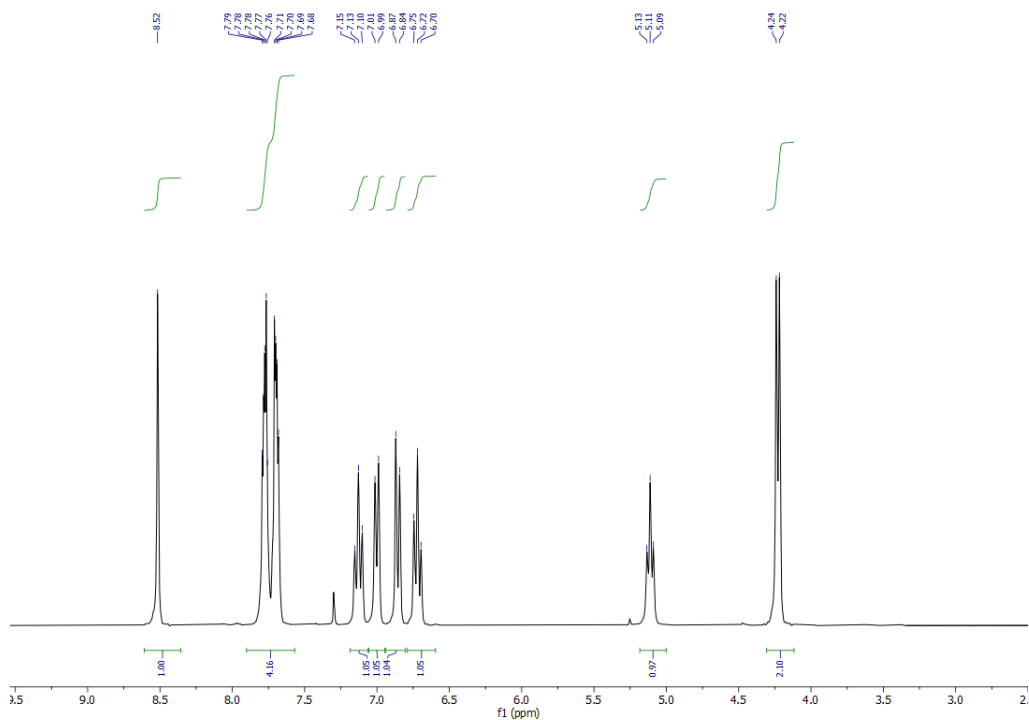


Figura 48. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **2c**.

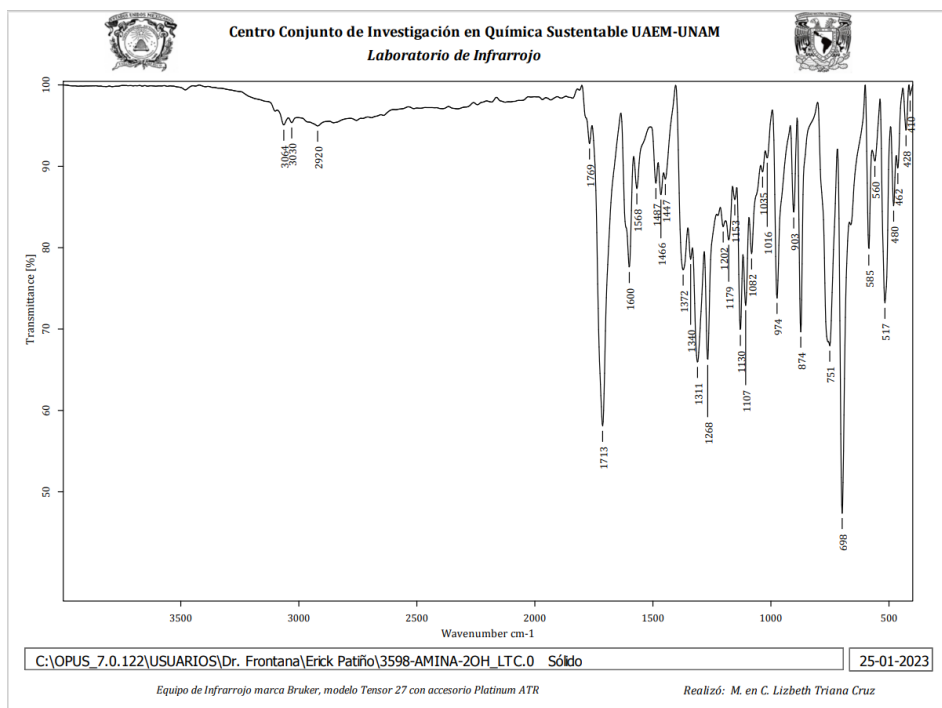


Figura 49. Espectro de IR (ATR) del compuesto **2c**.

7.2.11. Compuesto **2d**

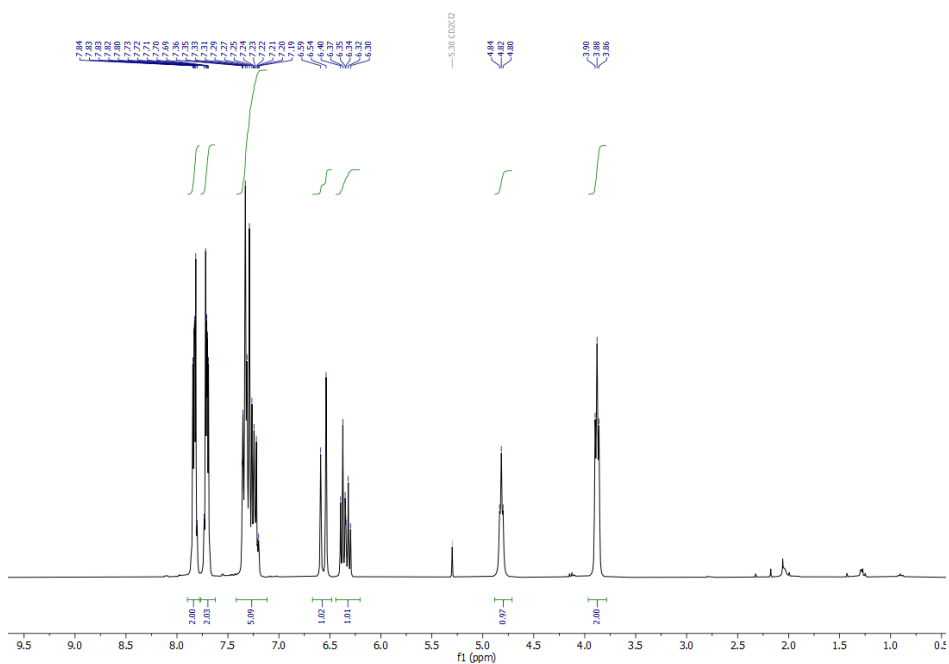


Figura 50. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **2d**.

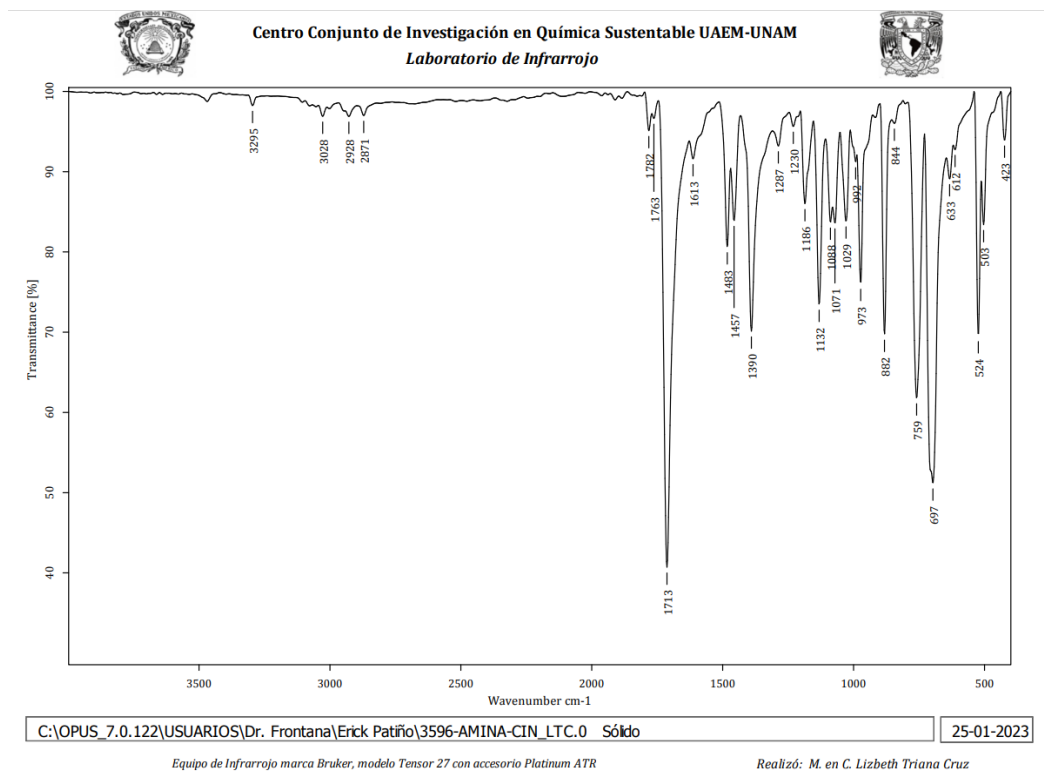


Figura 51. Espectro de IR (ATR) del compuesto **2d**.

7.3. Detalles experimentales para acumulación y detección de $2a^-$

7.3.1. Montaje de la celda, electrodos y disoluciones

En una celda dividida de “tipo H” con dos compartimientos (A y B) secada a 115°C toda la noche en la estufa, se usó el siguiente arreglo de electrodos:

Compartimiento A (ECC-LSV)

Para voltamperometría de barrido lineal (LSV): disco de carbón vítreo (electrodo de trabajo), Ag/AgNO₃ (0,001 M) TBAClO₄ 0.1M en MeCN (electrodo de referencia) y una barra de grafito (electrodo auxiliar). Para electrólisis a corriente constante o controlada (ECC): Placa de carbón vítreo (electrodo de trabajo).

Compartimiento B.

Para electrólisis a corriente constante o controlada (ECC): barra de magnesio como ánodo de sacrificio (electrodo auxiliar)

Condiciones de electrolisis a corriente controlada: se aplicaron 5.0 mA o 3.3 mA/cm² en el electrodo de trabajo utilizando un dispositivo Electrasyn 2.0 (IKA) como fuente de poder.

Condiciones de voltamperometría de barrido lineal: Los tres electrodos usados para llevar a cabo los barridos anódicos fueron conectados a un potenciostato PGSTAT30 de Metrohm y operados usando el software NOVA 2.1.

Disoluciones.

Se añadió electrolito soporte en cada compartimiento (0.1M TBAClO₄ (grado electroquímico) en 25 mL MeCN (grado HPLC)) los cuales se burbujearon vigorosamente por 10 minutos. A continuación, se realizó una pre-electrólisis a 0.7 mA/cm² por 2 minutos en atmósfera inerte de N₂ para remover impurezas del disolvente y sal orgánica, así como trazas de oxígeno. Paso seguido se añadió 1 mmol (40 mM) de material de partida **2a** al **compartimiento A** y su contenido fue burbujeadado por otros 10 minutos. Finalmente, el espacio encima de las disoluciones fue purgado en ambos compartimientos y se los mantuvo bajo atmósfera inerte por el resto del experimento.



Figura 52. Montaje experimental. Las conexiones en **verde** corresponden a los electrodos usados para ECC y las conexiones **negras** y **roja** a los electrodos usados en LSV. El catolito gana una coloración verde intensa.



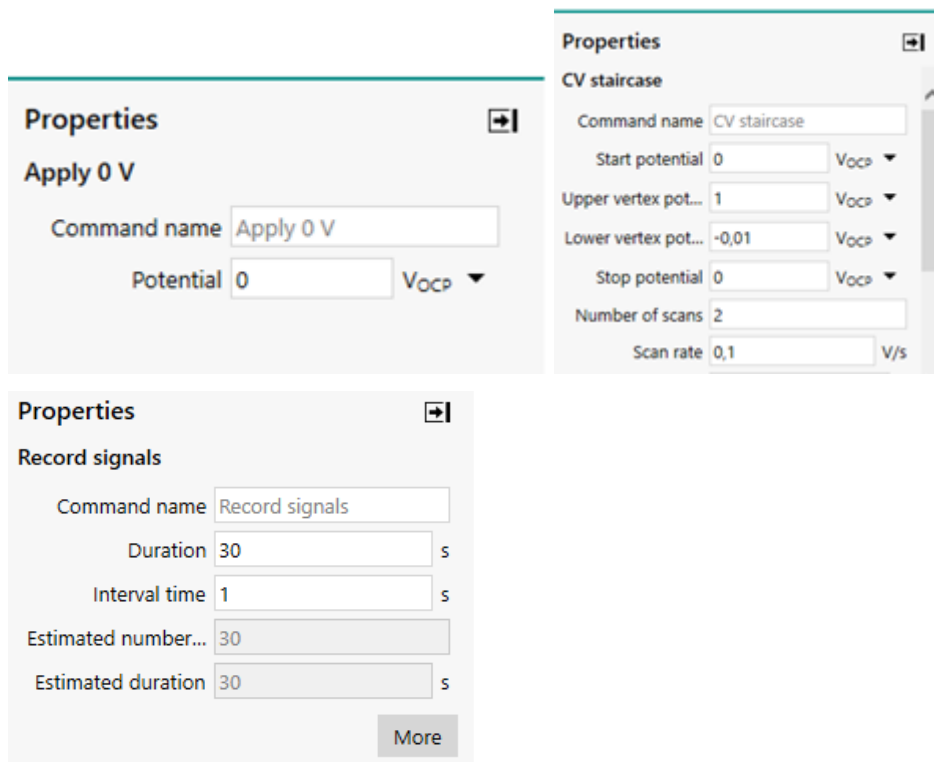
Figura 53. Acercamiento al compartimiento A, previo al experimento.

7.3.2. Operación del software

Usando NOVA 2.1 como software, se definió el siguiente procedimiento para controlar la adquisición de los barridos anódicos por medio del potenciostato (PGSTAT30).



Dentro del procedimiento mostrado arriba, las instrucciones contenían los siguientes parámetros:



Nota: a) Solo se presentan los parámetros que fueron determinantes para el experimento. Los parámetros dentro de las otras instrucciones del procedimiento no fueron alterados si no mantenidos por defecto. b) Previo a la ejecución del experimento se adquirieron un par de voltamperogramas para garantizar una conexión eléctrica apropiada y un contenido de oxígeno lo suficientemente bajo (Figura 54).

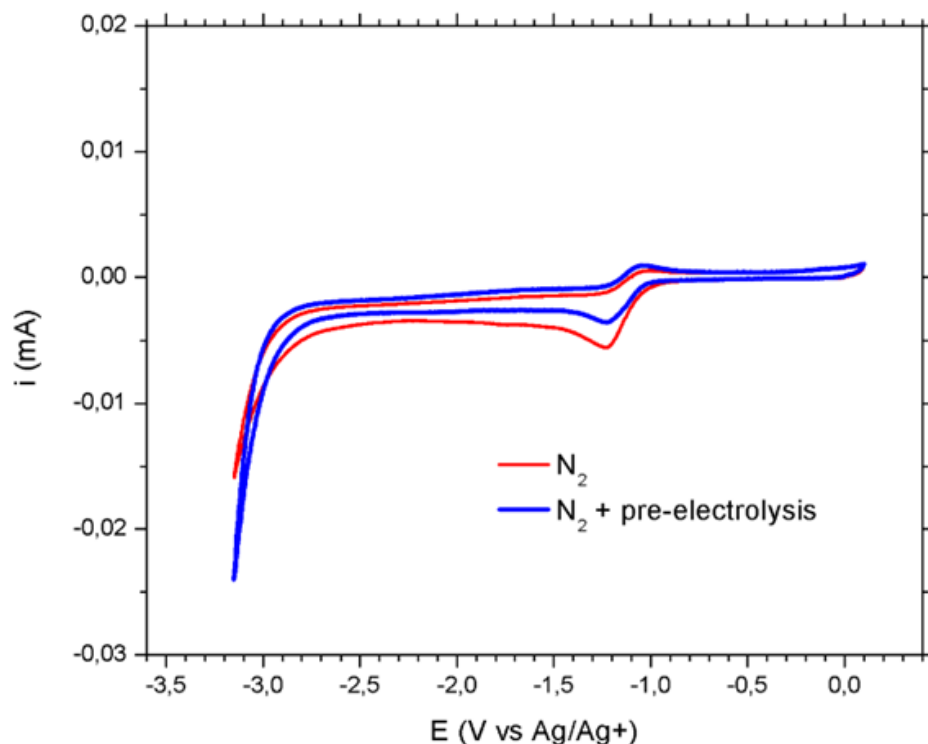


Figura 54. Corriente del blanco en ausencia de sustrato previo al inicio de la electrólisis.

7.3.3. Forma de operación por el usuario

Con el montaje experimental ensamblado (celda purgada y en atmósfera inerte, disoluciones pre-electrolizadas y conexiones eléctricas verificadas) se inició la ECC y a 0.05 F/mol (5% de completitud) la corriente fue interrumpida, la agitación apagada y el procedimiento iniciado en el software NOVA 2.1. Tras la adquisición, tanto la electrólisis como la agitación fueron reanudadas. El resto del experimento se operó de la misma forma.

7.3.4. Información adicional

Para asegurar que el barrido anódico no genera a $2\mathbf{a}^{\cdot-}$ *in-situ* se muestran los siguientes voltamperogramas a 15% de completitud en la electrólisis. En la Figura 55 se muestra que $2\mathbf{a}^{\cdot-}$ es detectado en el primer barrido ya que está correctamente homogeneizado por la agitación constante previa a la medida **vs.** segundo y tercer barrido donde $2\mathbf{a}^{\cdot-}$ tiene

una concentración limitada y ha sido consumido previamente por el primer barrido. Ni el primero ni el segundo barrido generan $2a^{\ominus}$, especie que difunde lentamente.

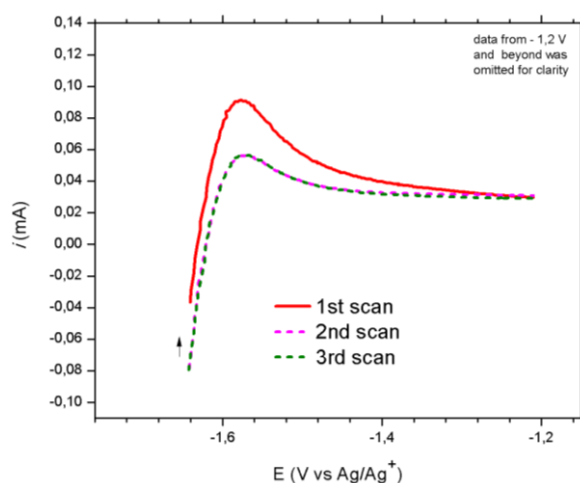


Figura 55. Primeros 3 barridos de voltamperometría hechos a 15% de completitud de la electrólisis.

Con unos pocos segundos de agitación entre barridos, la concentración de $2a^{\ominus}$ vuelve a homogeneizarse y el experimento proporciona la misma medida de corriente en el electrodo de trabajo (Figura 56).

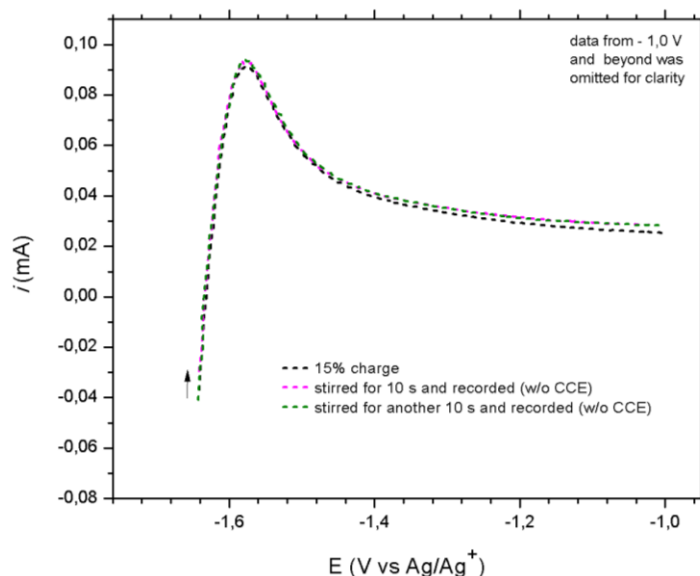


Figura 56. Barridos anódicos a 15% de completitud en la electrólisis con agitación entre barridos.

7.4. Voltamperometría cíclica de todos los compuestos sintetizados

La Figura 57 incluye los voltamperogramas a los compuestos **1b-1g** que no fueron mostrados en el cuerpo del presente trabajo.

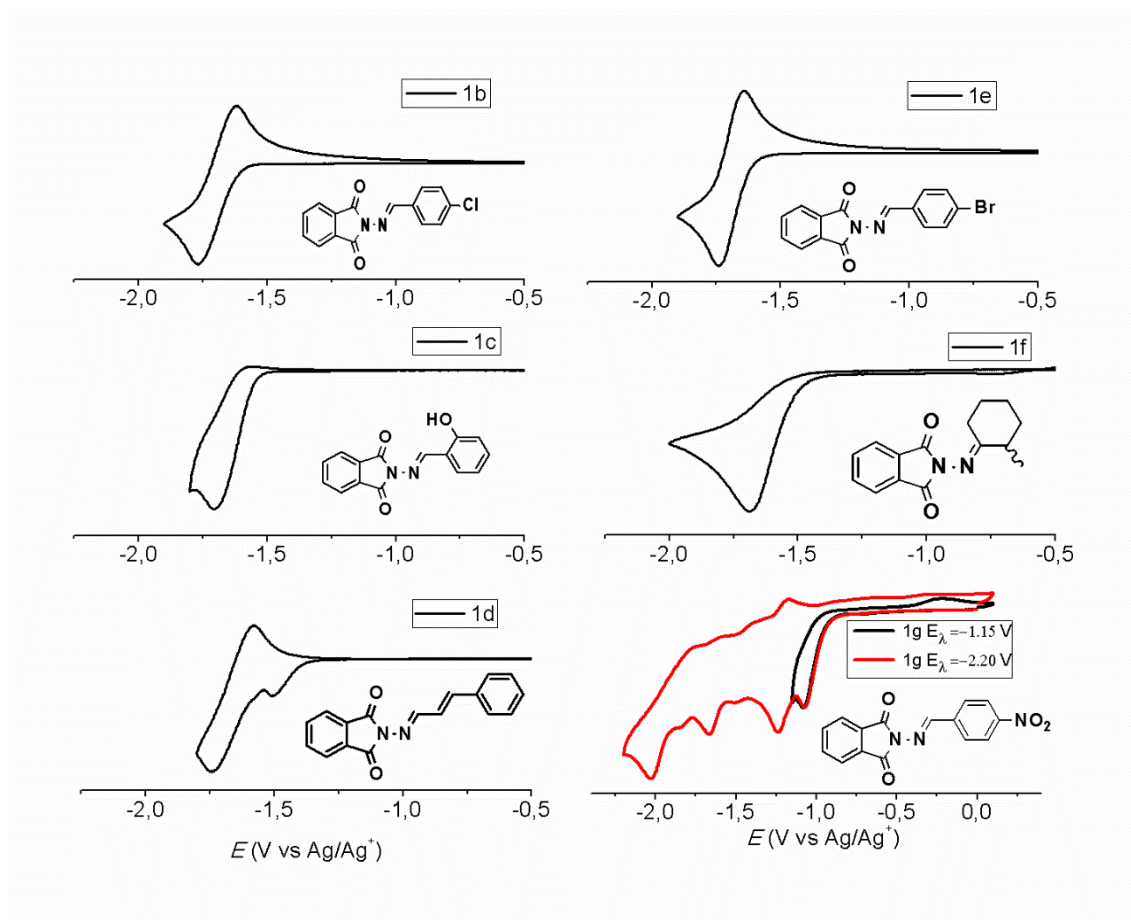


Figura 57. Voltamperogramas de los compuestos **1b-1g** en MeCN 0.1M TBAClO₄, carbón vítreo, 100 mV/s 25°C.

7.5. Espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de los compuestos 3a y 4

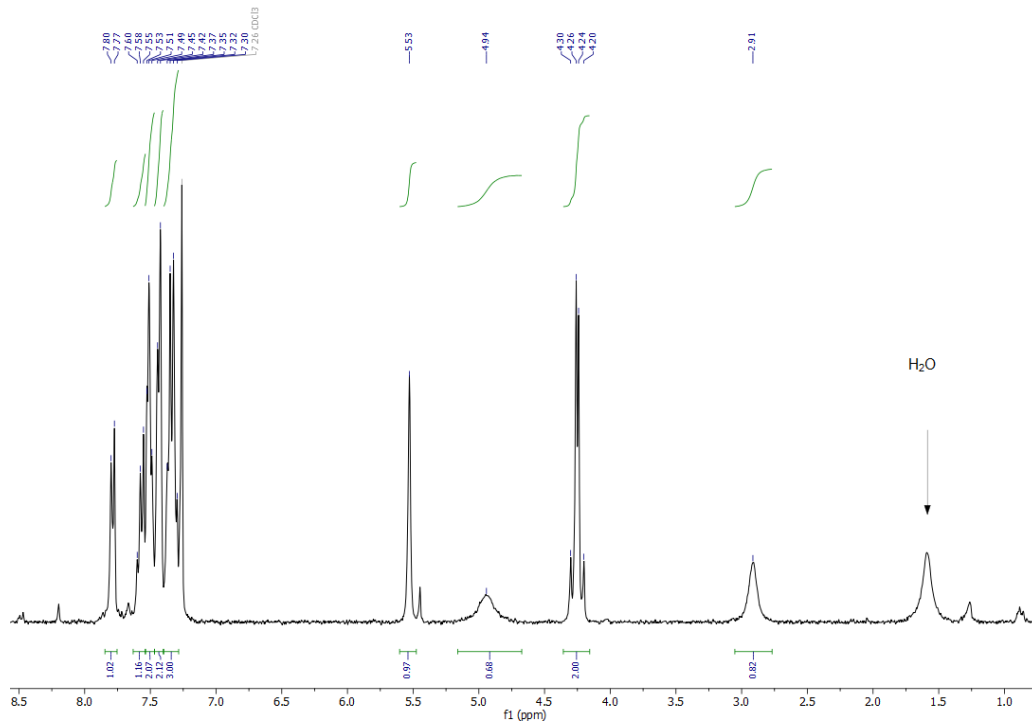


Figura 58. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 3a.

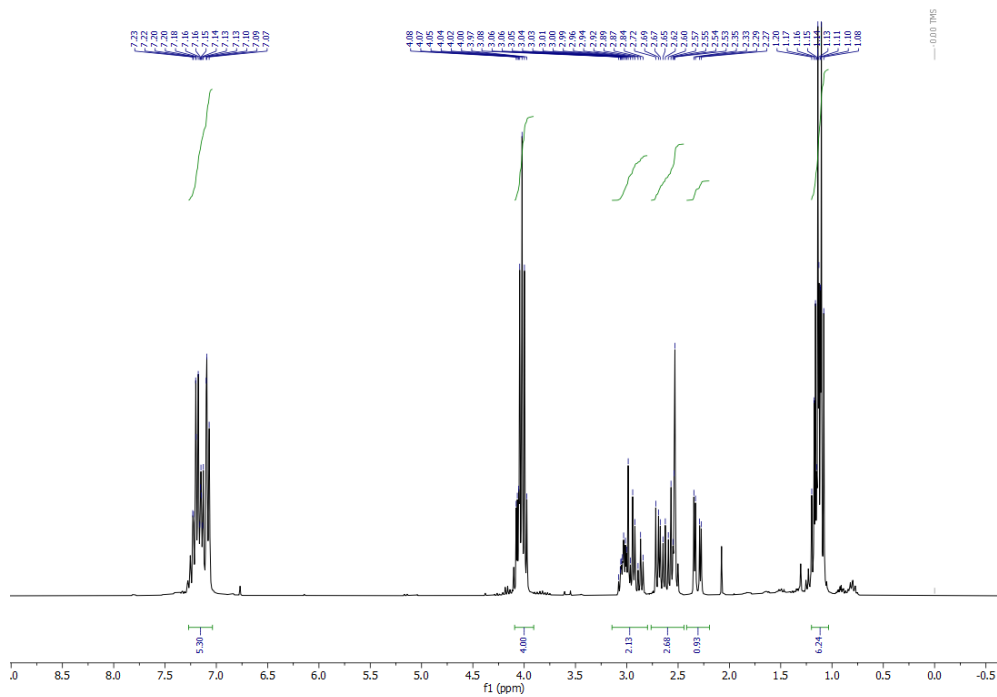


Figura 59. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 4.

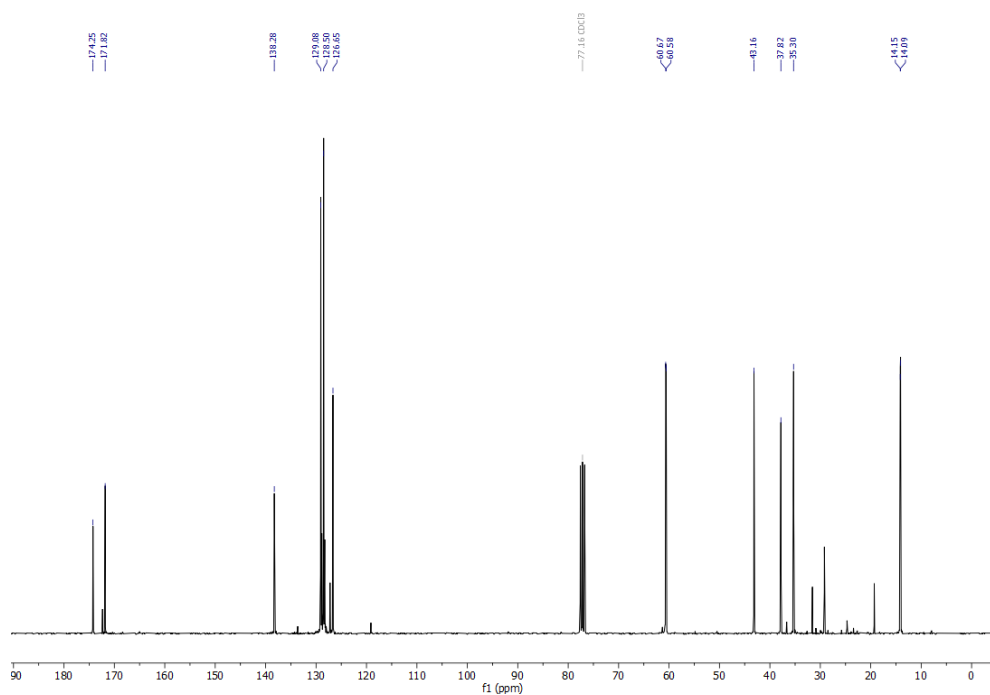


Figura 60. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **4**.

Referencias

- (1) Fuchigami, T.; Atobe, M.; Inagi, S. Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry. *Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry*. 2014. <https://doi.org/10.1002/9781118670750>.
- (2) Verschueren, R. H.; De Borggraeve, W. M. Electrochemistry and Photoredox Catalysis: A Comparative Evaluation in Organic Synthesis. *Molecules* **2019**, *24* (11), 2122. <https://doi.org/10.3390/molecules24112122>.
- (3) Bard, Allen J., Faulkner, Larry R., White, H. S. *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd, 2022.
- (4) Beil, S. B.; Pollok, D.; Waldvogel, S. R. Reproducibility in Electroorganic Synthesis—Myths and Misunderstandings. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2021**, *60* (27), 14750–14759. <https://doi.org/10.1002/anie.202014544>.
- (5) Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L. A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. *J. Chem. Educ.* **2018**, *95* (2), 197–206. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361>.
- (6) Francke, R.; Little, R. D. Redox Catalysis in Organic Electrosynthesis: Basic Principles and Recent Developments. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (8), 2492–2521. <https://doi.org/10.1039/c3cs60464k>.
- (7) Izutsu, K. Properties of Solvents and Solvent Classification. In *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, 2002; pp 1–24. <https://doi.org/10.1002/3527600655.ch1>.
- (8) Zosky, C. G. *Handbook of Electrochemistry*, 1st ed.; Elsevier: Netherlands, 2007.
- (9) Klein, M.; Waldvogel, S. R. Counter Electrode Reactions—Important Stumbling Blocks on the Way to a Working Electro-Organic Synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2022**, *202204140*, 1–17. <https://doi.org/10.1002/anie.202204140>.
- (10) Frontana-Uribe, B. A.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. Organic Electrosynthesis: A Promising Green Methodology in Organic Chemistry. *Green Chem.* **2010**, *12* (12), 2099–2119. <https://doi.org/10.1039/c0gc00382d>.
- (11) Bard, Allen J., Faulkner, Larry R., White, H. S. Electrode Reactions with Coupled Homogeneous Chemical Reactions. In *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*; John Wiley & Sons Ltd: Hoboken, New Jersey, 2022; pp 539–

598.

- (12) Costentin, C.; Drouet, S.; Robert, M.; Savéant, J. M. Turnover Numbers, Turnover Frequencies, and Overpotential in Molecular Catalysis of Electrochemical Reactions. Cyclic Voltammetry and Preparative-Scale Electrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (27), 11235–11242. <https://doi.org/10.1021/ja303560c>.
- (13) May, A. S.; Biddinger, E. J. Strategies to Control Electrochemical Hydrogenation and Hydrogenolysis of Furfural and Minimize Undesired Side Reactions. *ACS Catal.* **2020**, *10* (5), 3212–3221. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b05531>.
- (14) ChemViews. Dawn of a New Age in Synthetic Organic Electrochemistry. *ChemViews* **2017**. <https://doi.org/10.1002/chemv.201700062>.
- (15) Peters, B. K.; Rodriguez, K. X.; Reisberg, S. H.; Beil, S. B.; Hickey, D. P.; Kawamata, Y.; Collins, M.; Starr, J.; Chen, L.; Udyavara, S.; Klunder, K.; Gorey, T. J.; Anderson, S. L.; Neurock, M.; Minter, S. D.; Baran, P. S. Scalable and Safe Synthetic Organic Electroreduction Inspired by Li-Ion Battery Chemistry. *Science* (80-.). **2019**, *363* (6429), 838–845. <https://doi.org/10.1126/science.aav5606>.
- (16) Huong Le, T. X.; Bechelany, M.; Cretin, M. Carbon Felt Based-Electrodes for Energy and Environmental Applications: A Review. *Carbon N. Y.* **2017**, *122*, 564–591. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2017.06.078>.
- (17) Friedrich, J. M.; Ponce-de-León, C.; Reade, G. W.; Walsh, F. C. Reticulated Vitreous Carbon as an Electrode Material. *J. Electroanal. Chem.* **2004**, *561* (SUPPL. 1), 203–217. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2003.07.019>.
- (18) Schille, B.; Giltzau, N. O.; Francke, R. On the Use of Polyelectrolytes and Polymediators in Organic Electrosynthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (2), 422–426. <https://doi.org/10.1002/anie.201710659>.
- (19) Farnia, G.; Romanin, A.; Capobianco, G.; Torzo, F. Electrochemical Reduction Mechanism of Phthalimide and Some of Its N-Derivatives in DMF. *J. Electroanal. Chem.* **1971**, *33* (1), 31–44. [https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(71\)80206-1](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(71)80206-1).
- (20) Lasia, A. Electrochemical Reduction Mechanism of Phthalimide in DMF. *Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1974**, *52*, 229–236. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(74\)80364-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-0728(74)80364-5).

- (21) Sakurai, B. THE ELECTROLYTIC REDUCTION OF PHTHALIMIDES. PART I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1930**, 5 (6), 184–189. <https://doi.org/10.1246/bcsj.5.184>.
- (22) Sakurai, B. ELECTROLYTIC REDUCTION OF ALKYL-PHTHALIMIDES. IV. COMPLETE REDUCTION. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1932**, 7 (5), 155–157. <https://doi.org/10.1246/bcsj.7.155>.
- (23) Sakurai, B. ELECTROLYTIC REDUCTION OF PHTHALIMIDE AND ITS DERIVATIVES V. REDUCTION UNDER HIGH PRESSURE. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1955**, 11–16.
- (24) Bai, Y.; Shi, L.; Zheng, L.; Ning, S.; Che, X.; Zhang, Z.; Xiang, J. Electroselective and Controlled Reduction of Cyclic Imides to Hydroxylactams and Lactams. *Org. Lett.* **2021**, 23 (6), 2298–2302. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00430>.
- (25) Semmelhack, M. F.; Chou, C. S.; Cortes, D. A. Nitroxyl-Mediated Electrooxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (13), 4492–4494. <https://doi.org/10.1021/ja00351a070>.
- (26) Steckhan, E. Indirect Electroorganic Syntheses—A Modern Chapter of Organic Electrochemistry[New Synthetic Methods(59)]. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1986**, 25 (8), 683–701. <https://doi.org/10.1002/anie.198606831>.
- (27) Zhang, N.; Zeng, C.; Lam, C. M.; Gbur, R. K.; Little, R. D. Triarylimidazole Redox Catalysts: Electrochemical Analysis and Empirical Correlations. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (5), 2104–2110. <https://doi.org/10.1021/jo302309m>.
- (28) Koleda, O.; Broese, T.; Noetzel, J.; Roemelt, M.; Suna, E.; Francke, R. Synthesis of Benzoxazoles Using Electrochemically Generated Hypervalent Iodine. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (22), 11669–11681. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01686>.
- (29) Little, R. D. A Perspective on Organic Electrochemistry. *J. Org. Chem.* **2020**, 85 (21), 13375–13390. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01408>.
- (30) Palma, A.; Cárdenas, J.; Frontana-Urbe, B. A. Comparative Study of the N-Isobutyl-(2E,6Z)-Dodecadienamide Chemical and Electrochemical Syntheses. *Green Chem.* **2009**, 11 (2), 283–29. <https://doi.org/10.1039/b815745f>.
- (31) Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed.; Wiley: Hoboken, New Jersey, 2014.
- (32) Seebach, D.; Corey, E. J. Generation and Synthetic Applications of 2-Lithio-1,3-Dithianes. *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (2), 231–237.

- <https://doi.org/10.1021/jo00890a018>.
- (33) Richmond, H. H.; Myers, G. S.; Wright, G. F. The Reaction between Formaldehyde and Ammonia. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70* (11), 3659–3664. <https://doi.org/10.1021/ja01191a034>.
- (34) Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry - Reaction Mechanisms*, 1st ed.; Elsevier, 2002.
- (35) Garver, J. M.; Gronert, S.; Bierbaum, V. M. Experimental Validation of the α -Effect in the Gas Phase. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (35), 13894–13897. <https://doi.org/10.1021/ja205741m>.
- (36) Rademacher, P. Product Class 7: Hydrazines and Hydrazinium Salts. In *Category 5, Compounds with One Saturated Carbon Heteroatom Bond*; Enders, Schaumann, Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2009. <https://doi.org/10.1055/sos-SD-040-00813>.
- (37) Mohr, J.; Porwal, D.; Chatterjee, I.; Oestreich, M. Extending the Scope of the B(C 6F5)₃-Catalyzed C-N Bond Reduction: Hydrogenation of Oxime Ethers and Hydrazones. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21* (49), 17583–17586. <https://doi.org/10.1002/chem.201503509>.
- (38) Ilisson, M.; Mäeorg, U. Systematic Synthesis of Phthalimide-Protected Unsaturated Hydrazine Heterocycles. *Synth. Commun.* **2017**, *47* (13), 1231–1238. <https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1321127>.
- (39) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, 1st ed.; Elsevier Academic: Burlington MA., 2005; Vol. 44. <https://doi.org/10.5860/CHOICE.44-0320>.
- (40) Edition, F. *Organic Electrochemistry*, Fifth.; Hammerich, O., Speiser, B., Eds.; CRC Press, 2015. <https://doi.org/10.1201/b19122>.
- (41) Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, First.; Ellis Horwood Limited, 1984.
- (42) Smith, M. B. *Organic Synthesis*, Fourth.; Academic Press by Elsevier, 2002; Vol. 80. <https://doi.org/10.1093/jaoac/47.3.597>.
- (43) Walker, E. R. H. The Functional Group Selectivity of Complex Hydride Reducing Agents. *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5* (Figure 2), 23. <https://doi.org/10.1039/cs9760500023>.
- (44) Heo, Y. M.; Lee, H.; Shin, Y. K.; Paek, S. M. Development of an Advanced

- Synthetic Route to Macrosphelides and Its Application to the Discovery of a More Potent Macrosphelide Derivative. *Molecules* **2014**, *19* (10), 15572–15583. <https://doi.org/10.3390/molecules191015572>.
- (45) Faucher, A. M.; Brochu, C.; Landry, S. R.; Duchesne, I.; Hantos, S.; Roy, A.; Myles, A.; Legault, C. Chelation-Controlled Reduction of α - and β -Oxygenated Ketones with Lithium Tri-*n*-Butylborohydride. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (46), 8425–8428. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01883-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01883-8).
- (46) Gennaro, A.; Isse, A. A.; Mussini, P. R. Activation Of The Carbon-Halogen Bond. In *Organic Electrochemistry*; Hammerich, O., Speiser, B., Eds.; Taylor & Francis Group, LLC: Boca Raton, FL, 2015; pp 917–940.
- (47) Peters, D. G. Aliphatic And Aromatic Halides: Conversions. In *Organic Electrochemistry*; Hammerich, O., Bernd, S., Eds.; Taylor & Francis Group, LLC: Boca Raton, FL, 2015; pp 941–980.
- (48) Isse, A. A.; Gennaro, A. Electrochemical Reduction of Benzyl Bromide in the Presence of Carbon Dioxide. *Indian J. Chem. - Sect. A Inorganic, Phys. Theor. Anal. Chem.* **2003**, *42* (4), 751–757.
- (49) Liu, J.; Li, B. Facile Synthesis of Bibenzyl by Reductive Homocoupling of Benzyl Halides in Aqueous Media. *Synth. Commun.* **2007**, *37* (19), 3273–3278. <https://doi.org/10.1080/00397910701483340>.
- (50) Chung, C.-Y.; Tseng, C.-C.; Li, S.-M.; Tsai, S.-E.; Lin, H.-Y.; Wong, F. F. Structural Identification between Phthalazine-1,4-Diones and N-Aminophthalimides via Vilsmeier Reaction: Nitrogen Cyclization and Tautomerization Study. *Molecules* **2021**, *26* (10), 2907. <https://doi.org/10.3390/molecules26102907>.
- (51) Jones, D. W. Preparation and Reactions of Cis-1,4-Diphthaloyltetra-Az-2-Ene. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, *40* (10), 1150. <https://doi.org/10.1039/p19760001150>.
- (52) Siu, T.; Yudin, A. K. Practical Olefin Aziridination with a Broad Substrate Scope. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (4), 530–531. <https://doi.org/10.1021/ja0172215>.
- (53) Siu, T.; Yudin, A. K. Electrochemical Imination of Sulfoxides Using N-Aminophthalimide. *Org. Lett.* **2002**, *4* (11), 1839–1842. <https://doi.org/10.1021/ol0257530>.

- (54) Information, N. C. for B. *PubChem Compound Summary for CID 6269, p-Toluenesulfonamide*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/P-Toluenesulfonamide#section=Dissociation-Constants>.
- (55) Information, N. C. for B. *PubChem Compound Summary for CID 176, Acetic Acid*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/176#section=Dissociation-Constants>.
- (56) Baizer, M. M.; Chruma, J. L. Electrolytic Reductive Coupling. XXI. Reduction of Organic Halides in the Presence of Electrophiles. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (12), 1951–1960. <https://doi.org/10.1021/jo00977a020>.
- (57) Syroeshkin, M. A.; Krylov, I. B.; Hughes, A. M.; Alabugin, I. V.; Nasybullina, D. V.; Sharipov, M. Y.; Gulyai, V. P.; Terent'ev, A. O. Electrochemical Behavior of N -Oxyphthalimides: Cascades Initiating Self-Sustaining Catalytic Reductive N — O Bond Cleavage. *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, *30* (9), e3744. <https://doi.org/10.1002/poc.3744>.
- (58) Fry, A. J.; Reed, R. G. Electrochemical Reduction of Imines in Dimethylformamide. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (23), 6448–6451. <https://doi.org/10.1021/ja01051a045>.
- (59) Kovacic, P.; Kassel, M. A.; Csstonguay, A.; Kem, W. R.; Feinberg, B. A. Reduction Potentials of Imine-Substituted, Biologically Active Pyridines: Possible Relation to Activity. *Free Radic. Res.* **1990**, *10* (3), 185–192. <https://doi.org/10.3109/10715769009149887>.
- (60) Hirayama, M. Electron Spin Resonance of Anion Radicals of N -Alkyl Phthalimides and Aromatic Acid Anhydrides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40* (7), 1557–1562. <https://doi.org/10.1246/bcsj.40.1557>.
- (61) Ryan, M. D.; Evans, D. H. Effect of Sodium Ions on the Electrochemical Reduction of Diethyl Fumarate in Dimethylsulfoxide and Acetonitrile. *J. Electrochem. Soc.* **1974**, *121* (7), 881. <https://doi.org/10.1149/1.2401943>.
- (62) Ueda, M.; Kondoh, E.; Ito, Y.; Shono, H.; Kakiuchi, M.; Ichii, Y.; Kimura, T.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. Benzyl Radical Addition Reaction through the Homolytic Cleavage of a Benzylic C–H Bond. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (7), 2062. <https://doi.org/10.1039/c0ob01148g>.
- (63) Corbin, N.; Yang, D. T.; Lazouski, N.; Steinberg, K.; Manthiram, K. Suppressing Carboxylate Nucleophilicity with Inorganic Salts Enables Selective

- Electrocarboxylation without Sacrificial Anodes. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (37), 12365–12376. <https://doi.org/10.1039/d1sc02413b>.
- (64) Costentin, C.; Savéant, J. M. Concepts and Tools for Mechanism and Selectivity Analysis in Synthetic Organic Electrochemistry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2019**, *166* (23), 11147–11152. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904439116>.
- (65) Book, C. *3-Phenylpropionitrile (645-59-0) 1H-NMR*. https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_645-59-0_1HNMR.htm.