



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE *N*-ALCOXIFTALIMIDAS Y SU APLICACIÓN A LA
ELECTROSÍNTESIS ORGÁNICA

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. DIEGO FRANCISCO CHICAS BAÑOS

DR. BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE
INSTITUTO DE QUÍMICA SEDE CCIQS

CIUDAD UNIVERSITARIA, MARZO DE 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE *N*-ALCOXIFTALIMIDAS Y SU
APLICACIÓN A LA ELECTROSÍNTESIS ORGÁNICA**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. DIEGO FRANCISCO CHICAS BAÑOS

**DR. BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE
INSTITUTO DE QUÍMICA SEDE CCIQS**



Ciudad de México, Marzo de 2024....

Agradecimientos.

A México y su gente, por abrirme sus brazos y tratarme como uno más.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme formar parte de su comunidad, y darme el privilegio de ser egresado de tan honorable Casa de Estudios.

Al CONAHCyT que por brindarme el apoyo de la Beca de Doctorado (CVU: 1077008), haciendo posible realizar este posgrado.

Al personal del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM, por su trabajo, apoyo y orientación.

A los técnicos M.C N Zavala-Segovia, Dra. M. García-González y al Dr. U. Hernández-Balderas, por el apoyo técnico brindado para realizar esta investigación.

Al Dr. Bernardo Frontana, de quién aprendí química, disciplina, sacrificio, pero sobre todo, de *La Vida*.

Al Dr. Felipe González y al Dr. Fernando Sartillo, por sus grandes aportes en el presente trabajo.

A mis amigos y compañeros del Laboratorio de Electroquímica y Electrosíntesis: Aram García, Edgar Colindres, Mariely López, David Bassoco, Manuel Ríos, Cynthia Anrango, Danery Díaz, Fernanda Cifuentes, Álvaro Terán, Alejandra Pérez, Auri Arriaga, por compartir su tiempo, su conocimiento en química, sus risas.

A Stalin Ochoa, Erick Patiño, Jessica Sotelo, Paola Flores y Francisco Bravo por su grandiosa amistad, que hizo llevadero y divertido el día a día de mí estancia en Lab.

A Julio Ibañez por toda tu paciencia y enseñanzas sobre química y la vida. Compartir trabajo contigo, fue de las mejores experiencias en el CCIQS.

A Manuel Ramos, Jorge Velásquez y Alma Aguilar por ser mi familia en México.

A Ulrich Briones y Alí Marines, por amistad y siempre estar ahí.

A mi Esposa, Alma Aguilar, por tu paciencia, apoyo y amor. Vos haces toda mi vida más fácil. Estar juntos, siempre fue mi mayor motivación.

A mis padres y hermanos, por siempre darme inspiración para lograr todas mis metas.

A Francisco Chicas, Luis Parada, Nerys Funes, Milagro Salinas, Roger Arias, Francisco Alarcón, Juan Rosa Quintanilla, William Anzora, y otros compañeros, miembros del CSU y funcionarios y autoridades universitarias que me permitieron realizar este posgrado a pesar de los obstáculos.

A los profesores Dr. Alfredo Vázquez, Dr. Alejandro Cordero, Dr. Erick Cuevas, Dr. Luis Polindara y Dr. Arturo García, por sus observaciones y correcciones que mejoraron el presente trabajo.

Dedicatoria

A mi Esposa, Alma, y mi hermosa Familia: Francisco, Miriam, Sofía y Pablo.

Diego Francisco Chicas Baños

PRODUCTOS DE ESTA INVESTIGACIÓN

Parte de este trabajo fue presentado en los siguientes Congresos y Simposio:

- Simposio: XII Simposio Interno CCIQS UAEM-UNAM 2021, como conferencista con la conferencia titulada: "Reactividad electroquímica de la N-Alcoxiftalimidias", Estado de México, México, Enero 2021
- Congreso: 241st ECS Meeting, Participación con Presentación Oral "Electrochemical Reactivity of N-Alkoxyphthalimides, Towards O Radicals Electrogenation and Use in Electrosynthesis (157472), Vancouver, Canada, Junio 2022.
- Congreso: XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Electroquímica y 15th Meeting of the Mexican Section of the Electrochemical Society, con presentación Oral, "Reducción de N-alcoxiftalimidias provenientes de alcoholes de bencílicos para obtener productos carbonílicos. Estudio del mecanismo", Puebla, México, Octubre 2022.
- Congreso: XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Electroquímica y 16th Meeting of the Mexican Section of the Electrochemical Society, con presentación Oral, "Reducción electroquímica de N-alcoxiftalimidias y su uso en la funcionalización remota de enlaces C(sp³)-H", Sinaloa, México, Octubre 2023.

Los resultados de este trabajo han sido publicados en el siguiente trabajo:

- Access to carbonyl compounds via the electroreduction of N-benzyloxyphthalimides: Mechanism confirmation and preparative applications. Heliyon. 2024, 10, e23808. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23808>.

Parte de este trabajo ha sido enviado para su publicación, y está en etapa de revisión.

- "Highly Efficient Electrogenation of Oxygen Centered Radicals from N-Alkoxyphthalimides Employing Rapid Alternating Polarity (RAP) Electrolysis. Transferring the Photoredox Catalytic Conditions to Organic Electrosynthesis. Current Research in Green and Sustainable Chemistry. Número de Manuscrito: CRGSC-D-23-00107.

Otros trabajos publicados durante el desarrollo del Doctorado.

- Electrochemical Generation and Use in Organic Synthesis of C-, O-, and N-Centered Radicals. Chem. Rec. 2021, 21, 1–37. <https://doi.org/10.1002/tcr.202100056>.
- Electrosíntesis orgánica. Uniendo a la electroquímica con la síntesis orgánica. Quimiofilia, 2021, Orgánica (23).

ABREVIACIONES

Abreviación	Significado	Abreviación	Significado
AIBN	azobisisobutironitrilo	NAFI	<i>N</i> -alcoxiftalimida
DCM	Diclorometano	NBOFI	<i>N</i> -benciloxiftalimida
DEAD	Diazocarboxilato de dietilo	NHFI	<i>N</i> -hidroxiftalimida
DIAD	Diazodicarboxilato de diisopropilo	Nu⁻	Nucleófilo
DIPEA	Diisopropiletilamina	Phth	Ftalimida
DMSO	Dimetil sulfóxido	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
E⁺	Electrófilo	SET	Transferencia de un sólo electrón
HAT	Transferencia de átomo de Hidrógeno	SOMO	Orbital molecular ocupado por un solo electrón
HE	Éster de Hantzsch	THF	Tetrahidrofurano
HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía	TFF	Trifenilfosfina
LED	Diodo emisor de luz	VC	Voltamperometría Cíclica
LUMO	Orbital desocupado de más baja energía	CCF	Cromatografía de capa Fina
GC	Cromatografía de Gases	FID	Detector de ionización de flama
TEMPO	Radical (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxilo	rAP	Alternancia rápida de la polaridad

INDICE DE CONTENIDO

PRODUCTOS DE ESTA INVESTIGACIÓN.....	3
ABREVIACIONES	7
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	5
1. MARCO TEÓRICO.....	6
1.1. Fundamentos de la Electroquímica	6
1.1.1. La celda electroquímica	8
1.1.2. Voltamperometría cíclica.....	8
1.2. La electrosíntesis orgánica.....	11
1.3. Principios básicos de electrosíntesis orgánica	12
1.4. Electrólisis apareada	16
1.5. Electrólisis empleando Alternancia de Polaridad.....	17
1.6. Electrocatálisis y catálisis electroquímica.....	19
1.7. Electrosíntesis orgánica y la Química Verde	24
1.8. Generalidades de los Radicales Libres.	27
1.8.1. Generalidades y Clasificación de los Radicales Libres	27
1.8.2. Reactividad elemental de los radicales libres.....	28
1.8.3. Radicales centrados en oxígeno.	30
1.9. Catálisis Fotoredox para la generación de radicales libres	31
1.10. Funcionalización Remota de Enlaces C-H vía transferencia de átomo de hidrógeno.....	33
2. ANTECEDENTES	36
2.1. Uso de <i>N</i> -alcoxiftalimidas en la generación de radicales libres.....	36
2.2. Aplicación de las reacciones radicalarias de <i>N</i> -alcoxiftalimidas en obtención productos naturales.	44
2.3. Activación electroquímica de las <i>N</i> -benciloxiftalimida: Síntesis de productos carbonílicos.....	45
2.4. Comportamiento electroquímico de las <i>N</i> -aminobencilftalimidas.	48

CAPÍTULO II: ESTUDIO ELECTROQUÍMICO DE *N*-BENCILOXIFTALIMIDAS. ESTUDIO DEL MECANISMO Y ELECTROSÍNTESIS PREPARATIVA DE PRODUCTOS CARBONÍLICOS.....50

1. JUSTIFICACIÓN	51
2. HIPÓTESIS	52
3. OBJETIVOS	53
3.1. Objetivo general.	53
3.2. Objetivos particulares.	53
4. PARTE EXPERIMENTAL Y METODOLOGÍA.....	54
4.1. Estudio del mecanismo de la reacción de obtención de productos carbonílicos, a partir de <i>N</i> -benciloxiftalimidas	54
4.1.1. Consideraciones generales.	54
4.1.2. Síntesis de sustratos modelo para estudio del mecanismo.....	54
4.1.3. Experimentos electroanalíticos para confirmar el mecanismo.	55
4.1.4. Simulación de los voltamogramas experimentales.....	55
4.2. Síntesis de compuestos carbonílicos a partir de <i>N</i> -benciloxiftalimidas que poseen grupos oxidables.	56
4.2.1. Síntesis de <i>N</i> -benciloxiftalimidas para evaluar el alcance de la reacción de obtención de productos carbonílicos	56
4.2.2. Experimentos de electrosíntesis a escala preparativa	61
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	63
5.1 Estudio del mecanismo de la reacción de obtención de productos carbonílicos, a partir de <i>N</i> -benciloxiftalimidas	63
5.1.1 Síntesis de sustratos modelo para estudio del mecanismo.....	63
5.1.2 Estudios mecanísticos y simulaciones de CV.	63
5.2 Síntesis de compuestos carbonílicos a partir de la reducción catódica <i>N</i> -benciloxiftalimidas que poseen grupos oxidables.	73
6. CONCLUSIONES.....	83
7. PERSPECTIVAS	84

CAPÍTULO II: GENERACIÓN DE RADICALES LIBRES CENTRADOS EN OXÍGENO Y SU APLICACIÓN EN LA FUNCIONALIZACIÓN REMOTA DE ENLACES C(*sp*³)-H85

1. JUSTIFICACIÓN	87
2. HIPÓTESIS	88
3. OBJETIVOS	89
3.1 Objetivo general.	89

3.2	Objetivos particulares.....	89
4.	PARTE EXPERIMENTAL Y METODOLOGÍA.....	90
4.1.	Consideraciones Generales.....	90
4.2.	Establecimiento de condiciones para la generación de radicales centrados en oxígeno a partir de 1a.....	90
4.3.	Síntesis de sustratos y aceptor radicalario para estudiar la formación del radical centrado en oxígeno.	91
4.4.	Experimentos preliminares de voltamperometría cíclica.	99
4.5.	Experimentos de Electrosíntesis a Escala Preparativa.....	99
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	100
5.1	Generación de radicales libres centrados en oxígeno y su aplicación en la funcionalización remota de enlaces C(sp ³)-H.....	100
5.1.1	Establecimiento de condiciones para la generación de radicales centrados en oxígeno a partir de NBOFI 1a.....	100
5.1.2	Resultados de la síntesis de <i>N</i> -alcoxifalimidias para establecer las condiciones para la funcionalización remota.	105
5.1.3	Estudios de voltamperometría cíclica de 2-(2-(benciloxi)etoxi)isoindolin-1,3-diona (10a), 2-((fenilsulfonil)metil)acrilato de etilo (O1):.....	105
6.	CONCLUSIONES.....	109
7.	PERSPECTIVAS.....	110
8.	ANEXOS.....	125
8.1	ESPECTROS DE RMN.....	125
8.2	ESPECTROS DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN.....	174
8.3	PUBLICACIONES.....	174

RESUMEN

El presente trabajo doctoral se abordan los resultados del estudio de la reducción electroquímica de las *N*-alcoxiftalimidias y *N*-benciloxiftalimidias, así como sus aplicaciones en la electrosíntesis orgánica. La estructura del escrito consta de tres capítulos: en el primer capítulo se abordan los fundamentos y antecedentes que se consideran necesarios para desarrollar la investigación. El segundo capítulo presenta la metodología y resultados obtenidos del estudio de la reducción electroquímica de las *N*-benciloxiftalimidias, que da lugar compuestos carbonílicos, explorando su mecanismo mediante el uso de voltamperometría cíclica experimental y simulada, así como su aplicación en la síntesis de compuestos carbonílicos que poseen otros grupos oxidables, en condiciones químicas convencionales. Finalmente, el tercer capítulo aborda la generación de radicales centrados en oxígeno, a partir de la activación catódica de las *N*-alcoxiftalimidias, que, en sustratos de partida adecuados, se demostró que experimentan una transferencia de átomo de hidrógeno 1,5, estableciendo así, una metodología para la activación remota de enlaces C(*sp*³)-H.

ABSTRACT

This doctoral work addresses the results of the study on the electrochemical reduction of *N*-alkoxyphthalimides and *N*-benzyloxyphthalimides, as well as their applications in organic electrosynthesis. The structure of the document consists of three chapters: the first chapter covers the fundamentals and background considered necessary to develop the research. The second chapter presents the methodology and results obtained from the study of the electrochemical reduction of *N*-benzyloxyphthalimides, leading to the formation of carbonyl compounds. The mechanism is explored using experimental and simulated cyclic voltammetry, along with its application in the synthesis of carbonyl compounds containing other oxidizable groups under conventional chemical conditions. Finally, the third chapter addresses the generation of oxygen-centered radicals through the cathodic activation of *N*-alkoxyphthalimides, which, in suitable starting substrates, was demonstrated to undergo a 1,5 hydrogen atom transfer, thus establishing a methodology for remote activation of C(sp^3)-H bonds.

INTRODUCCIÓN

Desde la publicación de Kim sobre la generación de radicales centrados en O y C a partir de *N*-alcoxiftalimidias (NAFIs) utilizando reactivos de organoestaño se han reportado varias estrategias sintéticas notables.[1] Por ejemplo, Sammis publicó la versatilidad de los radicales alcoxi en la adición de radicales intramoleculares a olefinas.[2–5] Además, otros grupos han informado sobre el uso de radicales alcoxilo producidos en condiciones de catálisis fotoredox en la síntesis total de productos naturales o en la síntesis de compuestos.[6–10] Sin embargo, la reactividad de las *N*-benciloxiftalimidias (NBOFI) parece ser bastante diferente. El grupo de Sammis estudió el comportamiento de esta familia de sustratos mediante una reacción de catálisis fotoredox,[11] encontrando que la fragmentación del anión radical, formado durante la reducción de las NBOFIs, lleva a la formación de compuestos carbonílicos. Para racionalizar esta observación, se propuso un proceso de fragmentación intramolecular concertado.

Del mismo modo, Terent'ev y sus compañeros de trabajo informaron el comportamiento electroquímico de los NBOFI a nivel electroanalítico, y describieron una reactividad similar a la reacción fotoquímica.[12] Debido a que los autores no plantearon un enfoque sintético, este estudio ahondó en características termodinámicas y estudios teóricos, pero no se intentó ninguna reacción preparativa ni se informaron rendimientos aislados de los aldehídos obtenidos.[12] Basado en cálculos de DFT, este último propuso un mecanismo que hasta ahora no ha sido validado experimentalmente. Debido al papel de la ftalimida en la reacción, los autores describieron esta reacción como una "catálisis autosostenible" ($n < 1 e$).

Con estos antecedentes, la primera parte de este trabajo doctoral describe el desarrollo de una metodología sintética que permite la obtención de compuestos carbonílicos a nivel preparativo de forma selectiva, a partir de *N*-benciloxiftalimidias (NBOFIs) preparadas a partir de alcoholes bencílicos que contienen otros grupos oxidables, a través de la electrorreducción de los correspondientes derivados NBOFI. Además, se utilizaron simulaciones de voltamperometría cíclica del mecanismo propuesto y su comparación con el comportamiento experimental para revisar y confirmar el mecanismo de reacción propuesto originalmente.

Aunque existe una gran variedad de enfoques eficientes para la transformación de alcoholes bencílicos en sus correspondientes derivados carbonílicos, sólo unos pocos de ellos siguen los principios de la química verde.[13–17] En consecuencia, es necesario establecer condiciones de

reacción suaves adecuadas que puedan aplicarse selectivamente en sustratos que contengan grupos funcionales oxidables evitando grupos protectores.

La segunda parte de este trabajo explora la generación de radicales centrados en oxígeno a partir de NBOFIs y NAFIs, evitando la formación del compuesto carbonílico, lo que permite una cadena de reacciones radicalarias para diseñar reacciones de funcionalización remota de enlaces C(*sp*³)-H.[18] El traslado de la condiciones de reacciones de catálisis fotoredox mencionadas para la generación de radicales fue posible utilizando la técnica de alternancia rápida de la polaridad (rAP), que es una herramienta emergente para los químicos orgánicos electrosintéticos, que ha ofrecido soluciones y alternativas a desafíos comunes encontrados en la configuración de reacciones electroquímicas.[19]

La síntesis orgánica electroquímica es una excelente opción para desarrollar reacciones de oxidación y reducción respetuosas con el medio ambiente, acordes el espíritu de la química verde, ya que intrínsecamente se basan en reacciones tipo SET heterogéneas, evitando el uso de agentes redox auxiliares.[20] La electrogeneración de intermediarios reactivos como iones radicales y radicales libres proporciona amplias oportunidades para diseñar nuevas reacciones orgánicas.[21–23]

**CAPÍTULO I:
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Fundamentos de la Electroquímica

Las reacciones electrolíticas o de electrólisis son transformaciones heterogéneas no espontáneas de óxido-reducción llevadas a cabo en la interfase electrodo-disolución, ocasionadas por una diferencia de potencial impuesta de manera conveniente. Esta diferencia de potencial (o potencial) produce una corriente debida a la transferencia de electrones entre la especie electroactiva en disolución y el electrodo de trabajo.[24] Los métodos electroanalíticos están basados en la medición de la corriente en función del potencial aplicado, empleando condiciones que favorecen la carga o polarización del electrodo de trabajo. Generalmente, los electrodos de trabajo en electroanalítica tienen un área superficial muy pequeña, de unos pocos milímetros cuadrados como máximo por lo que la composición de la disolución no cambia.[24] Para que se lleve a cabo la reacción electroquímica, la especie electroactiva deberá, primero, trasladarse desde el seno de la disolución hasta la interfase electrodo-disolución, donde se transforma químicamente por la ganancia o la pérdida de electrones, según la polaridad del electrodo para después alejarse por difusión según se puede apreciar en la Figura 1.

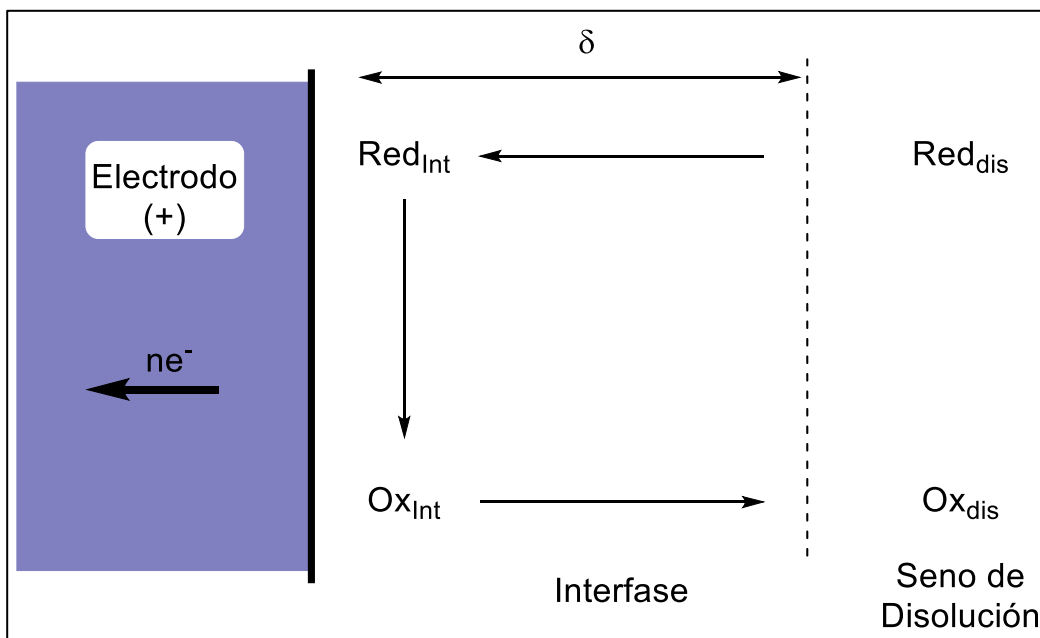


Figura 1. Proceso simplificado de la oxidación de una sustancia en un electrodo actuando como un ánodo.

Como ya se mencionó, para que la transferencia electrónica entre un electrodo y una especie electroactiva sea efectiva, es necesario imponer una diferencia de potencial, que también puede expresarse en términos del potencial del electrodo. Con el objeto de ilustrar y comparar el concepto de la transferencia química y una electroquímica de un solo electrón (SET, por sus siglas en inglés: single electron transfer), se presenta el ejemplo de la reducción del ion ferricinio (Fc^+) a ferroceno (Fc) por medio de ambos fenómenos en la Figura 2. En la vía química, un reductor apropiado transfiere un electrón a Fc^+ porque el orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO) de Fc^+ tiene menor energía que el electrón en el orbital molecular ocupado más alto (HOMO) del Reductor. Esta diferencia de energía entre los orbitales hace termodinámicamente posible esta transferencia y es la fuerza motriz de la SET química (Figura 2a).[25] (

En el caso de una reducción electroquímica, el principio es el mismo: el Fc^+ se reduce mediante SET heterogénea desde un electrodo, pero en lugar de haber una diferencia de energía en los orbitales entre dos moléculas en disolución, empleando una fuente de energía externa (como un potenciostato o una fuente de poder), se aplica un determinado potencial al electrodo para modular a conveniencia la energía de los electrones en el electrodo, modificando el nivel de Fermi. Cuando los electrones en el electrodo tienen una energía mayor que el LUMO de Fc^+ , es posible transferir un electrón a Fc^+ . Aunque de manera forzada, se establece una diferencia de energía que termodinámicamente permite la reacción electroquímica a través de la diferencia de energía entre los electrones del cátodo y el LUMO de Fc^+ , permitiendo la SET heterogénea. Esa diferencia de energía en el electrodo está asociada directamente al potencial del electrodo, y permite realizar transferencias electrónicas selectivas de acuerdo con el potencial redox de los sustratos electroactivos(Figura 2b).[25]

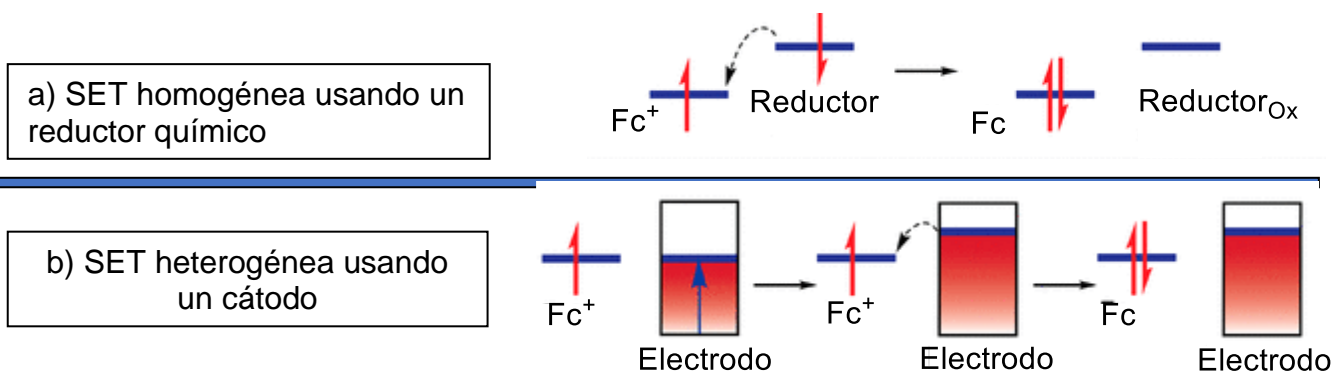


Figura 2. Reducción química versus reducción electroquímica. Modificado de [25]

1.1.1. La celda electroquímica

Un sistema electroquímico potenciostático básico con celda de tres electrodos se representa en la Figura 3. La diferencia de potencial aplicada se establece entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia, mientras que la intensidad de corriente producida por la reacción electroquímica (i), se mide entre el electrodo de trabajo y el electrodo auxiliar.[25]

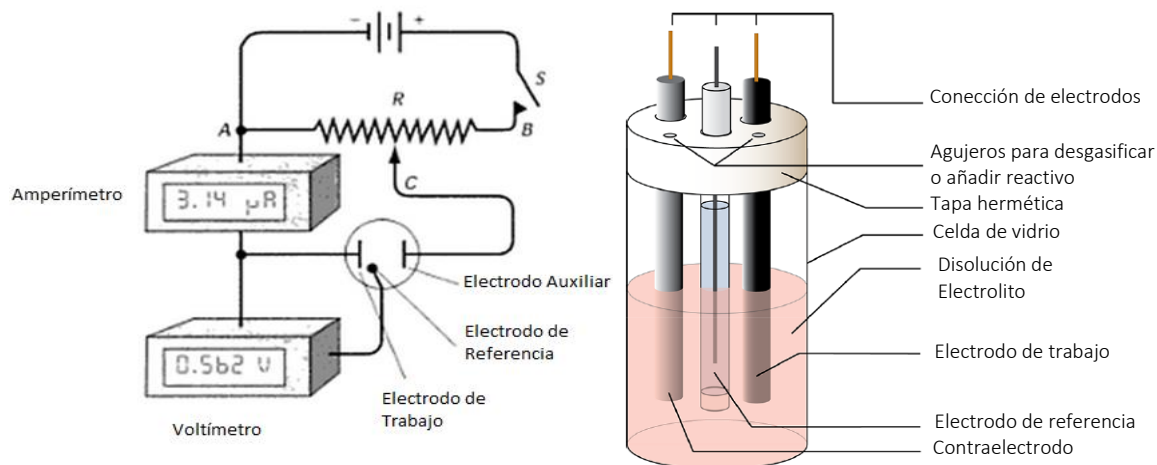


Figura 3. Equipo necesario para realizar un experimento de voltamperometría. Izquierda: esquema básico de un potenciostato. Derecha: componentes necesarios para una celda electroquímica.

1.1.2. Voltamperometría cíclica

Algunas técnicas electroanalíticas se basan en el concepto de variar de manera continua el potencial que se aplica en la interfase electrodo-disolución y en medir la corriente que resulta cuando la disolución no está en agitación. En este tipo de microelectrólisis, el modo predominante de transporte de las especies activas del seno de la disolución al electrodo es la difusión, ya que en el momento en que inicia la electrólisis, la concentración de la especie electroactiva disminuye en los alrededores del electrodo y por lo tanto existe un gradiente de concentración que aumenta con el tiempo. Este tipo de condiciones de transporte de masa se conocen como régimen de difusión pura, y es el que se utiliza para el análisis de sustancias por voltamperometría cíclica (VC).[24]

Los picos de un voltamperograma cíclico se pueden explicar considerando el equilibrio de la Ecuación 2, entre la concentración del ion ferricinio $[Fc^+]$ y la concentración de ferroceno $[Fc]$ determinado por la ecuación de Nernst:[25]

Ecuación 2:
$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[Fc^+]}{[Fc]}$$

Dónde: n = electrones involucrados en el proceso redox, F = constante de Faraday, R = constante de los gases ideales y T = temperatura del proceso.

La ecuación de Nernst relaciona el potencial electroquímico de la celda (E) con el potencial estándar de las especies (E^0) y la relación de sus concentraciones ($[Fc^+]/[Fc]$), en un sistema en equilibrio. La ecuación de Nernst es una herramienta importante para predecir cómo un sistema electroquímico responderá cambiando la concentración de las especies disueltas o a un cambio en el potencial del electrodo.[25]

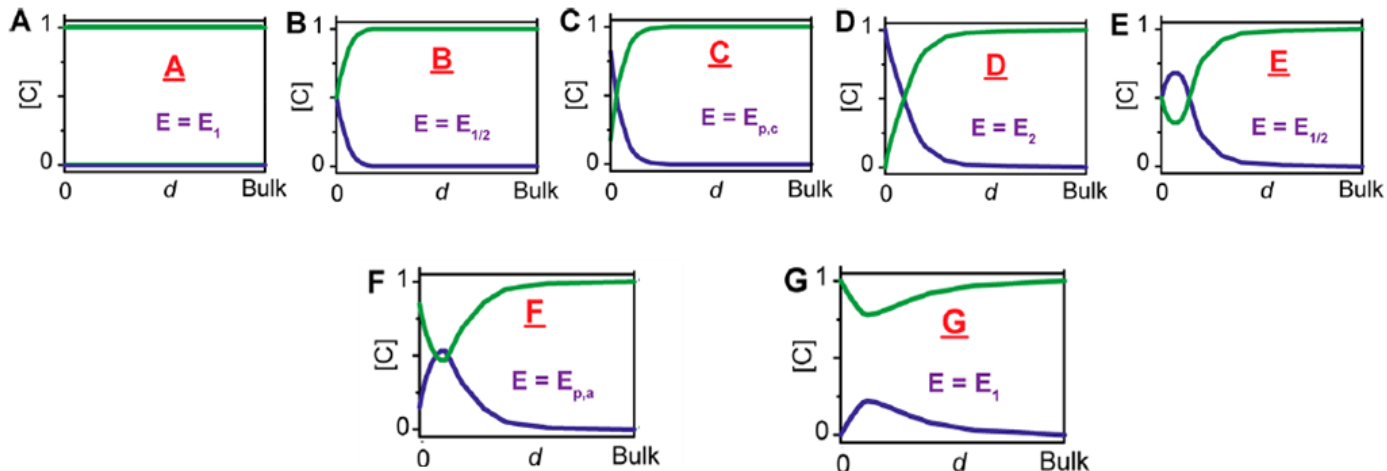


Figura 5. Perfiles de concentración de Fc (verde) y Fc^+ (azul) en función de la distancia del electrodo (0) y el seno de la disolución (bulk), en distintos puntos del voltamperograma de la figura 4a. La concentración de las especies varía conforme a la ecuación de Nernst.

Para ilustrar lo anterior, se considera un potencial de celda igual al potencial estándar y este a su vez se aproxima al potencial de media onda; es decir, $E = E^0 \approx E_{(1/2)}$, aplicado a la disolución de ferroceno, éste se oxidará a ion ferricinio hasta llegar un momento donde $[Fc^+] = [Fc]$, donde el

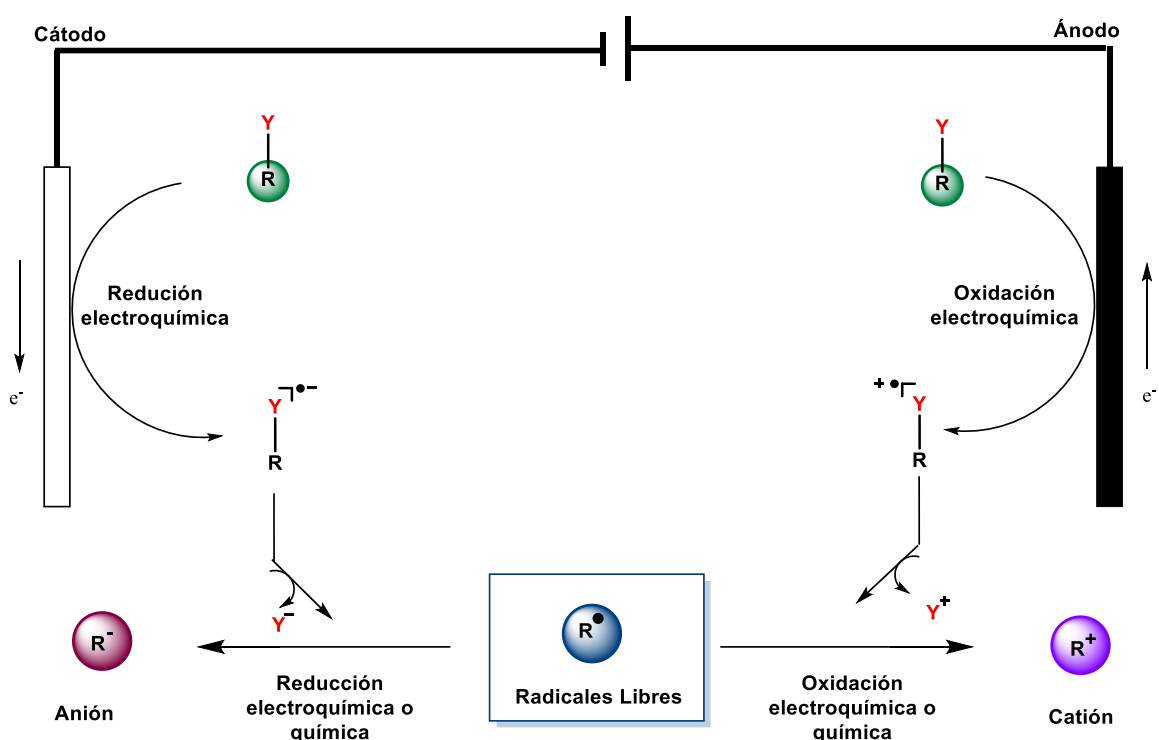
equilibrio es alcanzado. Cuando el potencial es barrido durante un experimento de VC, la concentración de las especies en disolución en las cercanías del electrodo cambia con el tiempo de acuerdo con la ecuación de Nernst. La Figura 5 muestra la variación de concentraciones de las especies en la interfase electrodo-disolución a medida que avanza el barrido de potencial del voltamperograma.[25]

1.2. La electrosíntesis orgánica

Las transformaciones orgánicas mediante electroquímica se consideran hoy en día como una parte de las metodologías de la química orgánica destinadas a realizar reacciones sostenibles.[20,26,27] La posibilidad de llevar a cabo reacciones de transferencia de electrones de manera limpia y sencilla, sin necesidad de reactivos químicos tóxicos ni metales nobles costosos, ha promovido un gran interés en la última década por parte de importantes grupos de investigación en química orgánica sintética, quienes ven en estas transformaciones un gran potencial.[21–23,28] No obstante, en algunas ocasiones, las reacciones electroquímicas aún hacen uso de electrolitos peligrosos como aditivos para mejorar la conductividad de las soluciones, así como de disolventes poco amigables con el medio ambiente para ciertas reacciones electroquímicas.[29] Ambos aspectos necesitan mejorarse en el futuro para garantizar un impacto ambiental positivo y lograr procesos industriales sostenibles desde el punto de vista medioambiental.

La electrosíntesis orgánica permite a través de la generación de intermediarios reactivos como radicales libres, radicales cationes y aniones y especies iónicas, desencadenar la reacción deseada. Como se ilustra en el Esquema 1, estas especies reactivas se generan después de una SET anódica o catódica, que primeramente pueden formar radicales cationes en el caso de la oxidación o de radicales aniones en el caso de la reducción en la interfase del electrodo. La evolución química de estas especies generalmente implica una ruptura adecuada (a menos que se forme una especie estable) y la liberación de una especie cargada que genera a un radical libre. Los grupos químicos ricos en electrones se oxidan fácilmente en el ánodo, mientras que los grupos deficientes de electrones se reducen fácilmente, generando las correspondientes especies reactivas. Los radicales libres formados son especies reactivas que dependiendo de la estructura

molecular y de las condiciones de electrólisis, pueden sufrir una segunda reacción SET, lo que resulta en la formación de especies iónicas como aniones y cationes. Dependiendo de los objetivos de la síntesis, el químico electrosintético diseña las condiciones adecuadas para gobernar la generación del intermediario deseado, para llevar a cabo transformaciones polares haciendo uso de especies iónicas, o reacciones radicalarias. Dentro de las condiciones que se pueden modular, se pueden mencionar como las más importantes el disolvente, el electrolito soporte, la corriente y el potencial aplicado, la estructura molecular de la materia prima y el uso de aditivos químicos como ácidos, bases, agentes coordinantes, donadores de átomo de hidrógeno, etc.[20,21]

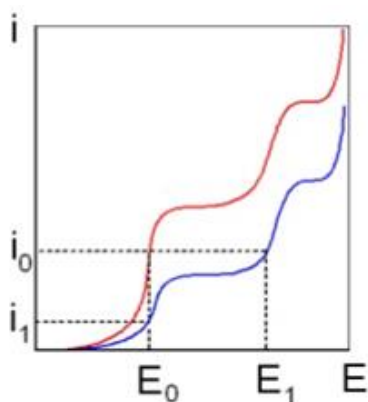


Esquema 1. Ruta para la generación de intermediarios reactivos en una celda electroquímica.

1.3. Principios básicos de electrosíntesis orgánica

El equipo mínimo necesario para realizar electrosíntesis consta de al menos los siguientes componentes: una fuente de poder, un culombímetro, un amperímetro, una celda, electrodos, y un sistema de agitación. A continuación, se hará una breve descripción de los componentes más importantes.[22]

Fuente de Poder: la fuente de poder es el instrumento que permite generar la diferencia de potencial que llevará a cabo la reacción. En términos prácticos una electrólisis puede llevarse a cabo de dos maneras, a potencial controlado y a corriente controlada. Realizar la electrólisis a potencial controlado (proceso potencioestático) tiene la ventaja de ser un proceso más selectivo, ya que al fijar una diferencia de potencial sólo se brinda la energía necesaria para que suceda la reacción química deseada; sin embargo, este proceso es lento y la fuente necesaria es más sofisticada y por lo tanto más cara. La electrólisis a corriente constante (proceso galvanostático) no requiere fijar un potencial definido, y por lo tanto puede no ser tan selectiva; sin embargo, es más rápida y el equipo utilizado es más barato. La última es la preferida a nivel industrial.



E_0 = proceso a potencial controlado

i_0 = proceso a corriente constante

Figura 6. Diferencias entre un proceso a corriente constante y un proceso a potencial constante. Las líneas azul y roja representan lasb electrólisis posibles. Adaptado de [30]

Electrodos: si la electrólisis se realiza a potencial controlado, como ya se mencionó, es necesario utilizar un potencioestado y tres electrodos, el cátodo, el ánodo y el electrodo de referencia; en cambio, en una celda galvanostática sólo son necesarios los primeros dos. El electrodo de referencia proporciona al potencioestado un valor de referencia para que pueda imponer una diferencia de potencial. La transferencia de electrones ocurre en la superficie de los electrodos, por lo que la elección del material afectará la selectividad y la velocidad de la electrólisis.[31] El electrodo de trabajo, que dependiendo de la electrosíntesis puede ser el cátodo o el ánodo, es de mucha importancia, ya que es con quien reacciona el sustrato que se quiere convertir. Los materiales generalmente utilizados para construir un electrodo de trabajo cuando se necesita realizar reducciones son mercurio, plomo, estaño níquel, y carbono, todos con alto valor de sobrepotencial de hidrógeno. Por otro lado, cuando se necesita realizar oxidaciones pueden

utilizarse platino, oro, carbón vitrificado estables a la oxidación y de alto valor de sobrepotencial de oxígeno. Para una electrólisis a potencial constante, es necesario incorporar un electrodo de referencia que permita imponer un potencial constante en el electrodo de trabajo. Este está constituido por un par redox estable, siendo los más utilizados Ag/AgCl y Hg/Hg²⁺ (calomel).[22]

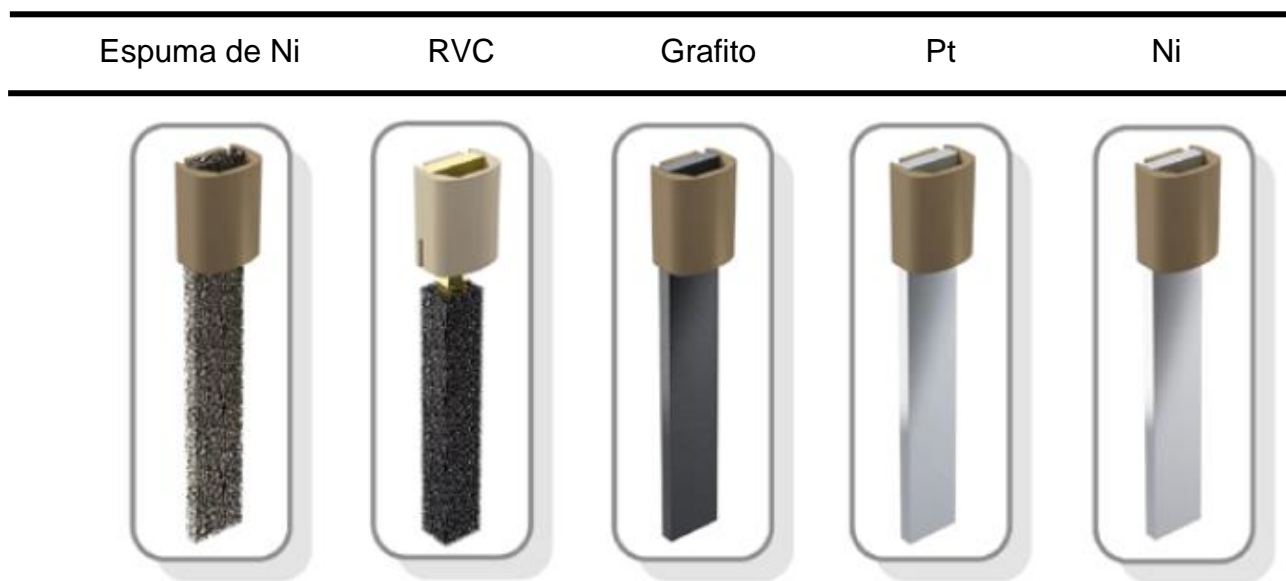


Figura 7. Materiales comunes empleados como electrodos en electrosíntesis orgánica. Adaptado de [22]

Celda: Uno de los aspectos más importantes que se tienen que considerar al seleccionar una celda electroquímica para realizar una electrosíntesis es la presencia o no de un separador entre semiceldas (celda dividida o no dividida). Usualmente, el separador entre las semiceldas es una membrana semipermeable que imposibilita el contacto de un compuesto con ambos electrodos, y permitiendo que la semireacción de oxidación y la semireacción de reducción ocurran en compartimientos diferentes. La separación de la celda evita reacciones no deseadas, pero una celda no dividida puede ser empleada para realizar a cabo síntesis apareadas, en donde ambas semirreacciones son útiles para llevar a cabo la síntesis total. Sin embargo, el separador adiciona resistencia al flujo de iones, aumentando el potencial de celda requerida.

Disolventes y electrolitos soportes: Muchos de los compuestos orgánicos no son solubles en agua, por lo tanto, es necesario el empleo de disolventes no polares o bien mezclas

de éstos con agua para garantizar el proceso de disolución. Por lo anterior, se deben utilizar electrolitos soportes que sean solubles en estos medios en concentraciones cercanas a 0.1 M, lo que permitirá un transporte satisfactorio de carga, garantizando una buena conductividad iónica. Tanto el disolvente como el electrolito soporte elegido y por su puesto los electrodos, son responsables de los valores de potencial límite que se pueden alcanzar dicho medio (dominio de electroactividad), además de influir en el potencial al que se llevará a cabo la transformación química (potencial condicional). Generalmente, los electrolitos más empleados en medio orgánico son sales de amonio cuaternarias como el tetrabutilamonio, o tetraetilamonio.[22]

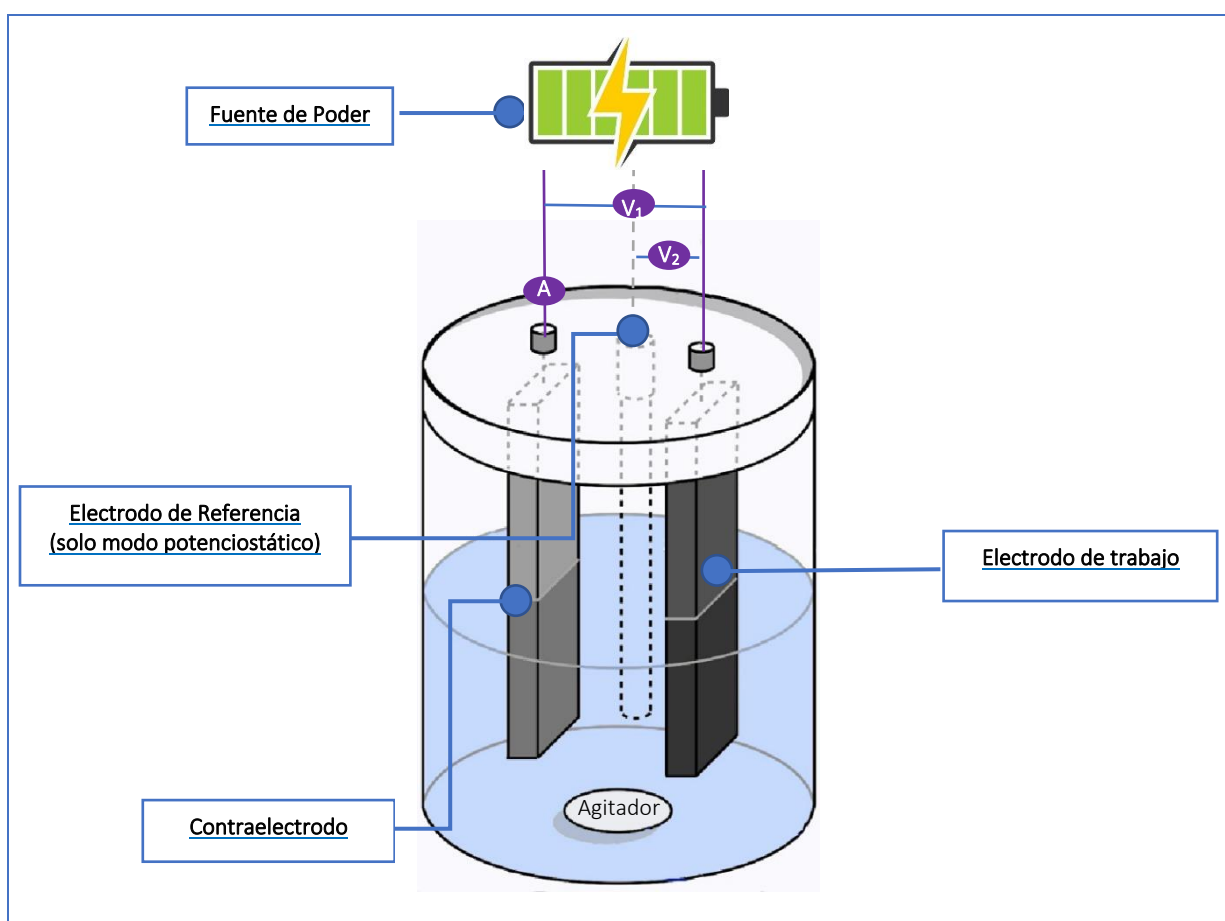


Figura 8: Componentes básicos de una celda electroquímica no dividida. Adaptado de [22]

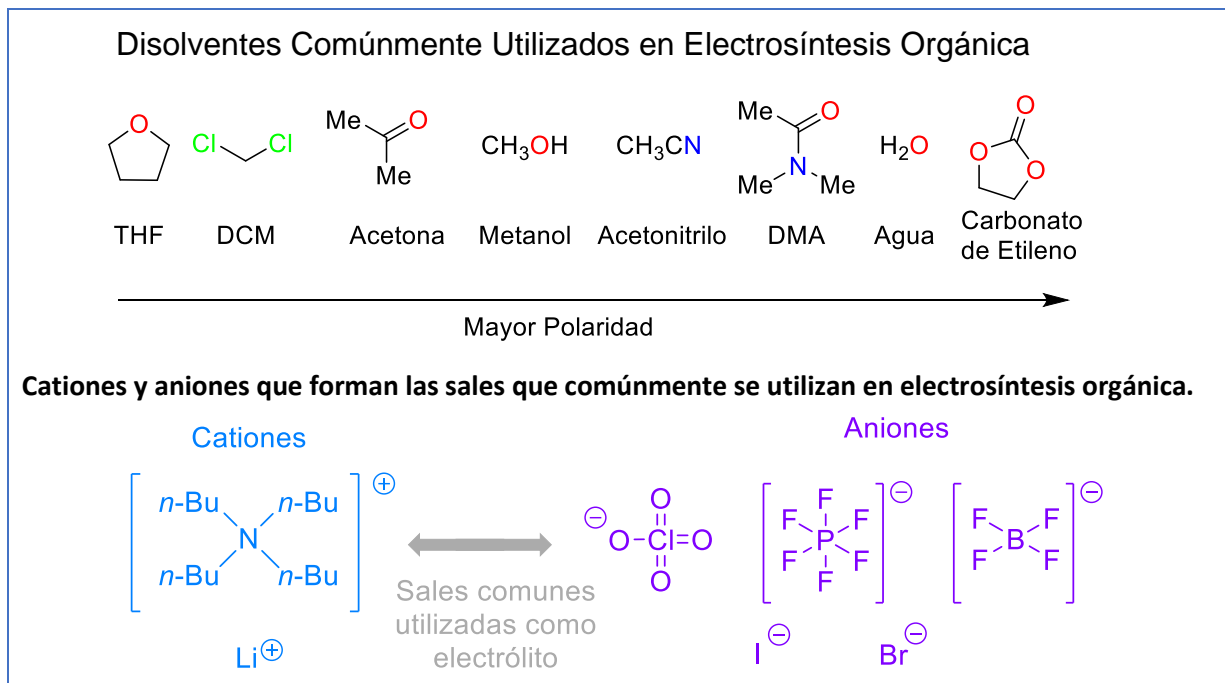
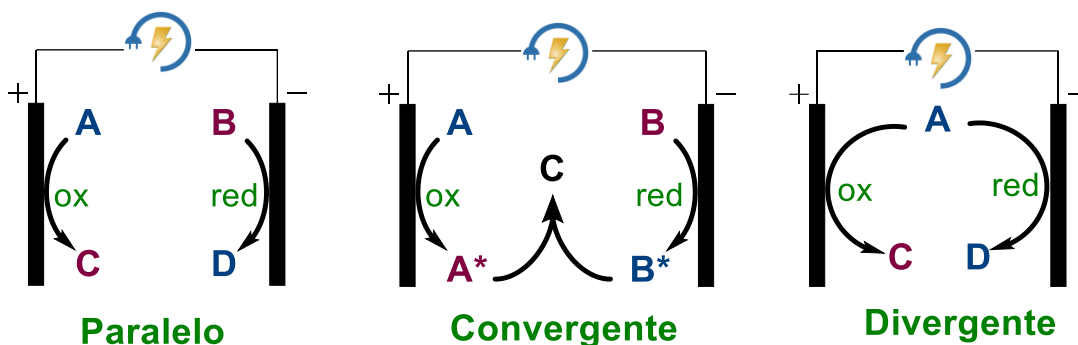


Figura 9: Disolventes y electrolitos comúnmente utilizados en electrosíntesis orgánica. Adaptado de [22].

1.4. Electrólisis apareada

En una celda electroquímica, cuando una reacción tiene lugar en el electrodo de trabajo, necesariamente tiene que llevarse a cabo otra reacción en el contraelectrodo. En muchos casos la “contrareacción” no es aprovechada, pero lo más deseable es que desarrollar diseños donde ambos procesos están “asociados”, de manera que las reacciones que se dan en ambos electrodos produzcan intermediarios útiles o productos valiosos. Este tipo de proceso se denomina “electrólisis apareada”, y se puede considerar ambos electrodos de la celda como electrodos de trabajo. De esta manera, cuando un mol de electrones se mueve a través de la celda electroquímica y ambos electrodos desempeñan útiles transformaciones químicas, el rendimiento total es simplemente la suma de los rendimientos respectivos de las reacciones que ocurren en cada electrodo.[20,27,32]

Existen distintos tipos de reacciones apareadas, de acuerdo con diferentes formas de obtener el producto en los electrodos. Los términos comúnmente empleados para los tipos de procesos de electrólisis apareada son: paralelos, convergente y divergentes. El Esquema 2, ilustra las diferencias entre estos procesos.



Esquema 2: Variantes de las Electrólisis Apareadas. Adaptado de [27]

Las electrólisis apareadas convergentes son muy importantes en la química orgánica, ya que dos especies activadas (en general con carga generalmente opuesta) son generadas a partir de moléculas neutras. Sin embargo, el reto principal de estas reacciones es el transporte de las especies activadas, desde la interfase del electrodo hasta el seno de la disolución, donde la reacción debe ocurrir.

1.5. Electrólisis empleando Alternancia de Polaridad

Generalmente, las electrólisis realizadas para transformar una molécula orgánica se realizan en condiciones de corriente o potencial constante, como ya se explicó en la sección 3.4. Sin embargo, la comercialización de nuevos equipos en el mercado como el Electrasyn 2.0 de IKA®, y la aplicación de generadores de ondas específicas en electrosíntesis orgánica, han abierto un panorama completamente nuevo en el que es posible alternar la polaridad de los electrodos en intervalos definidos de tiempo, haciendo posibles transformaciones que no habían sido posibles por métodos de corriente directa.

Esta alternancia eléctrica se puede aplicar en dos tipos generales: 1) en de forma en pulsos (onda cuadrada), generalmente uno positivo y otro negativo, y 2) En forma sinusoidal, en la que la corriente oscila en una amplitud y período determinado. Para la onda cuadrada, existen diversas variaciones que se presentan en la Figura 10.[19]

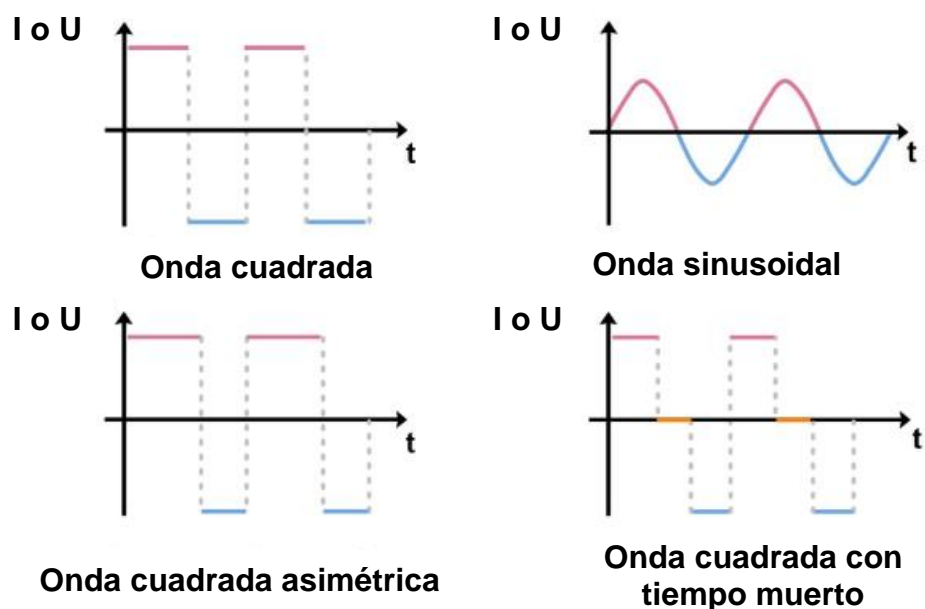
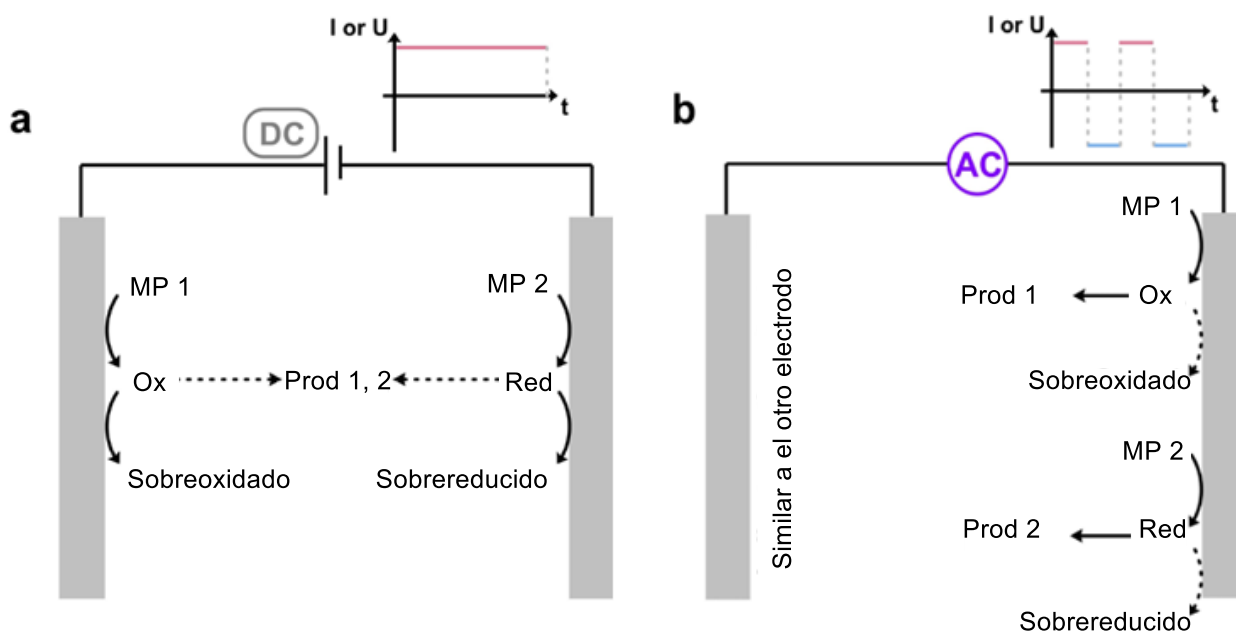


Figura 10: Formas de onda comunes en las electrólisis de corriente alterna. A) Onda cuadrada, B) Onda sinusoidal, C) Onda cuadrada asimétrica, y d) Onda cuadrada con “tiempo muerto”. Tomado de [19]

Dentro de las principales ventajas que ofrece el modo de alternancia de la polaridad, se puede mencionar que permite que las reacciones apareadas convergentes puedan darse de manera más fácil. Como ya se mencionó en la sección 3.5, los procesos están limitados por la distancia entre los electrodos, ya que las sustancias activas necesitan difundir, desde la interfase hacia el seno de la reacción pueda tener lugar, corriendo el riesgo de una sobre oxidación o sobre reducción en lugar de la difusión deseada.[33] Cuando se aplica a los electrodos una corriente alterna, el electrodo varía su polaridad de manera rápida, convirtiéndose en cátodo y ánodo de manera alternada, teniendo en una misma interfase las especies reactivas para la reacción deseada, y disminuyendo al mínimo el riesgo de procesos de sobre oxidación y sobre reducción (Esquema 3). Estos cambios de polaridad pueden ser intervalos muy cortos, desde 50 ms a 1000 ms, dependiendo de la aplicación, el diseño y necesidad de cada reacción.[19,33,34]



MP: Materia Prima

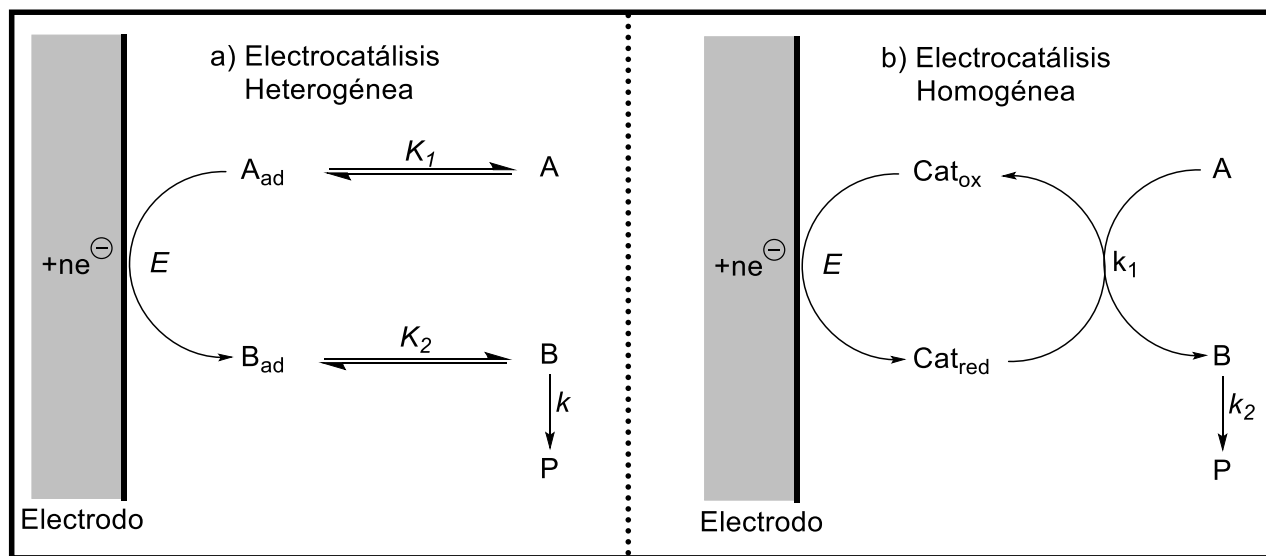
Esquema 3: Transporte de especies activadas electroquímicamente en un a) electrólisis convergente directa, y b) electrólisis a corriente alterna. Tomado de [19]

1.6. Electrocatálisis y catálisis electroquímica

Los términos “electrocatalisis” y “catálisis electroquímica” son ambiguos debido a la variedad de aplicaciones y formas de armonizar los conceptos de catálisis y la electroquímica que varían de acuerdo con el campo de investigación y aplicación. Francke y Little,[35] han discutido ampliamente esta situación, proponiendo definiciones y conceptos que en este trabajo se adoptarán debido a que se consideran adecuados, certeros y aplicables a la electroquímica en general y particularmente a la Electrosíntesis Orgánica.

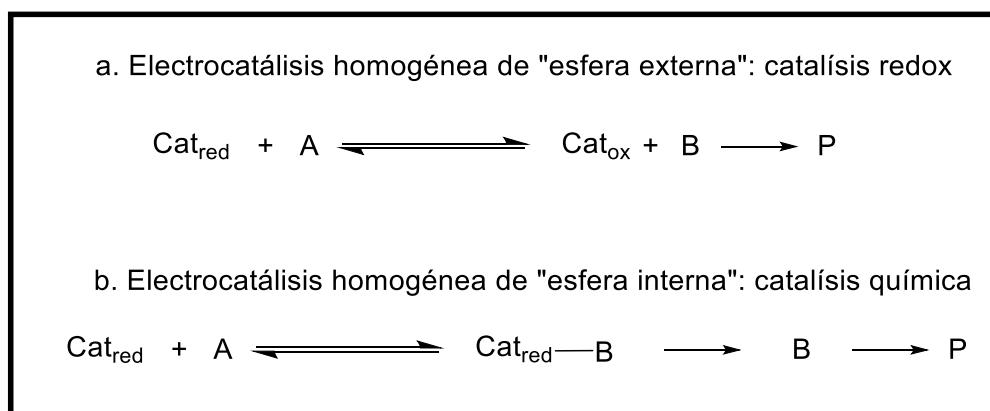
La forma más típica de catálisis en el proceso de electrosíntesis implica la disminución de la barrera de activación en la transferencia electrónica entre el electrodo y el sustrato de interés, conocida como "sobrepotencial". En una reacción electroquímica-química (EC), debido a factores cinéticos y a competencia en selectividad de la transferencia electrónica, a menudo se considera etapa electroquímica inicial como el paso limitante, que da lugar a la formación del intermediario reactivo fundamental para la reacción. Para superar estas limitaciones, es común el uso de

catalizadores, y se denomina de forma frecuente el término "electrocatalisis" para describir esta situación. De manera similar a la catálisis convencional, se puede distinguir entre la electrocatalisis heterogénea y la homogénea, dependiendo de si el electrocatalizador es el material del electrodo o una especie en disolución, respectivamente. De manera común, un efecto importante es que el potencial necesario para llevar a cabo la transferencia electrónica al sustrato es menor, en comparación al mismo proceso cuando no se utiliza catalizador. Ambos casos se describen en el Esquema 4, tomando un ejemplo para una reacción catódica, pero puede suceder de manera equivalente en el ánodo. Para la electrocatalisis heterogénea, el compuesto inicial **A** se activa mediante su adsorción en la superficie del electrodo (**A_{ad}**), que actúa como catalizador (disminuyendo la barrera de activación de la reacción), mientras que, en la electrocatalisis homogénea, se utiliza una especie soluble denominada catalizador molecular, (**Cat_{red}/Cat_{ox}**), o también llamados mediadores redox, que intervienen entre el electrodo y la especie **A** transportando los electrones entre ambos. Este último enfoque a menudo se denomina "transferencia electrónica mediada", o "electrosíntesis indirecta", y es el caso más común de electrocatalisis utilizado en electrosíntesis orgánica.[35]



Esquema 4. Representación de los tipos electrocatalisis. A) Electrocatálisis heterogénea: el material del electrodo disminuye la barrera de activación de la transformación química. B) Electrocatálisis homogénea: un mediador o catalizador electroquímico, permite hacer una transformación de manera indirecta. Adaptado de [35]

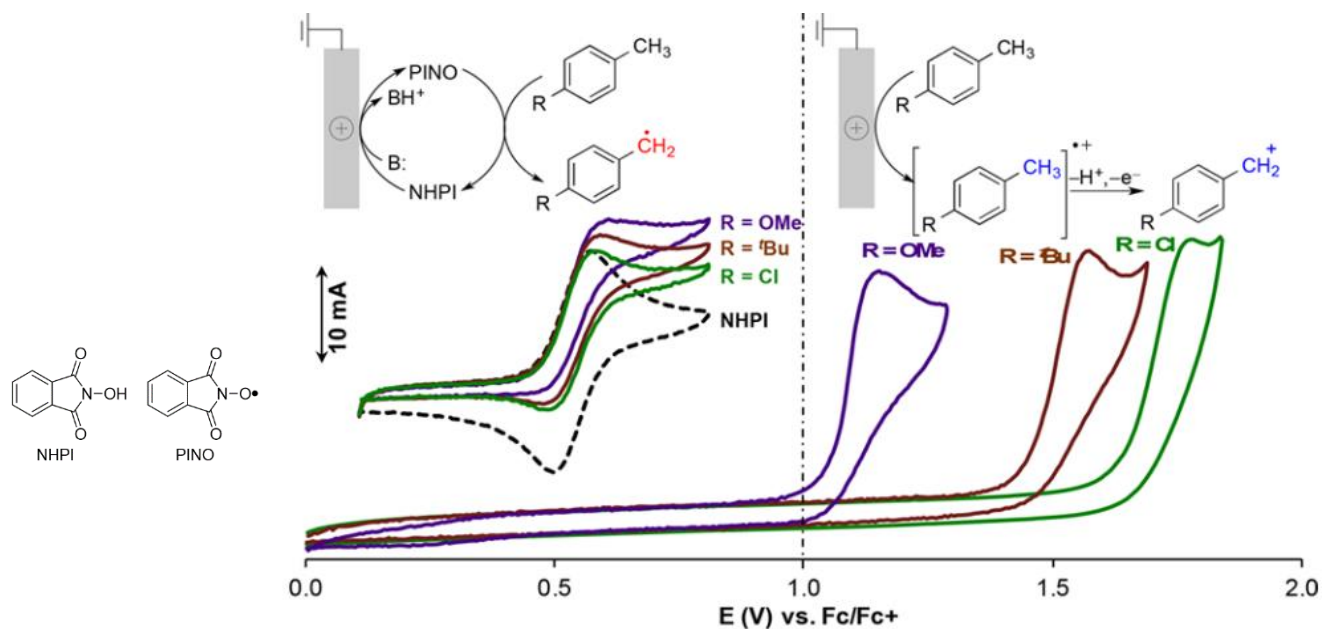
Con respecto a la electrocatálisis homogénea, existen diversos tipos de mediadores redox, pero se pueden clasificar de manera muy general en moléculas completamente orgánicas,[19] complejos organometálicos,[20] y especies inorgánicas simples, como el ferrocianuro de potasio y los iones halogenuros que han demostrado ser importantes mediadores redox con diversidad de aplicaciones.[36] Además, este tipo de electrocatálisis se puede clasificar de manera más específica, según la naturaleza de la transferencia electrónica entre el catalizador **Cat_{red}** y **A**. En el primer escenario (Esquema 5, a), que a menudo se denomina catálisis redox,[21] el catalizador actúa como simplemente como un “transporte” de electrones entre el electrodo y el sustrato, en un proceso conocido como transferencia electrónica de “esfera externa”. El efecto catalítico en este caso no se debe a la disminución de la energía de activación entre el sustrato y el intermediario formado, mediante la formación de nuevos enlaces, sino meramente a una “distribución tridimensional apropiada de electrones y huecos” que permite realizar la transferencia entre el mediador y el sustrato. El otro caso posible es que la transferencia de electrones entre catalizador y sustrato permita la formación (y posterior ruptura) de enlaces entre ambas especies (“esfera interna”), que conduce a la formación momentánea de un intermediario, **Cat_{red}-A**, antes de la generación final del producto **P** y regeneración de **Cat_{ox}**. Este caso disminuye la energía de activación necesaria para la reacción, por lo que se asemeja más a una típica reacción química catalizada.[35]



Esquema 5. Distintos tipos de catálisis homogénea. Adaptado de [35]

Un sistema con electrocatálisis homogénea se puede identificar realizando voltamperometría cíclica (VC), empleando el concepto de “corriente catalítica”. Un catalizador

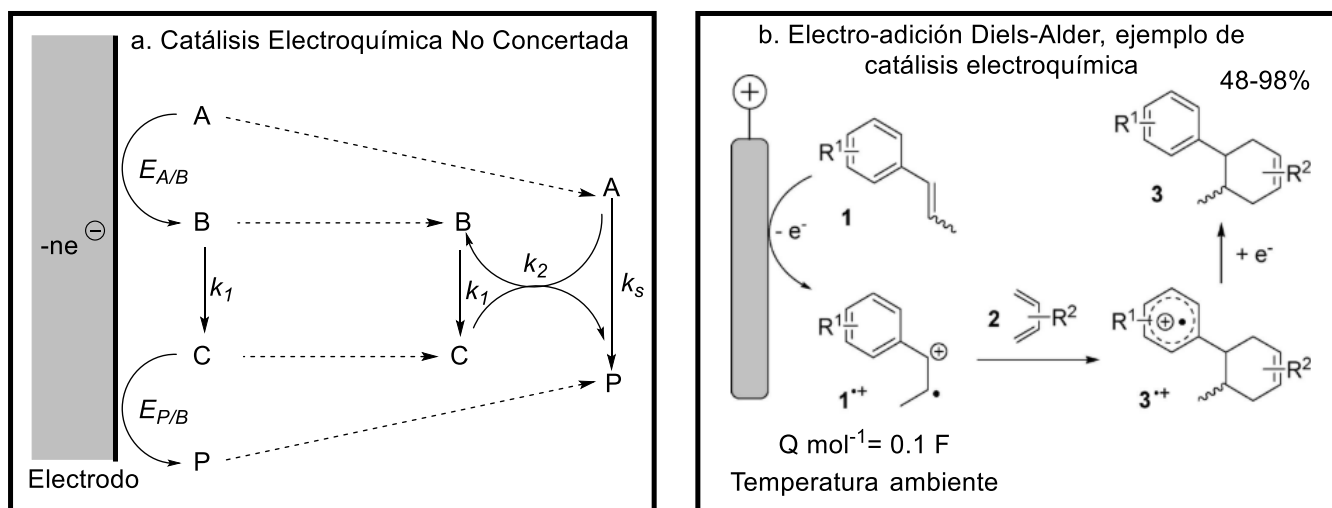
redox ideal debe ser un sistema reversible, y debe tener un potencial redox más bajo que el sustrato de interés. Lo anterior se puede evidenciar realizando experimentos de VC, en donde el catalizador debe evidenciar un potencial de pico de oxidación menor que el del sustrato de interés (el mismo caso para una reducción). Cuando la electrólisis indirecta es lo suficientemente rápida ($K_2 \gg K_1$, en Esquema 4a), al agregar una cantidad de sustrato a una disolución de catalizador, se observa un aumento en la corriente del proceso redox (corriente catalítica). En el Esquema 6 se pueden observar la comparación de la oxidación de metilarenos directa e indirecta, es decir en presencia del catalizador ftalimido-*N*-oxil (PINO). En este ejemplo, se puede observar que la VC del PINO evidencia una corriente catalítica en cuanto se adiciona el metil areno de interés. En contraste, la oxidación directa metilarenos se lleva a cabo a un potencial mucho mayor, y formando una especie reactiva diferente.[37]



Esquema 6. Comparación de la oxidación del metilarenos, de forma directa y en forma indirecta, catalizada por el sistema PINO. Tomado de [37]

El último caso en el que se conecta la catálisis con la electro-síntesis es la denominada por Francke y Little como “**catálisis electroquímica**”, es el menos explorado de todos y el cual es posible identificar, de manera preliminar, cuando una reacción electroquímica consume menos cantidades de carga que la necesaria teóricamente (cantidad catalíticas de carga). En estos casos

no existe un mediador (o catalizador) redox formal (**Cat_{ox}/Cat_{red}**), sino que un intermediario formado de la reacción electroquímica cataliza una reacción química (conversión de **A**→**P**, Esquema 7a). En este tipo de reacciones, los intermedios generados inicialmente en el electrodo (generalmente radicales cationes o aniones) se descomponen rápidamente y cierran el circuito devolviendo el electrón (o hueco) al contraelectrodo, generando así el producto P. El paso químico intermedio puede proceder al mismo tiempo con la primera transferencia de electrones (catálisis electroquímica concertada) en un paso separado **B**→**C** (catálisis electroquímica no concertada), lo que lleva a un proceso ECE (Primer paso electroquímico, segundo químico y tercero electroquímico). En paralelo, B también puede transportarse por difusión al seno de la disolución y realizar una transferencia electrónica homogénea otra molécula de la materia prima A, lo que conduce a la formación de especies P y B, propagando así un proceso en cadena (Esquema 7a). Este proceso se ve favorecido cuando la velocidad de **B**→**C** es pequeña en comparación con la velocidad de difusión de la especie **B**, mientras que en el caso opuesto todos los pasos se desarrollan cerca de la superficie del electrodo en la forma ECE. En la práctica, las dos vías están en competencia. Un ejemplo de este último caso es una reacción de Diels-Alder electroquímica (Esquema 7 b). Solo es necesario 0.1 F de carga para completar la reacción. El intermediario **3^{•+}**, necesita reducirse para formar el producto final, actuando como agente oxidante de la materia prima 1, disminuyendo la cantidad de carga necesaria para llevar la reacción de manera completa.[35]



Esquema 7. Catálisis electroquímica no concertada. Adaptado de [35]

1.7. Electrosíntesis orgánica y la Química Verde

La química verde o química sostenible puede definirse como el diseño, desarrollo e implementación de procesos químicos que reduzcan o eliminen sustancias peligrosas para la salud humana y el medio ambiente. A esta definición se asocian 12 postulados, descritos por Anastas en 2009:[38]

- Es deseable prevenir desechos, en lugar que tratarlos después de que se formen.
- Los métodos sintéticos deben de diseñarse para maximizar la incorporación de la materia prima del proceso en el producto final.
- Diseñar metodologías que reduzcan o eliminen la producción de sustancias peligrosas o tóxicas para la salud humana y el medio ambiente.
- Los productos químicos deben diseñarse para preservar su eficacia o función, reduciendo su toxicidad.
- Evitar el uso innecesario de sustancias auxiliares como disolventes, agentes de separación, entre otros. Cuando sean necesarios, estos deben de ser inocuos.
- Minimizar el uso de energía. Los métodos sintéticos deben de ser realizados a temperatura y presión ambientales.
- Se preferirá materia prima de origen renovable a la no renovable, siempre que sea técnica y económicamente viable
- Evitar las reacciones para formar derivados siempre que sea posible.
- Los reactivos catalíticos seleccionados deben de ser lo más selectivos posibles, serán mejores que los reactivos estequiométricos.
- Los productos químicos deben ser diseñados como no persistentes al terminar su función, y que sus productos de degradación no sean peligrosos.
- Se necesita desarrollar metodologías analíticas que permitan monitorear durante el proceso la formación de sustancias peligrosas.

- La materia prima debe ser seleccionada en función de minimizar su potencial de causar accidentes químicos, incluyendo derrames, explosiones e incendios.

Por lo anterior, es posible considerar a los electrones como los reactivos principales de los procesos electroquímicos, y su generación y consumo directo en la interfase de un electrodo está en sintonía con la química verde, ya que son “reactivos limpios” para realizar reacciones de transferencia electrónica, en contraste con agentes redox tipo SET empleados clásicamente en química orgánica, tales como sales oxidantes de Mn^{3+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , sales reductoras de Fe^{3+} , Sm^{2+} , Ti^{3+} , u otros agentes SET como Bu_3SnH , entre otros. La electrosíntesis orgánica puede relacionarse con al menos 9 postulados de la química verde como se muestra a continuación:[20]

- Cuando se utilizan disolventes verdes como, etanol Cyrene®, 2-metiltetrahidrofurano, dimetilcarbonato, líquidos iónicos o microemulsiones, en la electrosíntesis el método se convierte en un proceso ecológicamente amigable.
- El uso de mediadores o catalizadores redox permite diseñar síntesis catalizadas, disminuyendo la energía utilizada y la producción de desechos químicos.
- La posibilidad de desarrollar directa o indirectamente electrólisis apareadas puede mejorar la economía atómica.
- El uso de materiales renovables como reactivos, así como la posible recuperación y reutilización de los electrolitos soportes es totalmente consistente con la filosofía de la química verde.
- El monitoreo en tiempo real de las reacciones puede ser realizado gracias a la posibilidad de adaptar la celda de electrólisis para tomar pequeñas muestras y evaluar el grado de avance de la reacción, verificando la formación del producto deseado y evitando la formación subproductos de sobre oxidación o sobre reducción.
- La seguridad del operario es alta y la posibilidad de accidentes es reducida, debido a que se pueden generar *in situ*, reactivos que son sustancias peligrosas o tóxicas
- La producción de desechos puede ser reducida cuando los reactivos, o especies intermediarias reactivas son estequiométricamente electrogenerados en la celda electroquímica.

Es necesaria la búsqueda de las reacciones ecológicas, y particularmente en el área de la síntesis orgánica, la electroquímica presenta un gran potencial de aplicación. En la Figura 11 se puede observar un resumen de la relación de la química verde y la electrosíntesis orgánica.[20]

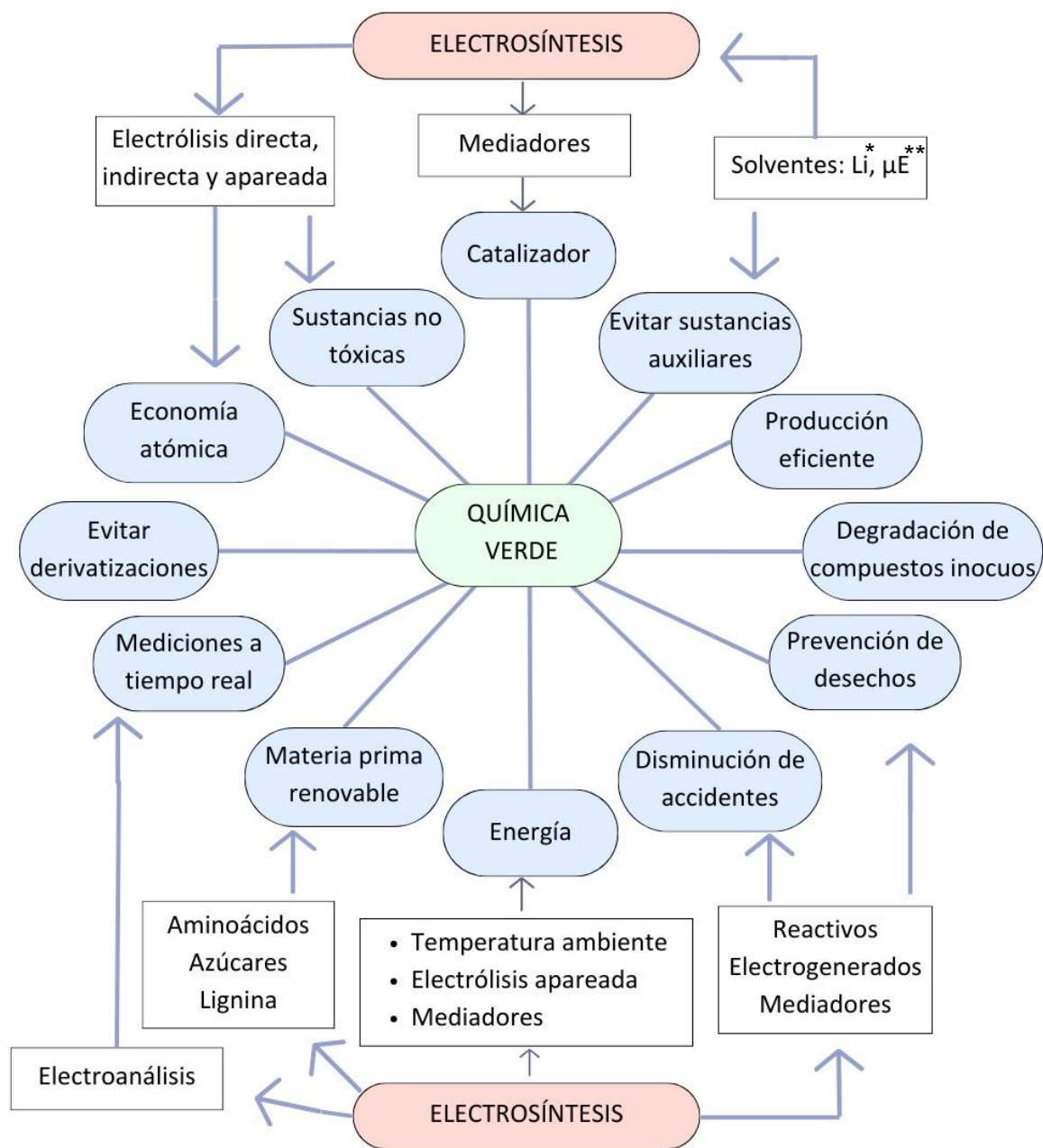


Figura 11. Electrosíntesis orgánica y su relación con los postulados de la química orgánica verde.

* Líquidos iónicos. ** Microemulsiones. Adaptado de [20]

1.8. Generalidades de los Radicales Libres.

1.8.1. Generalidades y Clasificación de los Radicales Libres

Los radicales libres, o simplemente radicales son especies generalmente inestables y por lo tanto valiosos intermediarios reactivos en síntesis orgánica. La IUPAC los define como “una entidad molecular como $\cdot\text{CH}_3$, $\cdot\text{SnH}_3$, $\text{Cl}\cdot$ que posee un electrón desapareado”. Dependiendo del átomo central que posee el electrón desapareado, los radicales pueden describirse como radicales centrados en carbono, oxígeno, nitrógeno y metales. En el pasado, el término "radical" se utilizaba para nombrar un grupo sustituyente unido a una entidad molecular, a diferencia del "radical libre", pero ambos términos se siguen usando para definir estas especies de manera indistinta por la comunidad química.[39]

Los radicales se pueden clasificar de acuerdo con su carga formal, en dos tipos: a) radicales neutros, y b) radicales iónicos o cargados. Como se describió en la sección 3.2, este tipo de especies intermediarias son comúnmente producidas en las reacciones electrosintéticas.[40]

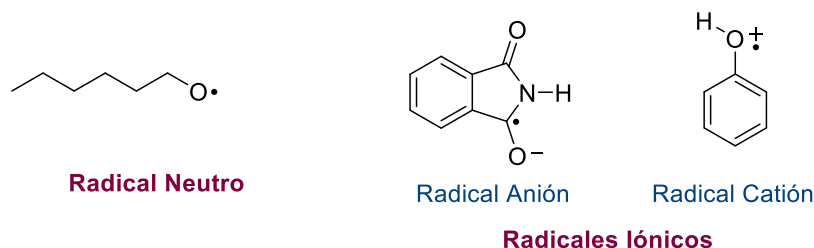


Figura 12. Clasificación de los radicales libres de acuerdo con su carga formal.

También es posible clasificar los radicales de acuerdo con el orbital en donde se ubica el electrón desapareado, es decir, si para una especie radicalaria el electrón desapareado se ubica en un orbital de mayor carácter “s”, se le denomina radical σ . De forma equivalente, a las especies que tienen el electrón desapareado en un orbital “p”, se les denomina radical π . Esta clasificación puede ser relacionada con la estructura geométrica de la especie, generalmente los radicales π promueven estructuras planas y lineales, mientras que los radicales σ , son piramidales o angulares. Los orbitales en donde se ubican los electrones desapareados se conocen como SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital).[40,41]

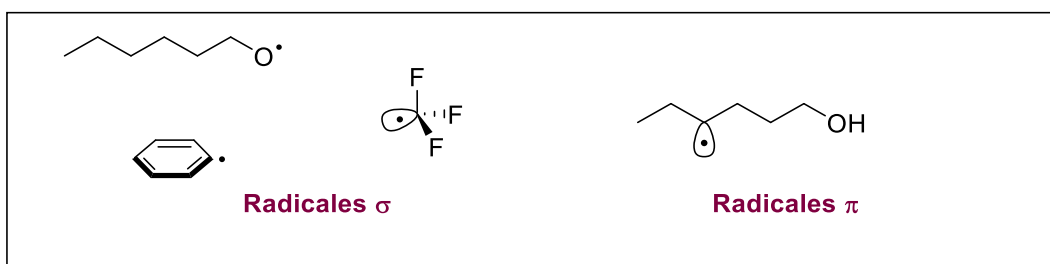
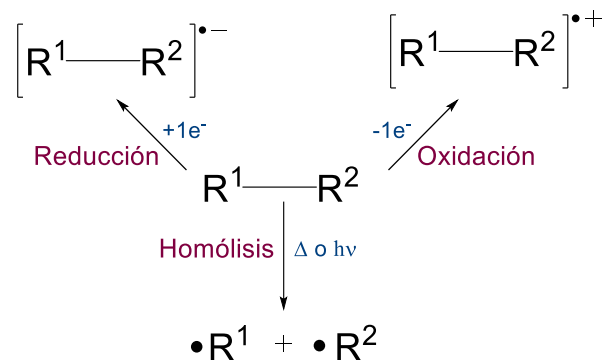


Figura 13. Clasificación de radicales libres de acuerdo con la ubicación del electrón desapareado.

También es posible clasificar a los radicales libres en función de su reactividad producida por la densidad electrónica de la especie como: a) radicales electrófilos, y b) radicales nucleófilos, determinada principalmente por efecto inductivo de las especies enlazadas al átomo que posee el electrón desapareado. Generalmente, los radicales alquilo, vinilo, cetilo y otros como los radicales centrados en Sn y Si se consideran como nucleofílicos, afines por tanto a grupos deficientes de electrones, y caracterizados por tener su SOMO en un nivel de alta energía. Por el contrario, los radicales centrados en oxígeno, nitrógeno, azufre, halógenos, y carbonos unidos a electro-atractores son considerados como radicales electrofílicos, en donde el SOMO tiene menor energía que los radicales nucleofílicos.[40,41]

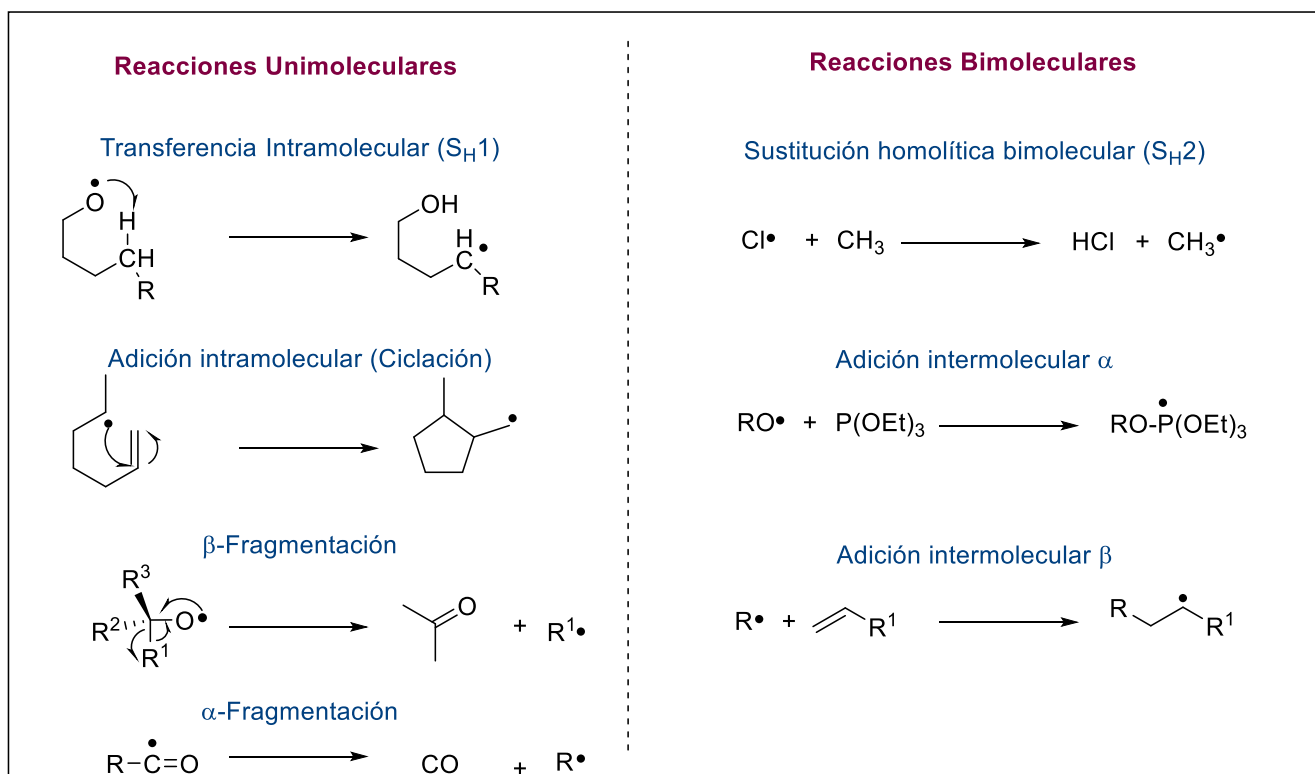
1.8.2. Reactividad elemental de los radicales libres

Los radicales se pueden generar de distintas maneras, principalmente a través de reacciones de 1) oxidorreducción: empleando oxidantes o reductores que generan radicales iónicos y de 2) homólisis, empleando condiciones de relativamente alta energía para romper un enlace débil de forma homolítica; generalmente utilizando termólisis o fotólisis. De manera más reciente, y en mayor sintonía con la química verde, el uso de catálisis fotoredox está ganando gran popularidad en la comunidad de química orgánica, debido a que, si bien se debe clasificar formalmente como reacciones de oxidorreducción, no se emplean cantidades estequiométricas de agentes redox, ni condiciones fuertes para generar los intermediarios deseados.[40,41] Lo anterior también sucede con la electroquímica, que como ya se mencionó, permite llevar a cabo reacciones redox evitando el uso de agentes oxidantes y reductores, debido a la naturaleza intrínseca de la técnica.[40,41]



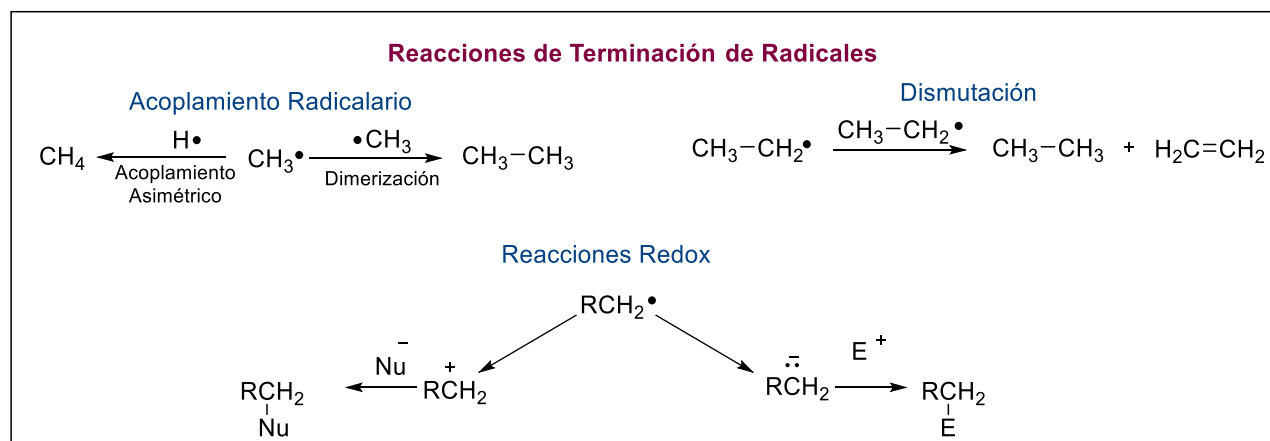
Esquema 8. Formas clásicas de generación de radicales libres.

Una vez generado el radical, y de acuerdo con el diseño de la reacción sintética, experimenta la reacción o reacciones deseadas, que generalmente consisten en la transformación de un radical en otro, etapa que se suele denominar de manera general como “propagación”. Sin embargo, es posible clasificar las reacciones de transformación radicalaria en 1) unimoleculares y 2) bimoleculares, las cuales se ejemplifican de manera ilustrativa en el Esquema 9.



Esquema 9. Reacciones elementales de radicales libres.[40,41]

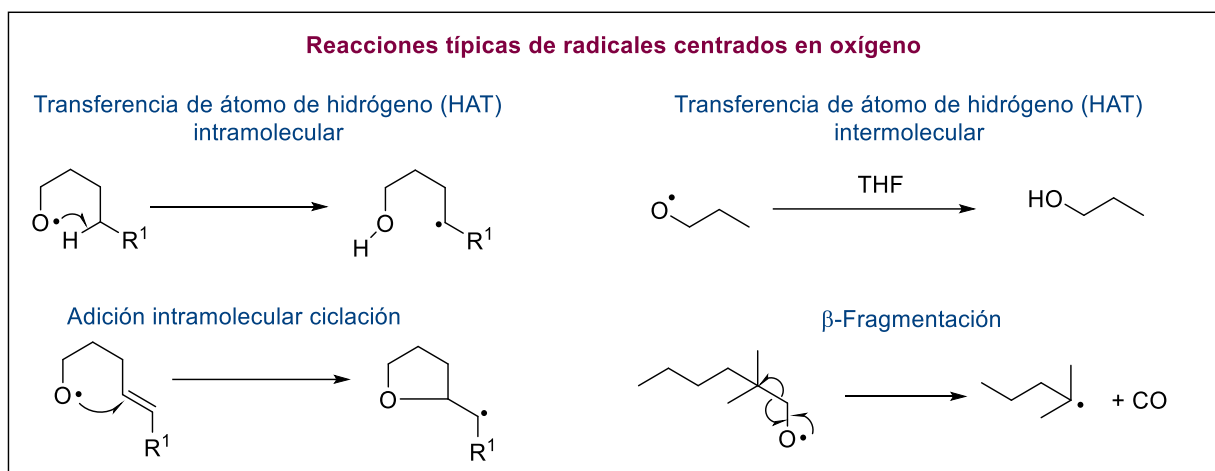
Por último, una vez realizada la reacción deseada, debe haber un agente que termine el proceso radicalario, obteniendo el producto esperado. Generalmente, las radicales pueden terminar por 1) Acoplamiento radicalario (dimerización u acoplamiento asimétrico de radicales), 2) dismutación y 3) oxidación o reducción del radical, formando cationes o aniones (Esquema 10).[40,41]



Esquema 10. Formas comunes de terminar reacciones radicalarias.

1.8.3. Radicales centrados en oxígeno.

Como ya se estableció, los radicales centrados en oxígeno o también llamados radicales alcoxilo, son considerados como radicales σ y electrofílicos, generalmente inestables, por lo que son sensibles a experimentar reacciones de transferencia de átomo de hidrógeno (HAT) intramolecular e intermolecular, ciclaciones ante ligaduras dobles y triples inactivadas y también reacciones de β -fragmentación. Esta reactividad les permite ser eficientes intermediarios sintéticos, que al ser diseñados, generados y controlados apropiadamente, es posible obtener excelentes resultados en síntesis orgánicas complejas.[40,41]



Esquema 11. Reacciones comunes de los radicales alcoxilo.

1.9. Catálisis Fotoredox para la generación de radicales libres

De manera muy general, la técnica de la catálisis fotoredox se basa en la capacidad de complejos de metales de transición y sus ligandos orgánicos para participar en procesos de transferencia electrónica (SET) con sustratos orgánicos mediante activación con luz visible. Estos complejos se denominan fotocatalizadores, y clásicamente están compuestos por ligandos de polipiridilo con sales metálicas de rutenio e iridio (Figura 14), aunque existen otras alternativas más económicas, a base de centros metálicos como Cerio, Cobre, Boro y más recientemente moléculas orgánicas,[42,43] entre otros. Generalmente, los fotocatalizadores son adicionados en cantidades muy pequeñas (1.0-10%, en relación molar con respecto al sustrato), representando una ventaja con respecto a los métodos que emplean agentes oxidantes y reductores en cantidades estequiométricas que generalmente son incompatibles entre sí.[44–46]

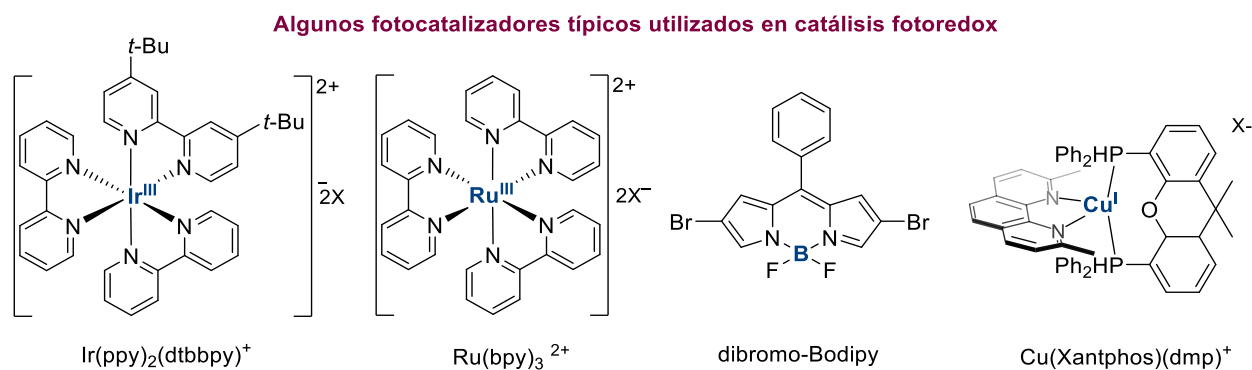
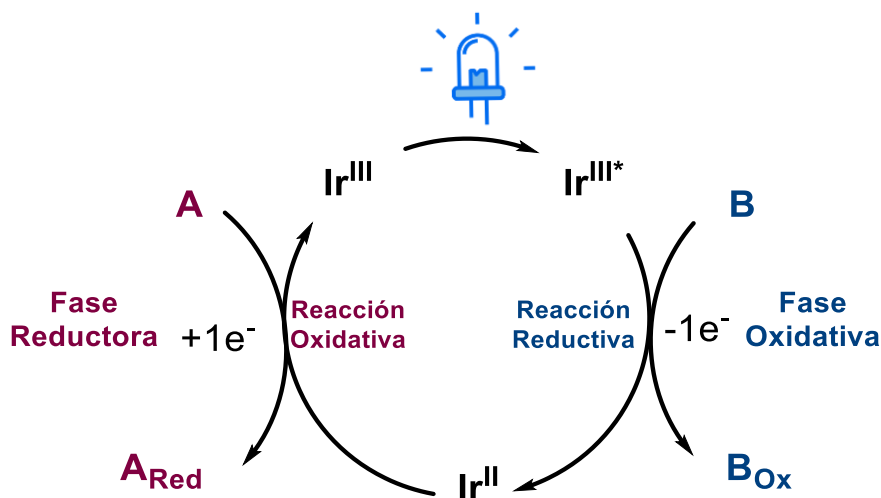


Figura 14. Fotocatalizadores comúnmente utilizados en reacciones fotoredox.

Cuando los fotocatalizadores absorben luz visible, forman estados fotoexcitados estables, que pueden participar en reacciones tipo SET, ya que pasan de ser agentes redox pobres en su estado basal, a ser excelentes mediadores redox en su estado excitado. En un apropiado diseño de un ciclo catalítico, se aprovechan las propiedades reductoras y oxidantes de las especies involucradas, generados a partir de la excitación del complejo metálico neutro (Esquema 12).[44–46]



Esquema 12. Ciclo catalítico de un fotocatalizador.

Esta química es muy atractiva para los químicos orgánicos sintéticos, debido a que los fotocatalizadores se activan con lámparas o leds de fácil adquisición, aunque hoy en día existen numerosos equipos más sofisticados que permiten temperar las reacciones e irradiar longitudes de onda específicas sobre el sustrato. Este tipo de equipos hace más eficientes las transformaciones, debido a que estos complejos generalmente no son termoestables, y pueden descomponerse en el transcurso de la reacción, debido al incremento de la temperatura debido la irradiación de la luz.[44–46]

La catálisis fotoredox ha demostrado ser particularmente importante en la química radicalaria, en la generación nuevos enlaces C-C, y de manera general en la funcionalización C(*sp*³)-H, permitiendo transformaciones únicas que no han sido posibles de obtener por otros métodos convencionales, reuniendo ciertas características que le han permitido posicionarse como técnica emblemática de la química verde o sostenible.[44–46]

En similitud a la electrosíntesis, la activación de las moléculas neutras a través de una SET, la catálisis fotoredox da lugar a iones radicales como intermediarios, evitando el uso de agentes redox o iniciadores radicalarios convencionales. En comparación con las reacciones promovidas por estaño, las reacciones fotoredox se dan lugar en condiciones mucho más suaves, y la mayoría de las reacciones se desarrollan a temperatura ambiente evitando calentamientos y el uso de compuestos tóxicos en cantidades estequiométricas.[47]

En la Tabla 1 se presenta una recopilación de algunos fotocatalizadores utilizados de manera común, con sus respectivos potenciales redox, tiempo de vida del estado excitado y la longitud de onda necesaria para su excitación.

Tabla 1. Recopilación de algunos datos de interés de los fotocatalizadores Redox.

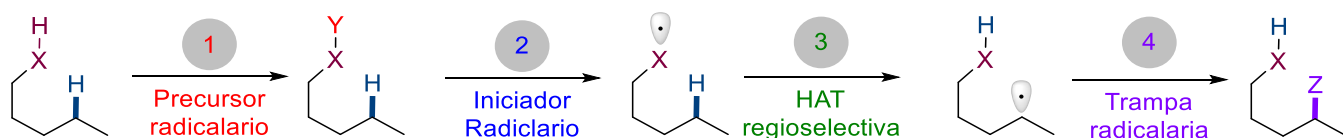
No	Fotocatalizador	$E_{1/2}$ (M^+/M^*)	$E_{1/2}$ (M^*/M^-)	$E_{1/2}$ (M^+/M)	$E_{1/2}$ (M/M^-)	λ^* (nm)
1	$Ru(bpy)_3^{2+}$	-0.81	+ 0.77	+1.29	-1.33	452
2	$Ir(ppy)_2(dtbbpy)^+$	-0.96	+0.66	+1.21	-1.51	455
4	Dibromo-Bodipy	-0.90*	-	-	-	534
5	$Cu(dap)_2^+$	-1.43	-	0.62	-	-
6	<i>fac</i> - $Ir(ppy)_3$	-1.73	+0.31	+0.77	-2.19	375

Potenciales vs SCE.[44] *Potencial vs Fc+/Fc[48]** λ^* = Longitud de onda de Excitación

1.10. Funcionalización Remota de Enlaces C-H vía transferencia de átomo de hidrógeno.

Se le denomina funcionalización remota a una estrategia sintética que consiste en activar un grupo funcional para obtener un intermediario reactivo, generalmente un radical libre, que, debido a su alta inestabilidad, evoluciona de manera regioselectiva e intramolecular, formando un nuevo radical libre en la misma molécula, pero en un sitio distinto al originalmente formado. Este

radical puede ser atrapado con otra molécula de interés, funcionalizando un átomo de carbono sp^3 que no reaccionaría en otra estrategia de síntesis. En esta sección se describirán los procesos radicalarios tipo cascada que permiten la funcionalización remota empleando la transferencia de átomo de hidrógeno (HAT), que da lugar a la formación de nuevos enlaces C-C o enlaces C-Heteroátomo. De manera general, las reacciones de funcionalización remota pueden ser clasificadas en 4 etapas descritas en el Esquema 13.[18]



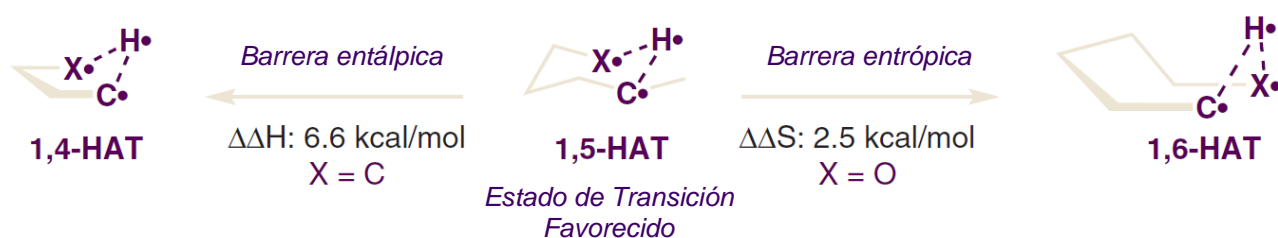
Esquema 13. Etapas generales para la funcionalización remota empleando reacciones radicalarias. Adaptado de [18]

Etapas 1: **Convertir la molécula base en un precursor radicalario.** Esta molécula base debe poseer una cadena hidrocarbonada que le permita la transferencia de la etapa 3, y generalmente se toma como punto de partida compuestos como alcoholes, aminas y ácidos carboxílicos. Este paso puede ser evitado si la molécula base es susceptible a una activación sin necesidad de convertirse en un precursor radicalario.[18]

Etapas 2: **Generación del radical libre, a partir de la activación del precursor radicalario.** Típicamente estos radicales libres están ubicados en un heteroátomo como O y N, o incluso en átomos de C. Los iniciadores radicalarios pueden ser clásicos como peróxidos, AIBN y Bu_3SnH , altas temperaturas o irradiación con energía UV de alta energía, o estrategias más modernas como el uso de catalizadores fotoredox, reactivos de yodo hipervalente o activación electroquímica.[18]

Etapas 3: **Transferencia regioselectiva de átomo de hidrógeno.** Esta HAT regioselectiva está gobernada por una apropiada conformación del intermediario generado, por lo que es necesario que la molécula base seleccionada permita la extracción del átomo hidrógeno, en el sitio deseado. De manera típica, la transferencia de átomo ocurre con alta regioselectividad en la posición δ (1,5-HAT), esto ocurre debido al estado de transición formado, que consiste en un anillo de seis miembros en conformación de silla, con un acomodo geométrico bastante lineal entre los

átomos involucrados en la transferencia (C-H-X). Este estado de transición muy estable construye una barrera entálpica con respecto al estado de transición de 5 miembros (1,4-HAT) y una barrera entrópica con el estado de transición de 7 miembros (1,6-HAT) origen de la regioselectividad de este proceso. Sin embargo, diseños apropiados en la estructura del sustrato, así como el uso de aditivos y disolventes específicos pueden generar otra regioquímica además de la descrita.[18]



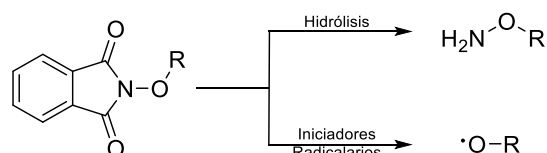
Esquema 14. Origen de la regioselectividad en la transferencia de un átomo de hidrógeno 1,5. Tomado de [18]

Etap 4: Captura del radical. Consiste en el paso final de la cascada de reacciones, que permite finalizar la funcionalización remota, de un carbono no reactivo en condiciones normales. El compuesto que se utiliza como trampa radicalaria depende del interés en la funcionalización que se desea. En este sentido, los procesos mediados por radicales ofrecen una amplia gama de complementariedad sintética con respecto a otros enfoques mediados por metales.[18]

2. ANTECEDENTES

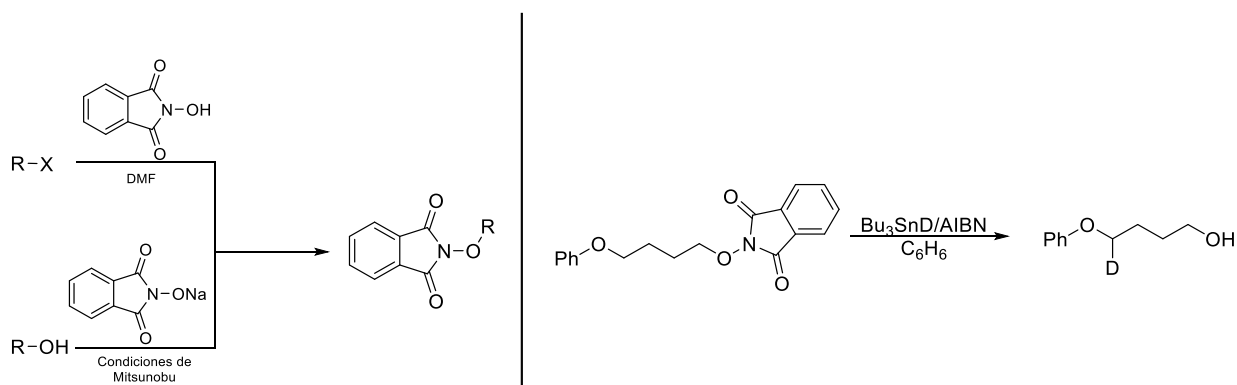
2.1. Uso de *N*-alcoxiftalimidias en la generación de radicales libres.

Las *N*-alcoxiftalimidias (NAFIs) son compuestos importantes, utilizados como intermediarios en la síntesis de fármacos y productos naturales, aprovechando sus dos reactividades principales: a) la hidrólisis del anillo de ftalimida, para generar *N*-alcoxiaminas, y, b) la ruptura homolítica del enlace *N*-O para generar radicales centrados en oxígeno. En la presente investigación, se discutirá únicamente el segundo caso (Esquema 15).



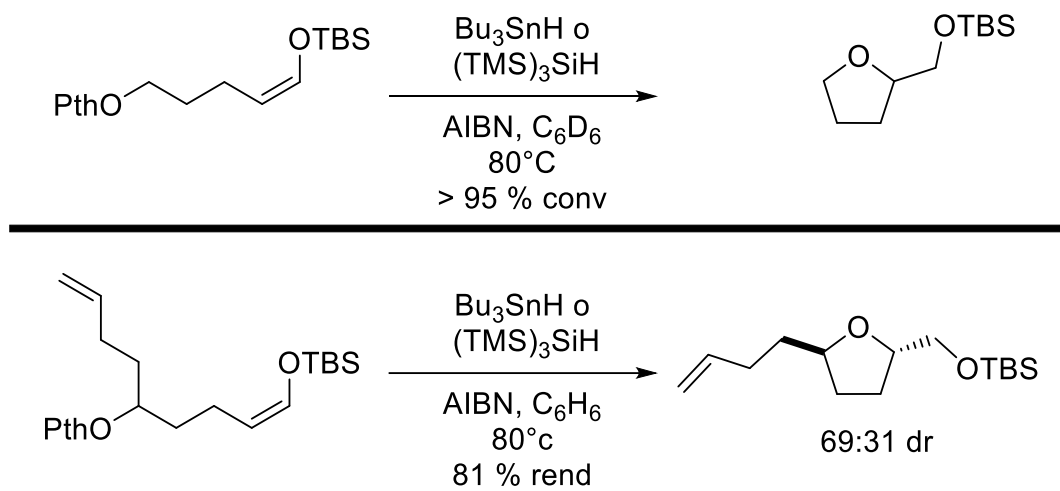
Esquema 15: Reactividad principal de las *N*-alcoxiftalimidias.

El primer reporte del empleo de las NAFIs para generar radicales libres data de 1998 cuando Kim y colaboradores demostraron que era posible obtener radicales alcoxilo empleando la clásicas condiciones de los reactivos de estaño y AIBN.[1] En dicho estudio, se presentan distintos ejemplos de la síntesis de NAFIs, a partir de sus respectivos alcoholes y la *N*-hidroxiftalimida (NHFI), utilizando la reacción de Mitsunobu, o a partir del haluro de alquilo correspondiente y la sal sódica de la NHPI. Las NAFIs son sometidas a condiciones radicalarias (Bu_3SnH y AIBN, en reflujo con benceno). Al emplear el compuesto de estaño deuterado, se pudo observar una reacción de transferencia de átomo de hidrógeno 1,5 (1,5-HAT) (Esquema 16).[1]



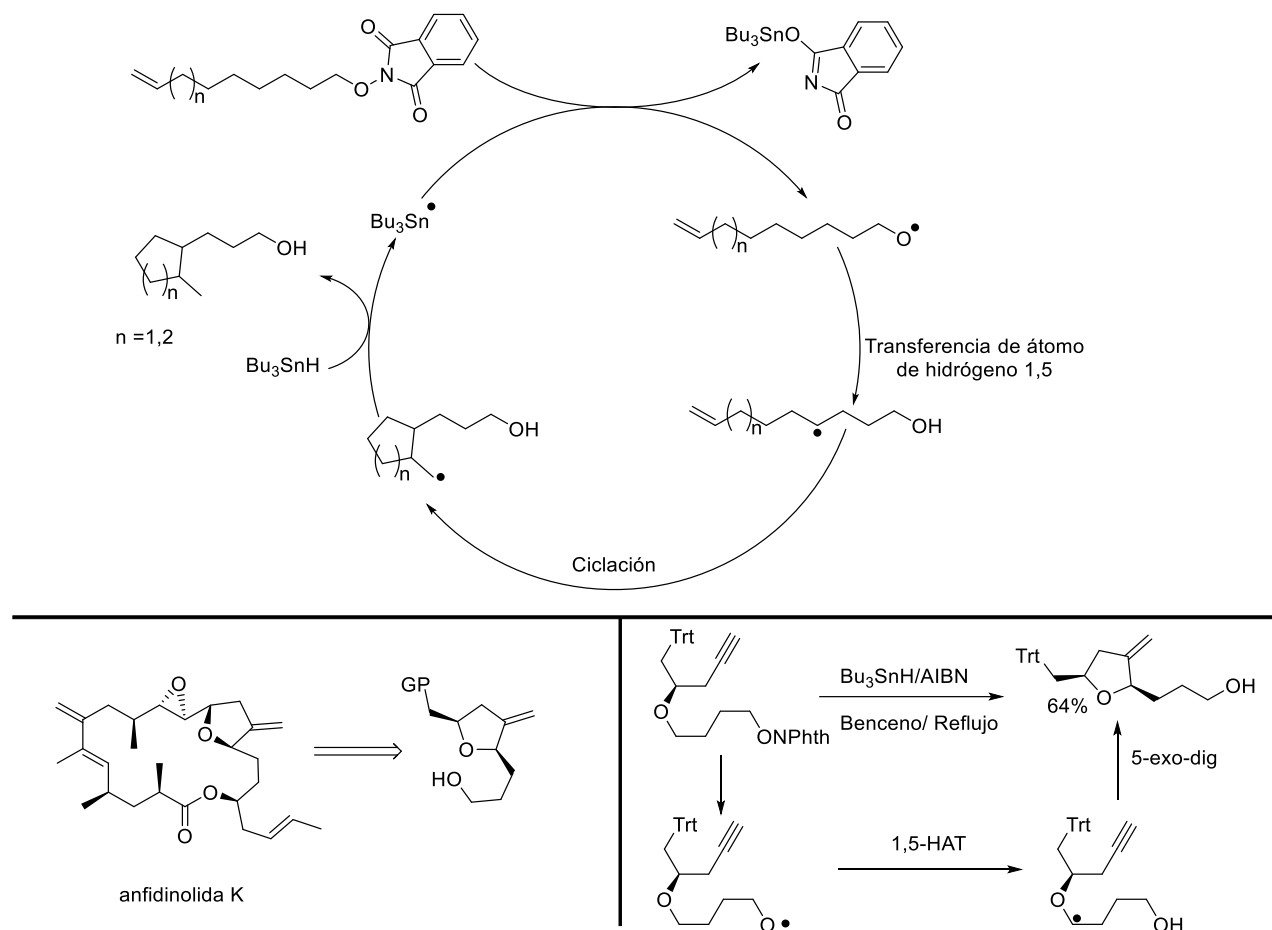
Esquema 16. Síntesis de NAFIs, y su empleo en la generación de radicales libres. Evidencia de 1,5-HAT. Adaptado de [1]

El grupo de Sammis ha realizado estudios detallados sobre las reacciones en cadena, iniciadas a través de las reacciones radicalarias de las NAFIs. Entre sus investigaciones destacan las ciclaciones radicalarias de los radicales alcoxilo, sobre éteres de silil-enoles, observando buena quimioselectividad sobre olefinas no activadas, obteniendo sililoxi-tetrahidrofuranos, demostrando que la reactividad deseada de las NAFIs se pueden obtener con hidruros de estaño (Bu_3SnH) y de silicio ($(\text{TMS})_3\text{SiH}$).[3,5]



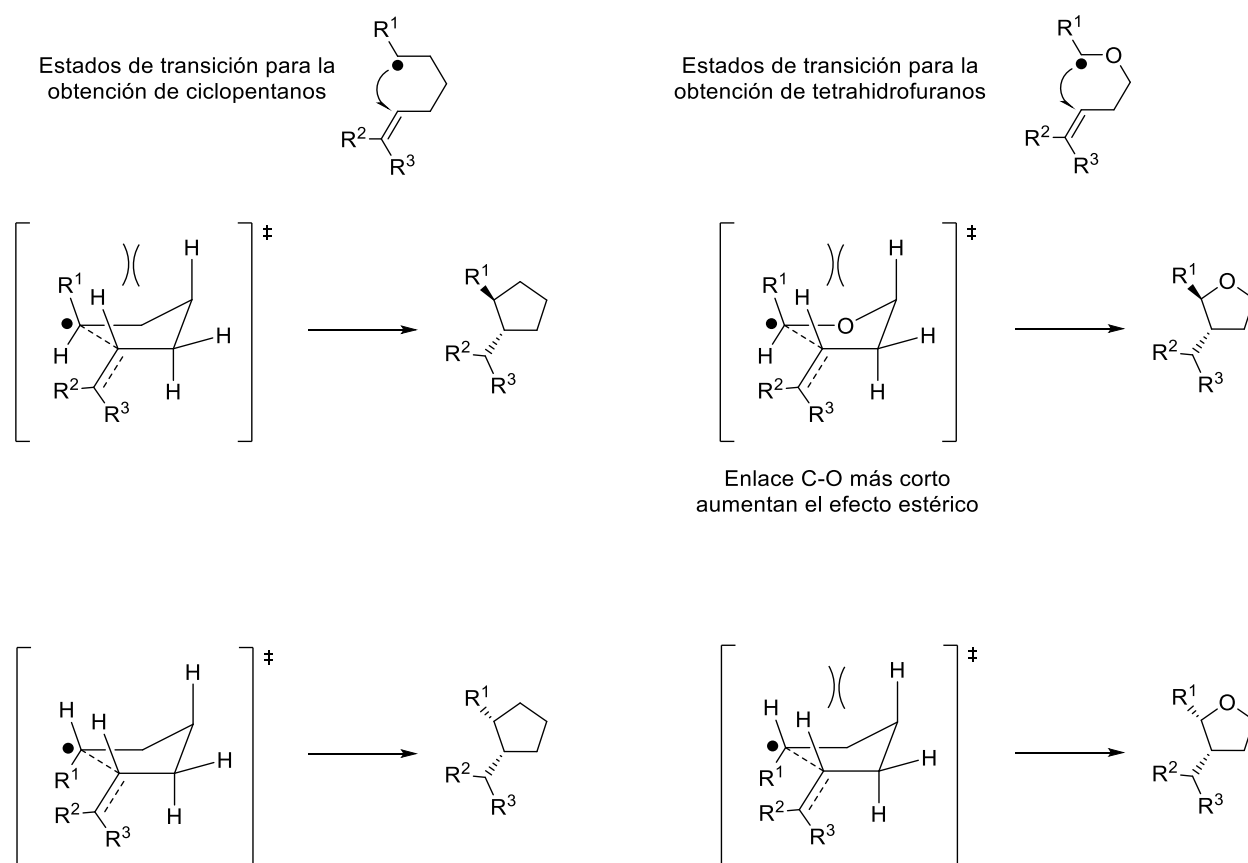
Esquema 17. Ciclación radicalaria de radicales alcoxilo, sobre éteres de silil-enoles.

Sammis también demostró que es posible construir no solo heterociclos, sino también carbociclos, diseñando sustratos que permitan una transferencia 1,5-HAT, inmediatamente después de la transferencia de la formación del radical alcoxilo.[2] A pesar de la versatilidad del uso de estos compuestos, hasta hace poco tiempo existía el problema de la necesidad de usar los hidruros de estaño (que podrían ser sustituidos por hidruros de silicio), y sus desventajas asociadas, como la toxicidad de los compuestos organoestañados y la dificultad de separar estos compuestos del producto de interés. A pesar de ello, esta estrategia de reacciones radicalarias en cadena, fue aplicada para acceder a un intermediario importante en la síntesis total de la (-)-anfidinolida K, producto natural aislado del gusano plano de Okinawa (*Amphiscolops sp*), con importantes actividad citotóxica contra células cancerosas L1210 ($\text{IC}_{50} = 1,65 \mu\text{g mL}^{-1}$) y KB ($\text{IC}_{50} = 2,9 \mu\text{g mL}^{-1}$) *in vitro*. [49]



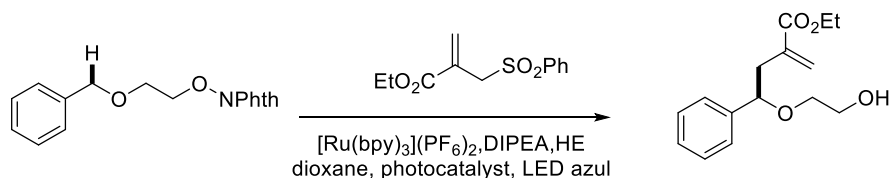
Esquema 18. Obtención de carbociclos y heterociclos por medio de reacciones radicalarias en cadena, empleando NAFIs. Obtención de un intermediario de síntesis de la (-) anfidinolida K. [2]

Además, el grupo de Sammis realizó experimentos para controlar la diastereoselectividad del tetrahidrofurano obtenido, en donde demostraron que la incorporación de átomos de oxígeno generalmente conduce a diastereoselectividades más altas en la obtención de tetrahidrofuranos y ciclopentanos, respectivamente, en comparación con los análogos de carbono. [4] Este resultado, junto con la quimioselectividad de la transferencia de átomos de hidrógeno, amplía las aplicaciones de estas ciclaciones en la síntesis rápida de tetrahidrofuranos funcionalizados. Este aumento en la diastereoselectividad se explica por las diferencias entre las longitudes de enlace C-C y C-O, que son clave en el intermediario de la ciclación, que se puede apreciar de manera clara en la conformación de silla del intermediario en cuestión (Esquema 19).

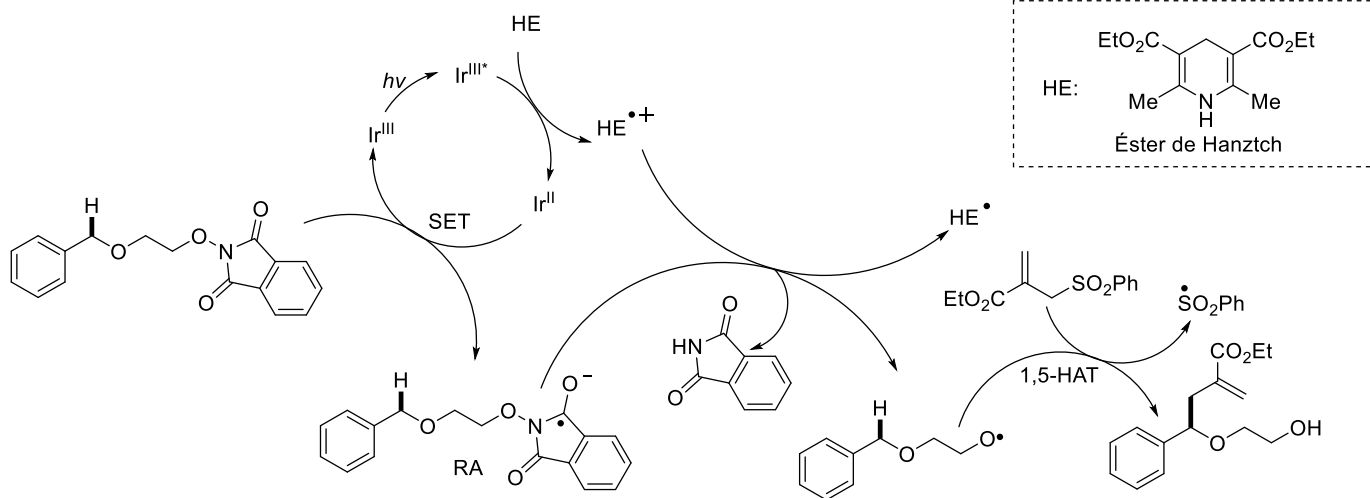


Esquema 19. Origen de la diastereoselectividad de formación de carbociclos vs oxaciclos. Adaptado de [4]

Más recientemente, Chen y colaboradores publicaron la activación de las NAFIs, sustituyendo las condiciones clásicas radicalarias por el uso de catalizadores fotoredox de Iridio y el éster de Hantzsch como reductor, permitiendo, un proceso más limpio, para la generación de los radicales alcoxilo a partir de estos sustratos.[50] En los sustratos diseñados por Chen, se logró que el sustrato experimentara una transferencia de átomo de hidrógeno 1,5, luego de la ruptura homolítica del enlace N-O de la NAFI, en los que el radical alquilo generado experimentaba reacciones de vinilación o alilación. El mecanismo plantea un rol múltiple del éster de Hantzsch en la reacción (Esquema 20).



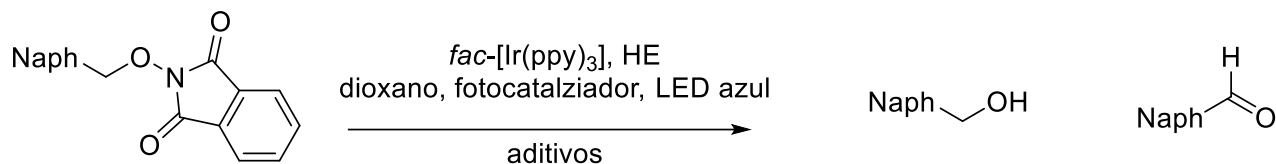
Mecanismo Propuesto



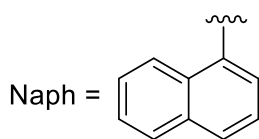
Esquema 20. Mecanismo de reacción para la alilación remota empleando reacciones de catálisis fotoredox. Adaptado de [50]

Como se puede observar en el Esquema 20 el éster de Hantzsch (HE), además de ser el reductor de sacrificio para cerrar el ciclo del fotocatalizador, tiene un papel fundamental como ácido de Brønsted en su forma oxidada ($\text{HE}^{\bullet+}$), promoviendo la ruptura del radical anión (RA) de la *N*-alcoxiftalimida. Estudios adicionales del mecanismo, empleando la *N*-alcoxiftalimida derivada del 1-naftalenilmetanol, demostraron que cuando se utiliza ácido fórmico como aditivo se observa un incremento en la formación del producto reducido de la NAFI, es decir, el alcohol en comparación de cuando no hay ácido (ver tabla 2).[50]. Por el contrario, cuando se agrega una base como carbonato de sodio, el rendimiento del alcohol disminuye en comparación a cuando no hay base, y empieza a formarse el producto carbonílico correspondiente al alcohol, es decir 1-naftaldehído (ver Tabla 2).

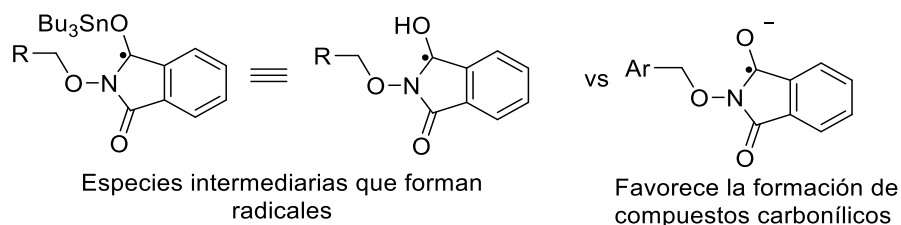
Tabla 2. Importancia del medio ácido en la formación de radicales centrados en oxígeno, a través de las reacciones de catálisis fotoredox de NAFIs.[50]



Entrada	Aditivo	Conversión	Rendimiento Alcohol	Rendimiento Aldehído
1	-	> 95%	61%	0%
2	HCO ₂ H	> 95%	82%	0%
3	Na ₂ CO ₃	> 95%	50%	17%

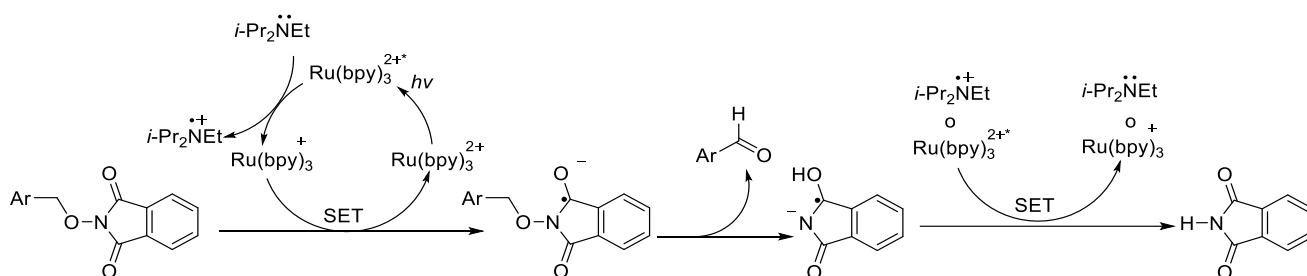


Los resultados de estos experimentos indican que la protonación del anión radical *N*-alcoxifalimida es importante para favorecer una ruptura homolítica que forme el radical alcoxilo. Este intermediario protonado es similar al producto del acoplamiento del anión radical *N*-alcoxifalimida con el tributilestaño en los sistemas descritos anteriormente llevados a cabo por el grupo de Sammis. Por el otro lado, cuando no existe una especie que permita la protonación del radical anión, se favorece la vía de una eliminación intramolecular, en donde el radical anión experimenta una reacción ácido-base intramolecular formando el aldehído observado.[11] Esta eliminación intramolecular ha sido observada en disolventes apróticos, que permiten la estabilización del radical anión.



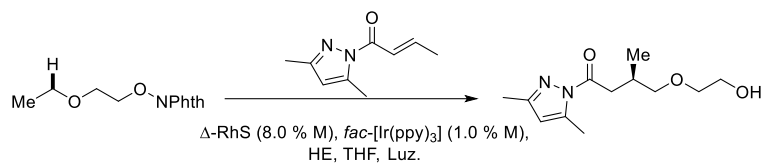
Esquema 21. Distintos intermediarios obtenidos en las reacciones de NAFIs.

Los resultados obtenidos con la *N*-(1-naftalenilmetiloxi)ftalimida, concuerdan con lo reportado con Sammis en 2009, en donde se estudió la activación de *N*-benciloxiftalimidias (NBOFIs) utilizando fotocatalizadores de rutenio, observando la formación de los correspondientes productos carbonílicos de la fragmentación N-O, mediante un proceso que ellos llaman “fragmentación redox fotoinducida”. [11] A pesar de ser una activación fotoredox de sustratos similares, la diferencia principal de este último ejemplo, con los expuestos por Chen, es que se utilizó DIPEA, en lugar del HE, como reactivo de sacrificio en la reacción fotoredox. Este cambio es fundamental, debido a que se inhibe la protonación del reactivo del el RA de la NBOFI.

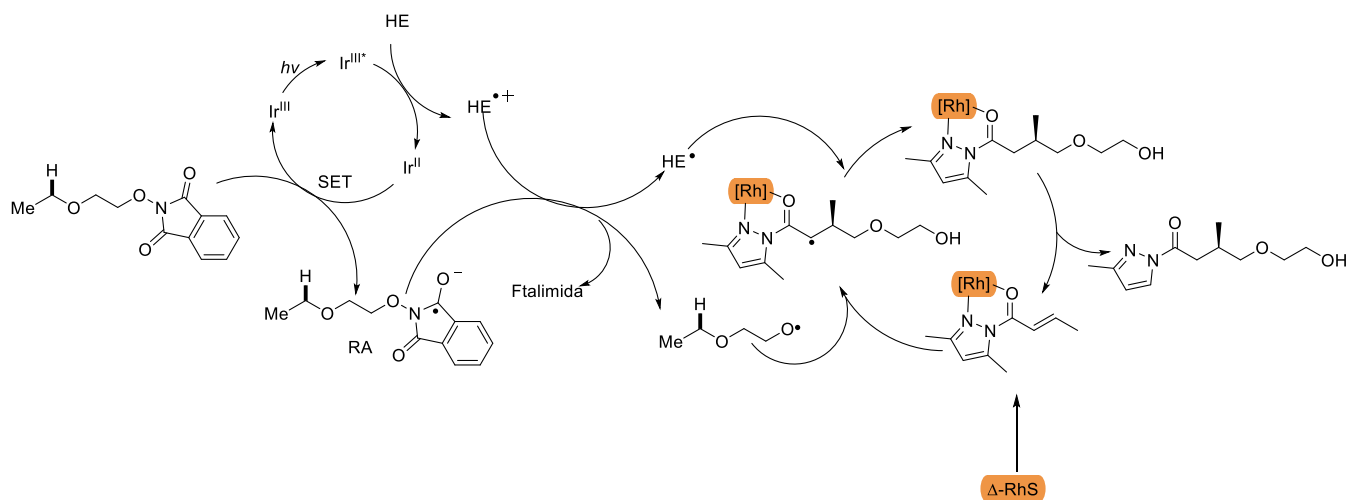


Esquema 22. Fragmentación de NBOFIs, empleando condiciones de catálisis fotoredox. [11]

También en el año 2017, Meggers diseñó una estrategia sintética basada en la generación de radicales centrados en oxígeno a partir de *N*-alcoxiftalimidias con una estructura base similar a la de Chen, empleando fotocatalizadores a base de iridio, acoplados con catalizadores asimétricos a base de rodio. [51] Este esfuerzo brinda una opción muy importante para la generación de centros estereogénicos en condiciones radicalarias suaves, y con cantidades muy pequeñas de los catalizadores (1% del fotocatalizador y 8% del catalizador asimétrico). Una de las limitaciones de este método es que la enantioselectividad está restringida a al uso de *N*-acilpirazoles como aceptor radicalario, ya que su estructura le permite complejar al catalizador asimétrico debido a las características como ácido de Lewis de este último.

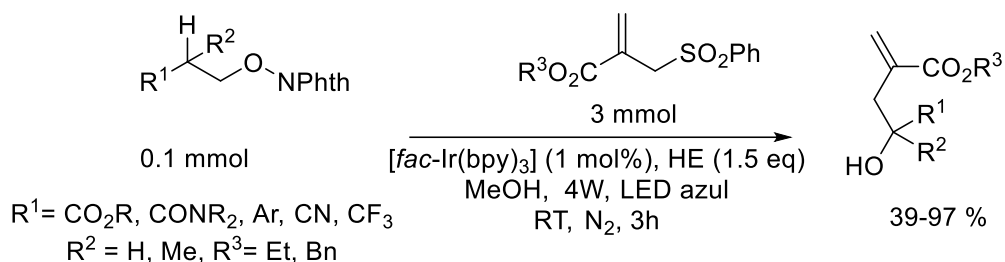


Mecanismo Propuesto

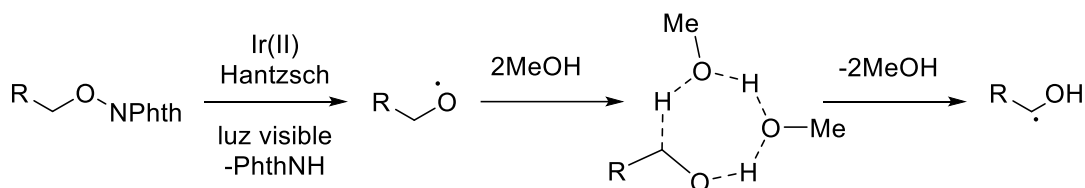


Esquema 23. Funcionalización remota de enlaces C(sp^3)-H, empleando inductores de quiralidad.[51]

Si bien la transferencia 1,5-HAT es más común, se han reportado condiciones en las que las 1,2-HAT en radicales alcoxilo formados a partir de NAFIs es posible. Chen y colaboradores proponen que los radicales alcoxilo provenientes de la activación de las NAFIs, pueden experimentar una 1,2-HAT, en presencia de disolventes próticos como el metanol, formando un estado de transición cíclico basado en enlaces de puente de hidrógeno con el disolvente, estableciendo las condiciones para superar la barrera energética que impide la transferencia 1,2.[52,53]



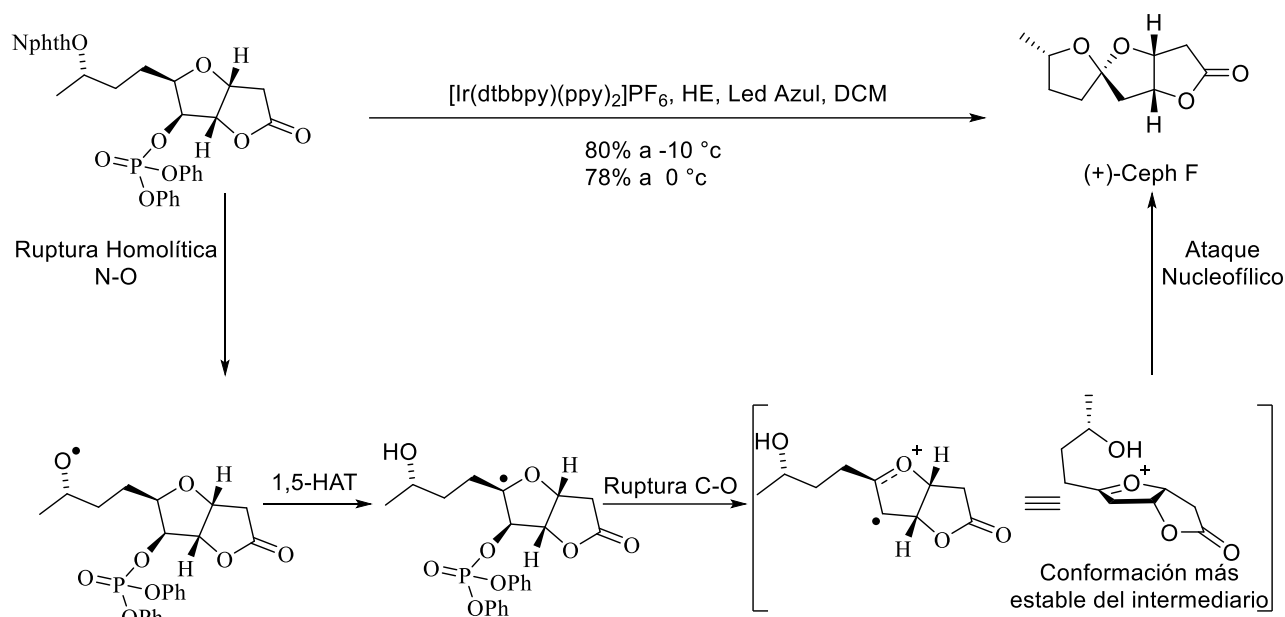
Transferencia de átomo de hidrógeno 1,2 promovida por metanol



Esquema 24. Funcionalización enlaces C(sp³)-H, mediante 1,2-HAT, empleando metanol.[52,53]

2.2. Aplicación de las reacciones radicalarias de N-alcoxitfalimidias en obtención productos naturales.

La robustez de la NAFIs para la generación de radicales libres ha permitido su aplicación en la obtención de productos naturales y en diseños de síntesis con alta regio y estereoselectividad. El grupo del profesor Sartillo ha diseñado elegantes procesos de síntesis, llevando a cabo espirociclaciones para acceder a la cefalosporina E y F, que son metabolitos aislados del hongo *Cephalosporium aphidicola*, y que tienen propiedades antimicrobianas selectivas contra hongos, y bacterias tipo coco y otras gran positivas.[54] De manera general, la estrategia se puede definir como una reacción “tandem” debido a que el radical centrado en oxígeno que se genera después de la activación de la NAFI, experimenta una transferencia 1,5-HAT, que promueve la salida de un grupo saliente vecinal (generalmente fosfonatos), formando un radical catión con un carácter electrofílico en el C vecino al O del anillo furano, que posteriormente se convierte en un espirocentro (Esquema 25). La reacción continúa con el ataque nucleofílico del oxígeno de la cadena lateral, formando el espirocetal deseado. Esta reacción ha sido realizada en condiciones clásicas de estaño para obtener la cefalosporolide E,[6,7] y de manera más reciente en condiciones fotoredox para obtener la cefalosporina F.[55]



Esquema 25. Síntesis de productos naturales conteniendo espirociclos, a través de la activación reductiva de NAFIs.[55]

2.3. Activación electroquímica de las *N*-benciloxifalimida: Síntesis de productos carbonílicos.

Con respecto al estudio electroquímico de las NAFIS y NBOFIs, aparte del presente trabajo, sólo existe un reporte previo, realizado por Terent'ev y colaboradores.[12] En dicho artículo se discutió el comportamiento electroquímico de los NBOFI a nivel electroanalítico y teórico, encontrando una reactividad similar a la reacción fotoredox de Sammis. Los productos carbonílicos finales se identificaron mediante voltamperometría cíclica (CV) sin reportar ninguna reacción preparativa, y sin informar rendimientos aislados de los aldehídos obtenidos, porque el objetivo de los autores no era un enfoque sintético.[21]

En la Figura 15 se presentan los voltamperogramas cíclicos del sustrato modelo seleccionado para dicho estudio, la *N*-benciloxifalimida, en la que se grafican sobre los voltamperogramas de sus productos de reducción, que son el benzaldehído y la ftalimida. Como se puede observar, los picos de reducción del sustrato modelo, encajan perfectamente con lo de los productos de reducción, demostrando su formación durante la electrólisis.

En el mecanismo propuesto para la electroreducción de este sustrato, se plantea la activación por medio de una reducción en el electrodo, desencadenando la ruptura, para formar el correspondiente aldehído y un equivalente de ftalimida reducida. Esta especie es lo suficiente reductora, para reducir la NBOFI inicial, dando una vía extra de reducción, y por consecuencia, necesitando menos de un electrón por mol para consumir en su totalidad la materia prima. Esta última característica motivó a los autores a denominar esta reacción como una "catálisis autosostenida" ($n < 1e^-$).

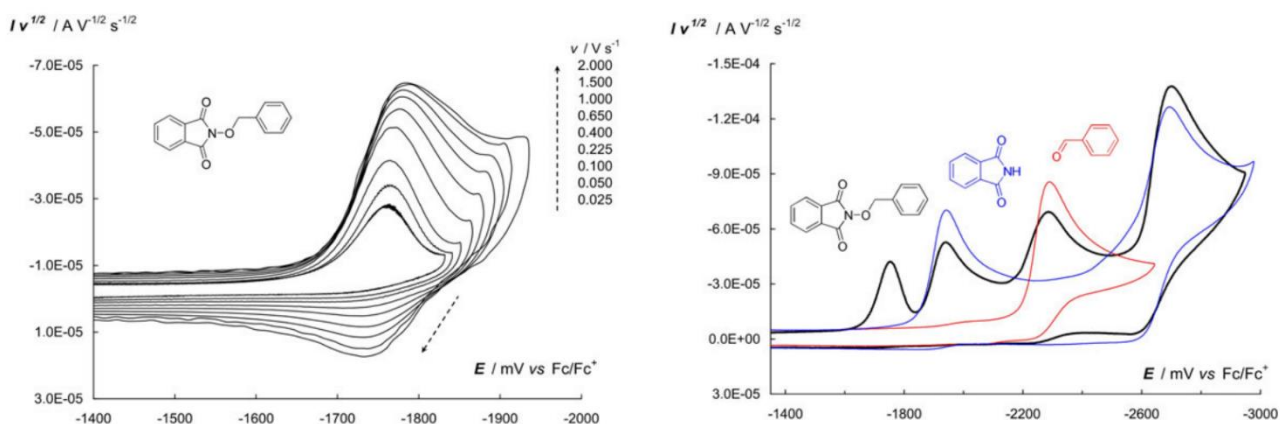
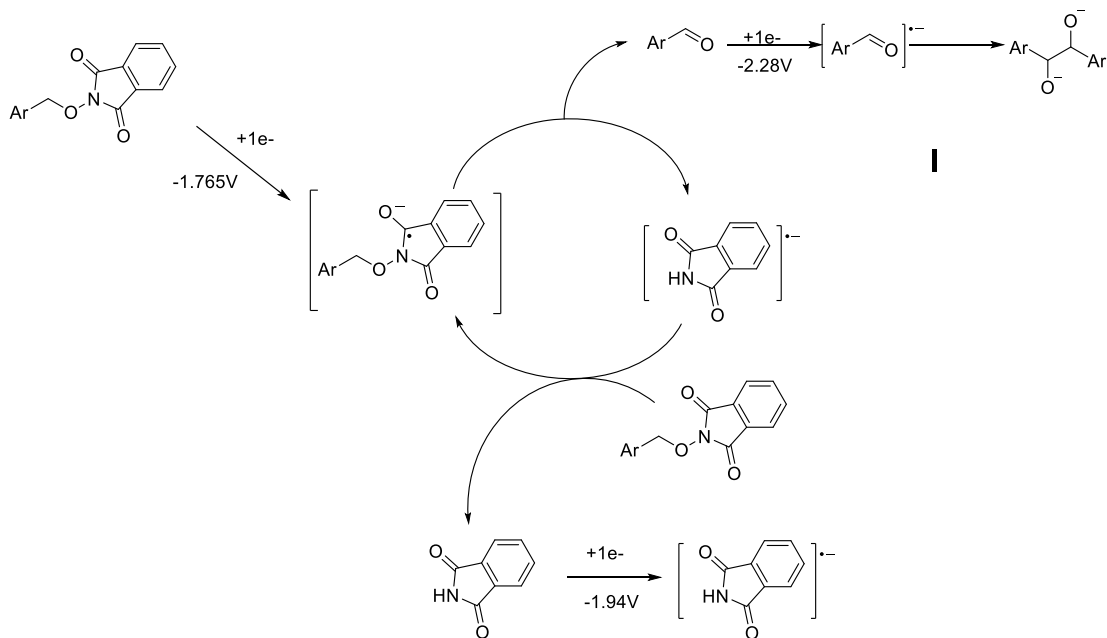
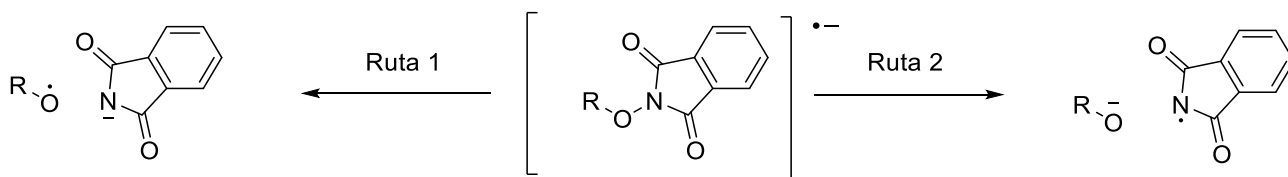


Figura 15. Voltamperograma cíclico de *N*-bencioxiftalimida, 5 mM en DMF a distintas velocidad de barrido (derecha), y comparados con los voltamperogramas de la ftalimida y el aldehído (derecha). Tomado de referencia [21]. Voltamperogramas de acuerdo con la convención USA.



Esquema 26. Mecanismo de descomposición electroquímica de *N*-alcoxifalimidias. Adaptado [21]

Los cálculos teóricos presentados y discutidos en el mencionado estudio están orientados a determinar si la ruptura del enlace N-O en los RA puede producir radicales centrados en nitrógeno y la carga negativa en oxígeno, o viceversa.

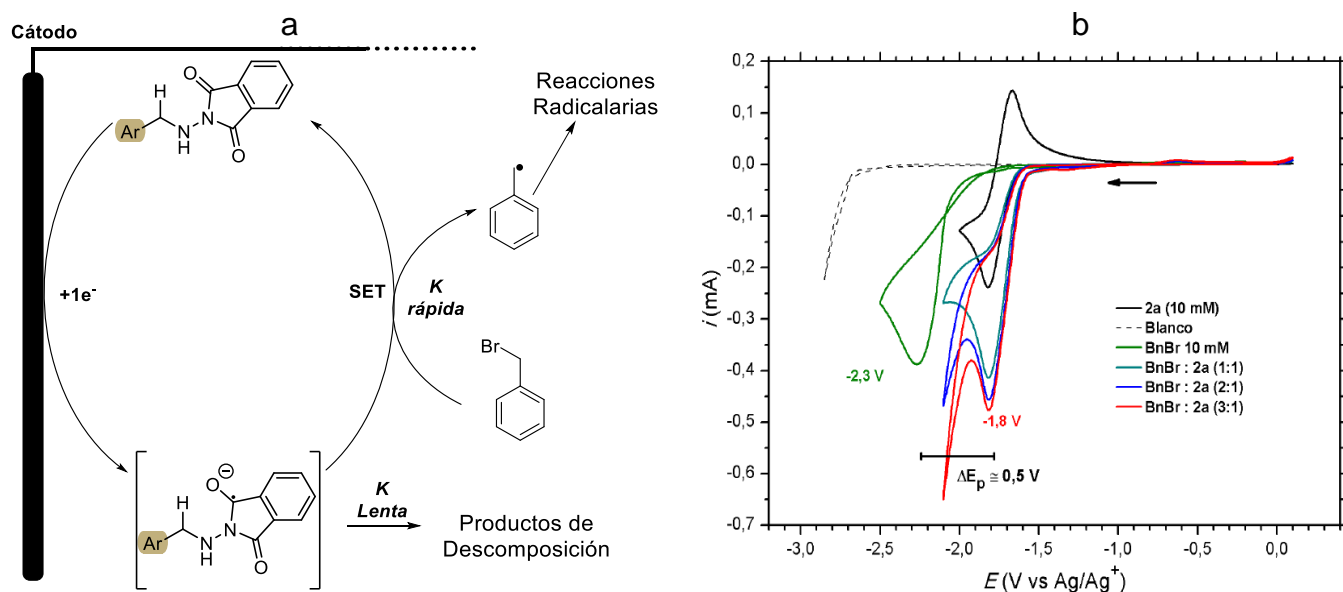


Esquema 27. Rutas propuestas para la ruptura homolítica del radical anión de NAFIs.[21]

Sus cálculos establecieron que, el camino de fragmentación depende en gran medida del sustituyente en el oxígeno (Esquema 27). Para una NAFI y una NBOFI (R = alquilo o bencilo), la fragmentación de la Ruta II con la formación de un anión alcóxido es tan desfavorable ($\Delta G \sim +20$ - 30 kcal/mol), que el único modo de fragmentación viable es la Ruta I que produce el anión ftalimiduro y un radical alcoxilo ($\Delta G \sim -20$ kcal/mol).

2.4. Comportamiento electroquímico de las *N*-aminobencilftalimidias.

Recientemente, Patiño y Frontana estudiaron las propiedades electroquímicas de los sustratos análogos nitrogenados de las *N*-benciloxiftalimidias, es decir los *N*-aminobencilftalimidias,[56] con el objeto de determinar si su reducción desencadenaba la generación de radicales centrados en nitrógeno, o la formación de iminas. Sin embargo, las voltamperometrías cíclicas de estos sustratos mostraron de manera inesperada una reversibilidad electroquímica muy buena, lo que se traduce en una estabilidad del radical anión formado tras la reducción de la *N*-aminobencilftalimida (Esquema 28), que en principio hace inviable la ruptura del enlace N-N del sustrato. Sin embargo, la estabilidad del sustrato fue aprovechada para su aplicación como mediador redox, demostrando su aplicabilidad en la reducción selectiva del bromuro de bencilo.



Esquema 28. Uso de *N*-aminobencilftalimidias, como mediadores redox. Imagen adaptada de [56].

a) Mecanismo propuesto para la actuación de la *N*-aminobencilftalimida como mediador redox en reducciones. b) Respuesta voltamperométrica del mediador redox (línea negra), al agregarse 1 equivalente de bromuro de bencilo (celeste), 2 equivalentes de bromuro de bencilo (azul) y 3 equivalentes de bromuro de bencilo (rojo), en el VC en verde muestra la reducción del bromuro de bencilo sin presencia del mediador.

Como ha sido presentado y discutido ampliamente, las propiedades redox de las NAFIs y NBOFis, permiten su utilización en diversas aplicaciones sintéticas muy diversas, desde conversión de sustratos sencillos, hasta la síntesis total de productos naturales. Estas reacciones han sido desarrolladas empleando agente que inician reacciones SET de forma química o fotoredox, pero no existen, además del presente trabajo, estudios que permitan evaluar la actividad NAFIs y NBOFis cuando están son evaluadas electroquímicamente.

Este trabajo doctoral presenta los resultados de la evaluación de las propiedades electroquímicas de las NBOFis y NAFIs, a nivel analítico, para luego ser escalados a nivel preparativo, así como algunas variaciones en condiciones de trabajo, que han permitido modular los productos de la reducción electroquímica los sustratos en estudio.

CAPÍTULO II:

ESTUDIO ELECTROQUÍMICO DE *N*-BENCILOXIFTALIMIDAS. ESTUDIO DEL MECANISMO Y ELECTROSÍNTESIS PREPARATIVA DE PRODUCTOS CARBONÍLICOS

1. JUSTIFICACIÓN

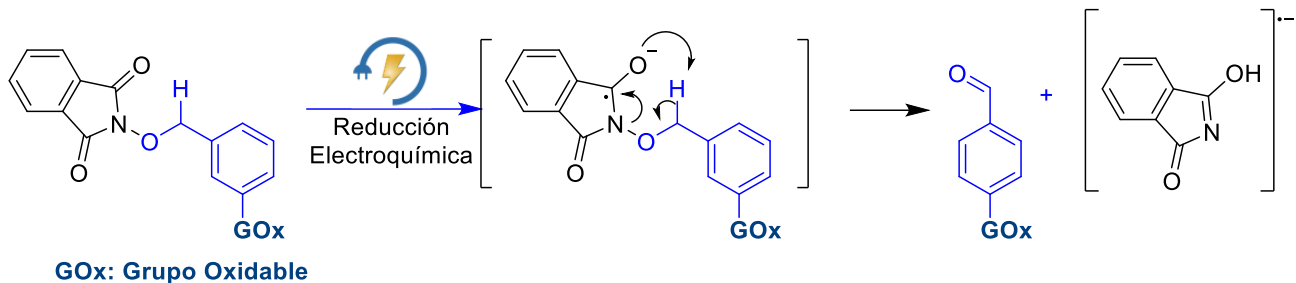
La síntesis orgánica moderna demanda una diversidad de metodologías que permitan realizar transformaciones químicas selectivas, cumpliendo las siguientes características: 1) alta eficiencia y quimioselectividad, 2) consideración de la mayor cantidad de principios de la química verde posibles, 3) subproductos que no representen problemas en la purificación y aislamiento de los productos de interés y 4) aplicación a escala de multigramos; de esta manera, dichas metodologías podrán ser aplicables a moléculas complejas como intermediarios en las síntesis de fármacos o de productos naturales.

Si bien es cierto que existe una diversidad alta de reacciones de oxidación de alcoholes, para obtener sus correspondientes compuestos carbonílicos, es común que estas transformaciones se lleven a cabo empleando agentes oxidantes que pueden no ser compatibles con otros grupos oxidables, siendo necesario el uso de grupos protectores. Por lo anterior, siempre es bienvenido generar nuevas alternativas que permitan la síntesis de compuestos carbonílicos, que permitan ser aplicados a sustratos que contengan grupos que puedan ser oxidados empleando otros agentes oxidantes tradicionales. La primera parte del presente trabajo consiste en el estudio del mecanismo de la generación de compuestos carbonílicos a partir de la reducción electroquímica de NBOFIs, y posteriormente optimizar las condiciones en la que se generan, y extender la metodología a una serie de ejemplos, que permitan sintetizar aldehídos que contengan grupos oxidables, dando una alternativa al uso de agentes oxidantes para la obtención selectiva de compuestos carbonílicos.

Hasta la fecha, se han realizado muy pocos estudios sobre el comportamiento electroquímico de las *N*-alcoxifalimidias (tanto a nivel analítico como a nivel sintético), por lo que es necesario comprender todos los procesos químicos que pueden llevarse a cabo, tanto en condiciones de reducción como de oxidación, evaluando todos los componentes que intervienen en la reacción electroquímica, como lo son: potencial aplicado, intensidad de corriente, disolvente, electrolito soporte, composición de los electrodos, etc. Por lo anterior, la presente investigación aportará información importante sobre la química redox de este tipo de compuestos y su uso como estrategia sintética a través de reacciones electroquímicas.

2. HIPÓTESIS

1. Es posible obtener los productos carbonílicos correspondientes de *N*-benciloxifitalimidias en escala preparativa, que contengan grupos oxidables, en condiciones de activación catódica, estableciendo una alternativa para la generación de derivados carbonílicos de manera selectiva en condiciones no oxidativas.



Esquema 29. Generación selectiva de grupos carbonílicos en presencia de otros grupos oxidables en condiciones reductivas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general.

- Activar electrorreductivamente *N*-alcoxifalimidias para obtener, mediante una serie de reacciones radicalarias, productos carbonílicos a escala preparativa.

3.2. Objetivos particulares.

- Estudiar el mecanismo propuesto para la obtención de productos carbonílicos a partir de la reducción catódica de las NBOFIs.
- Sintetizar NBOFIs que contengan en su estructura otros grupos funcionales oxidables, para evaluar el comportamiento de estos grupos
- Establecer las condiciones de reacciones óptimas para llevar a cabo la síntesis de productos carbonílicos.
- Separar y purificar los compuestos obtenidos y analizar espectroscópicamente por las técnicas habituales de síntesis orgánica.

4. PARTE EXPERIMENTAL Y METODOLOGÍA

4.1. Estudio del mecanismo de la reacción de obtención de productos carbonílicos, a partir de *N*-benciloxiftalimidas

4.1.1. Consideraciones generales.

Se utilizaron reactivos adquiridos comercialmente como materiales de partida sin ningún paso de purificación adicional. Las sales de electrolitos de soporte se secaron en la estufa durante al menos una noche antes de su uso. Para las reacciones de Mitsunobu, las electrólisis preparativas y los experimentos de voltamperometría cíclica, se utilizaron disolventes secos. Para la purificación por cromatografía en columna, empleando gel de sílice (malla 70-230) y disolventes de grado técnico pero previamente destilados. El análisis por CCF se llevó a cabo utilizando placas de aluminio Merck CCF Silica gel 80 F254.

4.1.2. Síntesis de sustratos modelo para estudio del mecanismo.

Cuando la NBOFI de interés se sintetizó partiendo del alcohol correspondiente, se utilizó la reacción de Mitsunobu, haciendo la siguiente metodología: [1,11,57–59]

Método A: En un vial de 35 ml para el reactor de microondas Discover SP, se disolvieron 3.3 mmol de DIAD o DEAD en 10 mL de tetrahidrofurano (THF) anhidro y se agregaron 3.3 mmol de trifenilfosfina (TFF) bajo agitación continua en un baño de hielo. Luego se disolvieron 3.0 mmol de *N*-hidroxiftalimida (NHPI) y 3.0 mmol del alcohol bencílico correspondiente en 10.0 mL de THF y se añadieron al reactor de microondas para llevar a cabo inmediatamente el programa de microondas para la síntesis. El disolvente se evaporó del crudo de la reacción usando un rotavapor y el residuo se soportó sobre gel de sílice para ser separado usando cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo como eluyente.

Cuando la NBOFI de interés se sintetizó partiendo del bromuro de alquilo correspondiente y NHPI, promovida por una base, se usó la metodología siguiente: [1,11,57–59]

Método B: En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 3.0 mmol de NHPI y el correspondiente bromuro de bencilo (3 mmol) en 20 mL de DMF. Utilizando un embudo de adición,

se añadieron gota a gota al matraz 3.0 mmol de DBU o Et₃N disueltos en 5 mL de DMF y se sonicó durante 3-5 horas la reacción pasó de un color rojo intenso a incolora. Luego se añadió una disolución acuosa de HCl (10%) hasta su neutralización. El producto insoluble se filtró y se purificó por recristalización o cromatografía en columna empleando mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo como eluyente.

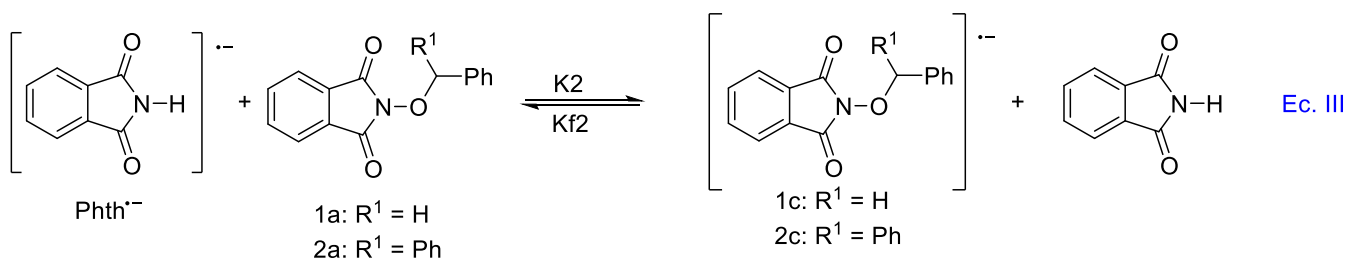
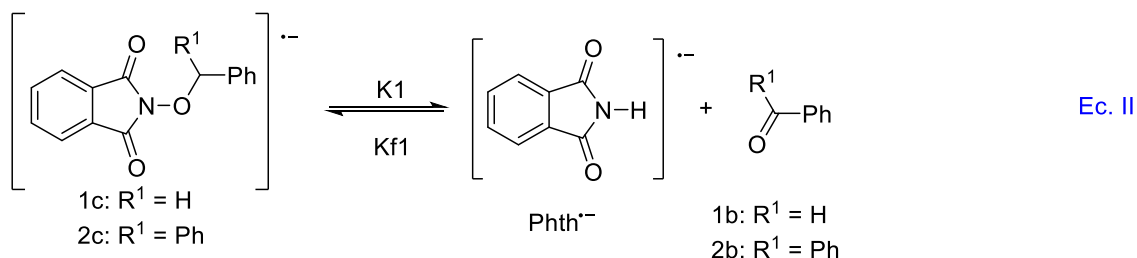
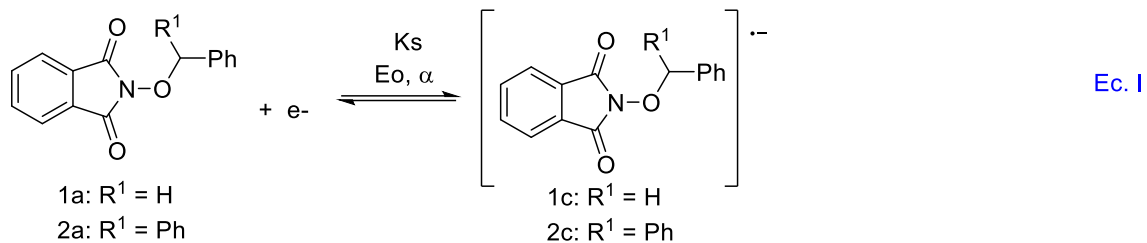
4.1.3. Experimentos electroanalíticos para confirmar el mecanismo.

Los estudios de voltamperometría cíclica (CV) se realizaron utilizando un Autolab PGSTAT30 controlado por el software NOVA 2.1, aplicando compensación de caída óhmica de 385 Ω , calculada con la herramienta "positive feedback". Una celda electroquímica que contiene 10 mL de una disolución 0.1 M de perclorato de tetrabutilamonio (*n*-Bu₄ClO₄) en DMF.

Antes del comienzo de cada corrida experimental, esta disolución se purgó con N₂ durante 10 minutos. Se utilizaron un electrodo de carbón vítreo y un alambre de platino como electrodo de trabajo y contraelectrodo, respectivamente. El electrodo de referencia se preparó con un alambre de plata en una disolución de *n*-Bu₄ClO₄ 0.1 M, AgNO₃ 0.01 M en acetonitrilo. El estudio de la velocidad de exploración se llevó a cabo utilizando una disolución 5 mM de **1a** y **2a**. Se evaluaron las respuestas voltamperométricas de 0.1 a 1.0 V/s. Además, el efecto de la concentración de **2a** (1 mM, 2 mM, 5 mM y 10 mM) sobre el comportamiento voltamperométrico se realizó a 0.1 V/s.

4.1.4. Simulación de los voltamogramas experimentales.

El mecanismo de reacción representado en el Esquema 30 se utilizó para realizar las pruebas de simulación utilizando el software Digisim 3.03 de Bioanalytical Systems Inc. ® La secuencia de reacción se introdujo en el software, cambiando los diferentes parámetros termodinámicos y cinéticos de reacción hasta que los CV simulados se ajustaran con los los experimentales. En general, la reacción puede describirse como un mecanismo EC₁C₂, donde C₂ es un proceso padre-hijo (Ec. III en el Esquema 30). También se simularon los CV de la ftalimida y el producto carbonílico liberado para describir los voltamogramas experimentales de la reducción de las NBOFIs.



Esquema 30. Proceso redox simulado en Digisim 3.03 de Bioanalytical Systems Inc.®

4.2. Síntesis de compuestos carbonílicos a partir de *N*-benciloxiftalimidas que poseen grupos oxidables.

4.2.1. Síntesis de *N*-benciloxiftalimidas para evaluar el alcance de la reacción de obtención de productos carbonílicos

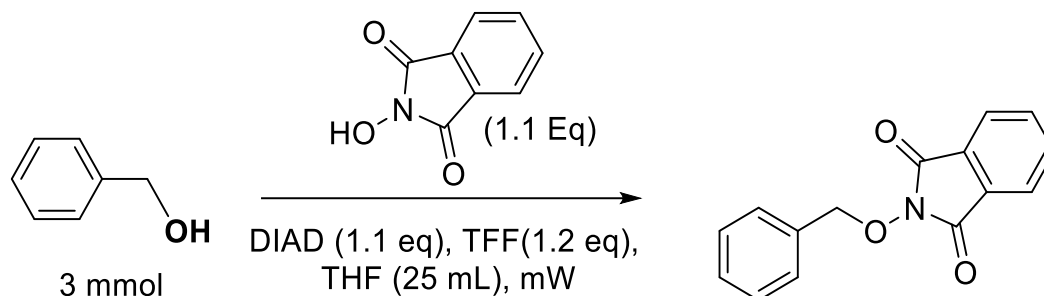
Cuando la NBOFI de interés se sintetizó partiendo del alcohol correspondiente, se utilizó la reacción de Mitsunobu, haciendo una de las dos metodologías siguientes: [1,11,57–59]

Método A: En un vial de 35 mL para el reactor de microondas Discover SP, se disolvieron 3.3 mmol de DIAD o DEAD en 10 mL de tetrahidrofurano (THF) anhidro y se agregaron 3.3 mmol de trifenilfosfina (TFF) bajo agitación continua en un baño de hielo. Luego se disolvieron 3.0 mmol de *N*-hidroxiftalimida (NHPI) y 3.0 mmol del alcohol bencílico correspondiente en 10.0 mL de THF

y se añadieron al reactor de microondas para llevar a cabo inmediatamente el programa de microondas para la síntesis. El disolvente se evaporó del crudo de la reacción usando un rotavapor y el residuo se soportó sobre gel sílice para ser separado usando cromatografía en columna con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo como eluyente.[1,11]

Método A1: En un matraz de 100 mL, colocado en un baño de hielo, se disolvieron 3.3 mmol de trifenilfosfina (TFF), 3.0 mmol de *N*-hidroxiftalimida (NHPI) y 3.0 mmol del alcohol bencílico correspondiente en 30.0 mL de THF anhidro, y se añadieron 3.3 mmol de DIAD o DEAD. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, y se siguió por CCF hasta el consumo de la materia prima. Al finalizar, el disolvente se evaporó del crudo de la reacción usando un rotavapor y el residuo se soportó sobre gel sílice para ser separado usando cromatografía en columna con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo como eluyente.[1,11]

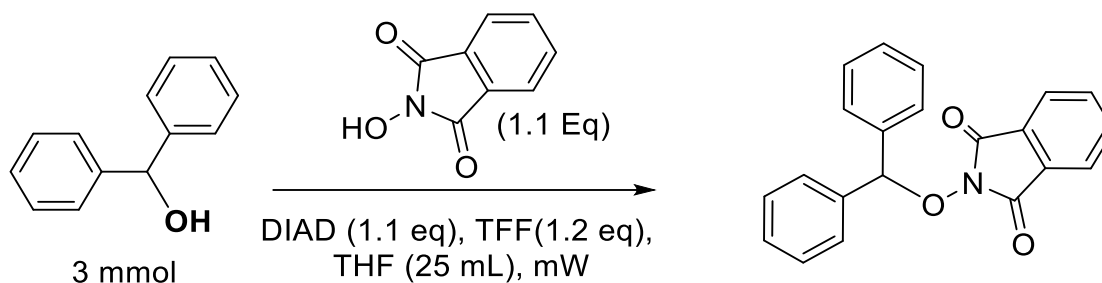
2-(Benciloxi)isoindolin-1,3-diona (1a):



Método A. 55%

Caracterización espectroscópica. Coincide con lo reportado. [60] sólido blanco, pf 142-143 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ= 7.70 (4H, m), 7.47 (2H,m), 7.31 (3H, m), δH 5.14 (2H, s); RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) : δ= 163.96, 134.92, 134.20, 130.37, 129.82, 129.35, 129.03, 123.96, 80.35

2-(Bencidriloxi)isoindolin-1,3-diona (2a)

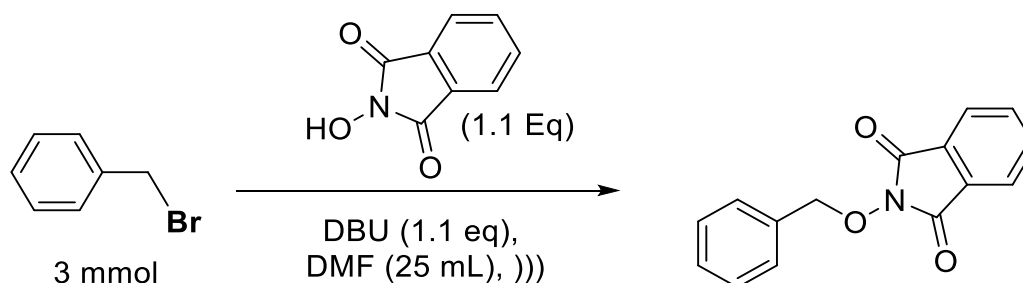


Método A1. 60%

Caracterización espectroscópica. Coincide con lo reportado.[61] sólido blanco, mp 159-160 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.6 (4H, m), 7.5 (4H, dd), 7.3 (6H, m), 6.5 (1H, s); RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ 163.7, 137.9, 134.4, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 123.4, 89.7

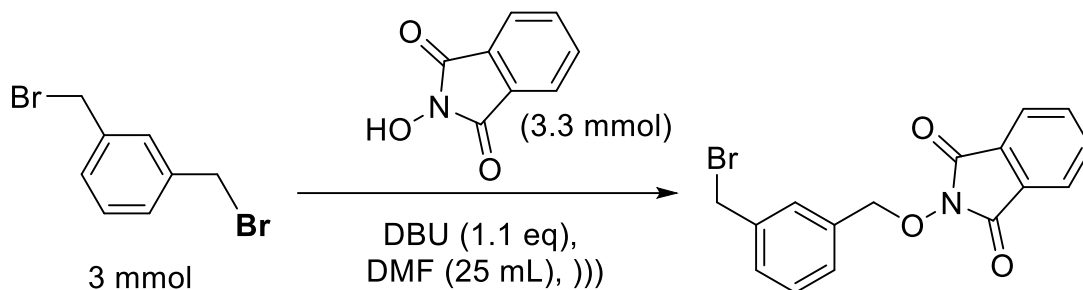
Cuando la NBOFI de interés se sintetizó partiendo del bromuro de alquilo correspondiente y NHPI, promovida por una base, se siguió el procedimiento descrito a continuación.[1,11,57–59]

Método B: En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 3.0 mmol de NHPI y el correspondiente bromuro de bencilo (3 mmol) en 20 mL de DMF. Utilizando un embudo de goteo, se añadieron gota a gota al matraz 3.0 mmol de DBU o Et_3N disueltos en 5 mL de DMF y se sonicó durante 3-5 horas la reacción pasó de un color rojo intenso a incolora. Luego se añadió una disolución acuosa de HCl (10%) hasta su neutralización. El producto insoluble se filtró y se purificó usando recristalización o cromatografía en columna empleando mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo como eluyente.[1,11,57]



Método B. 45 %

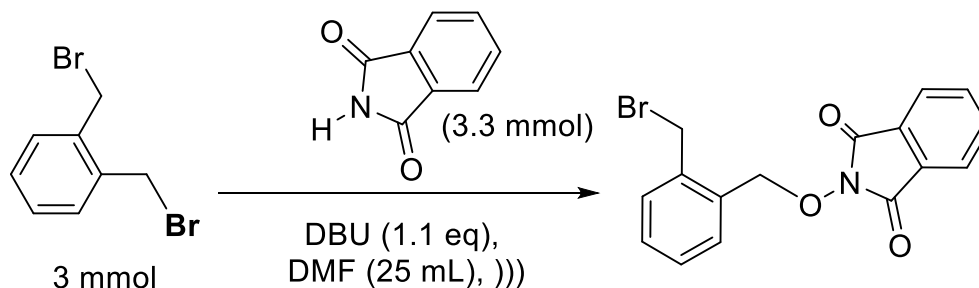
2-((3-(Bromometil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (3a):



Método B 50 %

Caracterización espectroscópica. Sólido color blanco, p.f. 119-120 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ : 7.8 (4H, m), 7,6 (1H, t), 7,5 (1H, dt), 7,4 (2H, m), 5,2 (2H, s), 4,5 (2H, s); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 163.5, 138,2, 134,6, 134,4, 130,4, 130.0, 129,9, 129,2, 128,9, 123,6, 79,4, 33.03, HRMS (ESI): m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3 + \text{H}^+$: 346.00788 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado: 346.00912

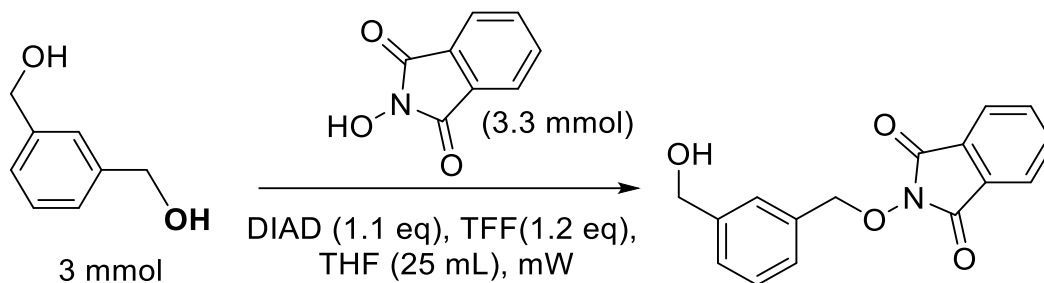
2-((2-(Bromometil)benzil)oxi)isoindolin-1,3-diona (4a):



Método B 50 %

Caracterización espectroscópica. Coincide con lo reportado.[62] Sólido color crema, p.f. 133-134 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.8 (4H, m), 7.4 (1H, d), 7.4 (1H, td), 7.3 (H, td), 5.4 (2H, s), 5.0 (2H, s); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.5, 138.6, 134.6, 132.3, 132.0, 131.0, 130.4, 128.9, 128.9, 123.60 77.1, 31.0.

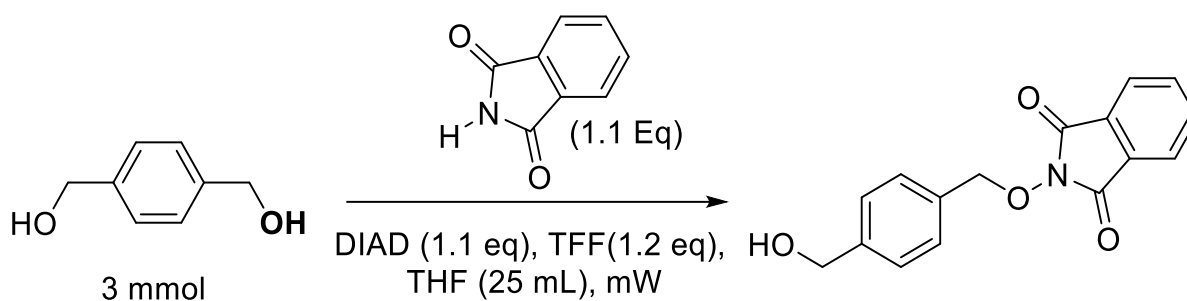
2-((3-(Hidroximetil)benzil)oxi)isoindolin-1,3-diona (5a):



Método B 50 %

Caracterización espectroscópica. Sólido blanco, p.f. 144-146 °C; ^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}/\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ = 7.9 (4H, m), 7.6 (1H, s), 7.4 (3H, m), 5.2 (2H, s), 4.7 (2H, s), 4.4 (1H, br); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 164.4, 144.5, 136.0, 135.5, 130.4, 129.5, 129.3, 129.1, 128.5, 124.4, 80.9, 64.6. HRMS (ESI): m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}^+$: 284.09228 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado: 284.09250

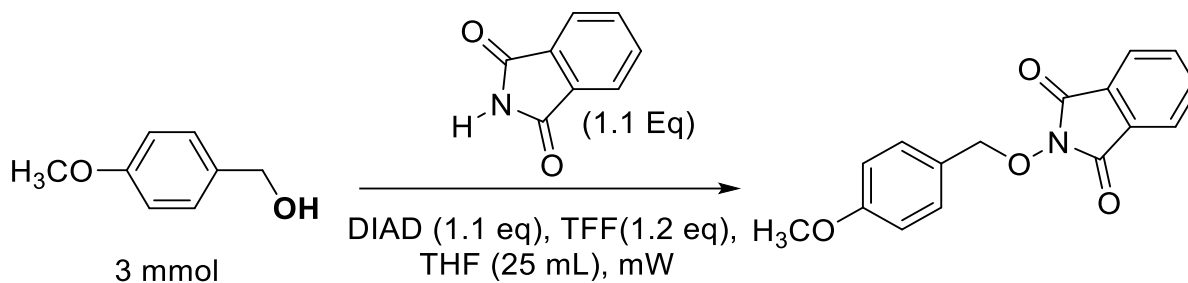
2-((4-(Hidroximetil)encil)oxi)isoindolin-1,3-diona (6a):



Método B 50 %

Caracterización espectroscópica. Sólido blanco, p.f. 157-159 °C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ = 7.8 (4H, m), 7.4 (4H, M), 7.4 (3H, m), 5.1 (2H, s), 4.9 (1H, br), 4.5 (2H, d); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ = 168.1, 148.3, 139.4, 137.0, 134.6, 133.5, 131.5, 128.2, 84.4, 68.5. HRMS (ESI): m/z calculada para $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{NH}_4]^+$: 301,11883 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$; encontrado: 301.11857

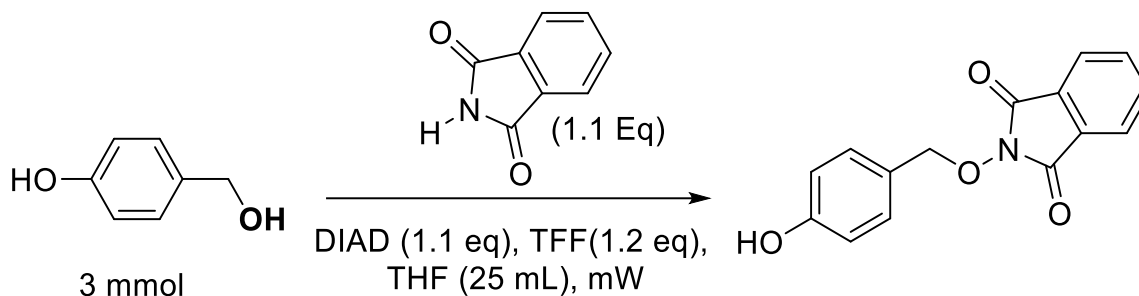
2-((4-Metoxibencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (7a):



Método B 50 %

Caracterización espectroscópica. Coincide con lo reportado.[63] sólido blanco, p.f. 135-136 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.7 (4H, 2m), 7.4 (2H, d), 6.8 (2H, d), 5.1 (2H, s), 3.7 (3H, t); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ =163.6, 160.5, 134.4, 131.7, 128.9, 125.9, 123.5, 114.0, 79.5, 55.3.

2-((4-Hidroxibencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (8a):



Método B, 50 %

Caracterización espectroscópica. Coincide con lo reportado.[59] Sólido blanco, p.f. 185-188 °C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-D}_6$) δ = 9.4 (1H, t, br), 7.7(4H, m), 7.2 (2H, m), 6.7 (2H, m), 5.0 (2H, d); ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-D}_6$) δ = 162.9, 158.1, 134.1, 131.2, 128.3, 123.8, 122.9, 115.0, 79.2.

4.2.2. Experimentos de electrosíntesis a escala preparativa

Los experimentos de electrosíntesis se llevaron a cabo en dos etapas: 1) experimentos de electrólisis preparativa para seleccionar las condiciones para la síntesis de los compuestos carbonílicos, y 2) la aplicación de las mejores condiciones encontradas para explorar el alcance de la reacción. La etapa 1 se llevó a cabo en el ElectraSync 2.0 equipado con un dispositivo de carrusel para electrólisis múltiple. Todas las reacciones se realizaron en modo de corriente controlada, utilizando electrodos de carbono (grafito), variando el disolvente, el electrolito de soporte y la densidad de corriente. Como condiciones generales se utilizaron 8 mL de disolución 0.1 M del electrolito de soporte (*n*-Bu₄PF₆, *n*-Bu₄ClO₄ y LiClO₄). Antes de comenzar cada electrólisis, la disolución se purgó con N₂ durante 10 minutos. Se seleccionó **2a** para evaluar la generación correspondiente de benzofenona (**2b**) y el rendimiento se evaluó usando GC-FID.

El alcance y limitación de la reacción se evaluaron utilizando el dispositivo ElectraSync 2.0 y sus accesorios o la fuente de alimentación de cuatro canales R&S®HMP4000, aplicando las mejores condiciones encontradas para la electrosíntesis de benzofenona. Se utilizaron ambos electrodos de carbono grafito, a una densidad de corriente de 3.33 mA/cm² en una disolución de 0.1 *n*-Bu₄PF₆ en acetonitrilo anhidro. El progreso de la reacción se controló mediante CCF y se detuvo cuando se consumió el material de partida o después de pasar un máximo de 1.5 F/mol de carga. El disolvente se eliminó del crudo de la reacción usando evaporación rotatoria y se apoyó en gel de sílice para separarlo usando cromatografía en columna flash, con una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo como eluyente. Los rendimientos de las reacciones también se evaluaron usando espectroscopía de RMN en el crudo de reacción usando difenilmetanol como estándar interno.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

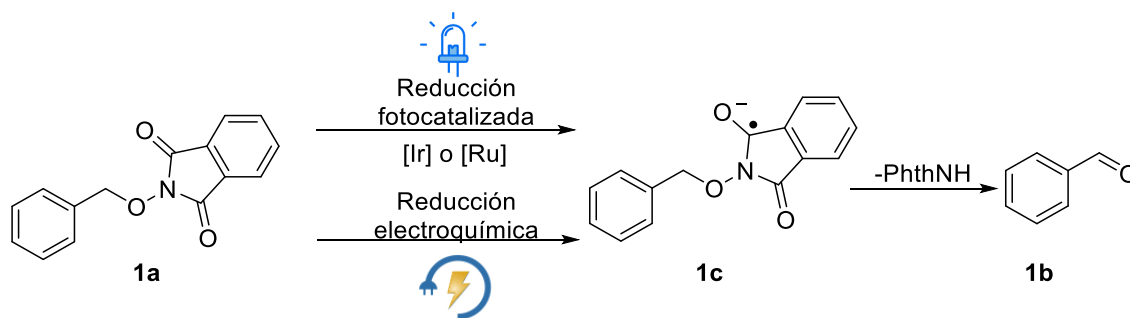
5.1 Estudio del mecanismo de la reacción de obtención de productos carbonílicos, a partir de *N*-benciloxiftalimidas

5.1.1 Síntesis de sustratos modelo para estudio del mecanismo.

Una vez realizadas las condiciones descritas en la parte experimental para obtener los sustratos modelo para la evaluación del mecanismo de obtención reductiva de compuestos carbonílicos, estos se caracterizaron por técnicas espectroscópicas. Los resultados se presentan a continuación.

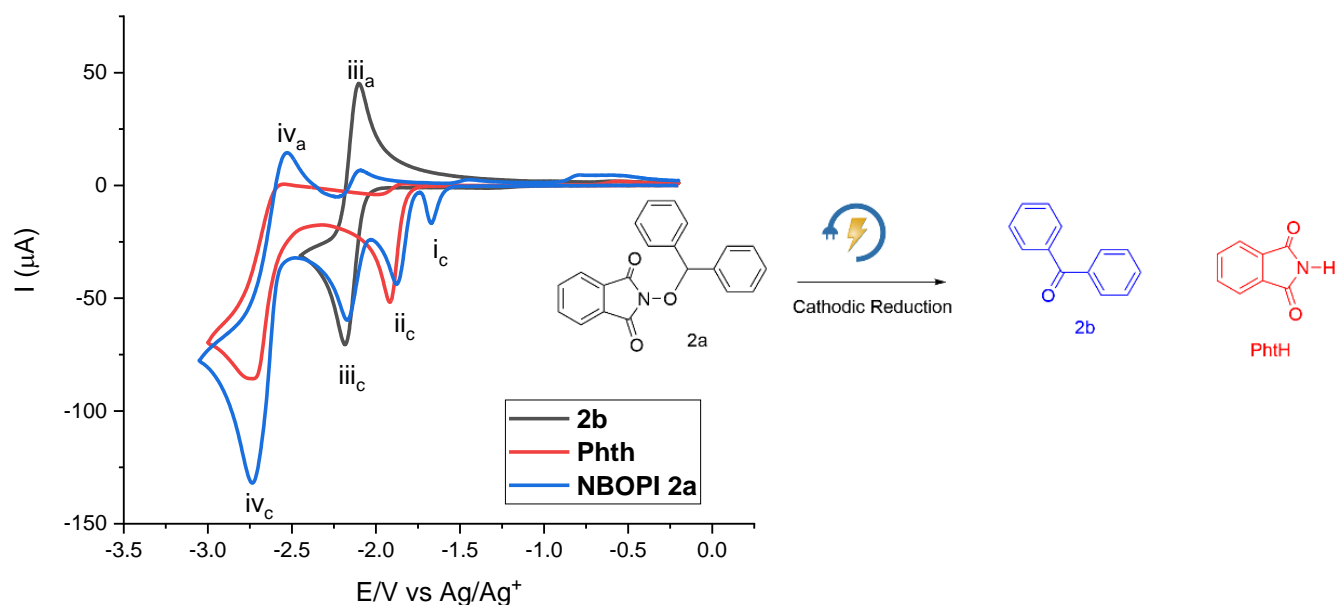
5.1.2 Estudios mecanísticos y simulaciones de CV.

Partiendo del estudio de Terent'ev (presentado en la sección 4.3),[12] en el que se reportó por primera ocasión el comportamiento electroquímico de las *N*-alcoxiftalimidas particularmente aquellas obtenidas de alcoholes bencílicos (*N*-benciloxiftalimidas), se desarrollaron una serie de experimentos para aportar evidencias que permitan entender el mecanismo que los autores catalogan “catálisis autosustentable”, que da lugar a la generación de productos carbonílicos. Esta reactividad es acorde a lo reportado por Sammis,[64] y Chen con sustratos parecidos (sección 41, pp 39),[50] en donde la reducción de las NBOFIs, independientemente de que sea mediante catálisis fotoredox o electroquímica, permite la formación de productos carbonílicos (Esquema 31).



Esquema 31. Reducción de **1a** para la correspondiente formación del intermediario **1c** y su final descomposición al carbonilo **1b**

Para confirmar experimentalmente el mecanismo propuesto en el Esquema 30, se llevó a cabo la comparación entre los CV simulados y experimentales de **2a** y sus correspondientes productos de reducción. En el Esquema 31 se muestra la voltamperometría cíclica de NBOFI **2a** en una escala de potencial amplia (línea azul). Este patrón de reducción se compara con los voltamperogramas de la benzofenona (**2b**) y la ftalimida (**Phth**). El pico i_c corresponde a la reducción de **2a**.



Esquema 32. Voltamperometría cíclica de **2a** (5 mM), benzofenona (**2b**, 5 mM) y ftalimida (**Phth**, 5 mM), en $n\text{-Bu}_4\text{ClO}_4$ 0.1 M en DMF, a 0.1 Vs^{-1} , ET: carbón vítreo, CE: Pt, ER: Ag/Ag^+ , $\text{IR}_{\text{comp}} = 95\%$.

La naturaleza química de las especies correspondientes a los picos ii_c , iii_c - iii_a y iv_c - iv_a en el voltamperograma de **2a** se dedujeron del comportamiento los picos de reducción correspondientes a muestras puras de benzofenona (iii_c - iii_a) y ftalimida (ii_c y iv_c - iv_a). Como se puede observar en el Esquema 32, en condiciones anhidras la benzofenona es un sistema redox bastante reversible de un solo electrón en (iii_c - iii_a), por lo que su pico catódico se utilizó para calibrar la transferencia de electrones de **2a**. El cociente de corrientes de pico para **2a** y benzofenona es inferior a 1, lo que confirma que el mecanismo de “auto-catálisis” de **2a**, representado en la ecuación III del Esquema 30. Para poder llevar a cabo la simulación de las características experimentales del

voltamperograma de **2a**, es necesario realizar de manera preliminar de la simulación de los voltamogramas de benzofenona y ftalimida.

La Figura 16 muestra el comportamiento voltamperométrico de la benzofenona a diferentes velocidades de barrido (líneas continuas). Este compuesto se reduce siguiendo un proceso simple de transferencia de un solo electrón, casi reversible, como se deduce de la separación pico a pico ($\Delta E_p > 56,7$ mV a 25°C). Estos voltamogramas experimentales fueron simulados y el ajuste con las curvas simuladas (líneas de puntos) fue altamente satisfactoria, lo que significa que los parámetros utilizados para este paso pueden usarse para la simulación posterior de la electroreducción NBOFI **2a**.

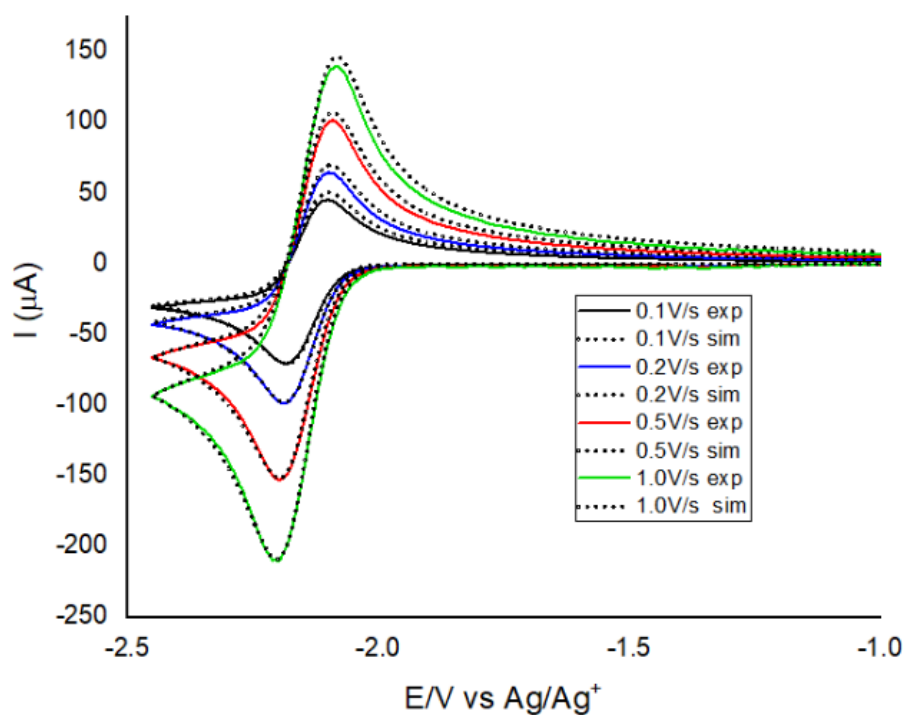
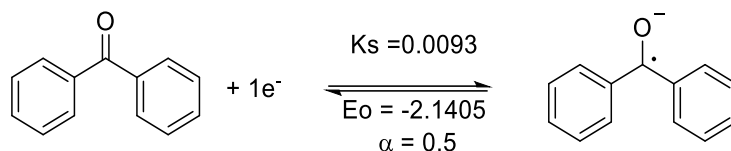


Figura 16. Comparación entre CV simulado (líneas de puntos) y experimental (líneas continuas) para benzofenona (**2b**, 5 mM) a diferentes velocidades de barrido, en 0.1 M $n\text{-Bu}_4\text{ClO}_4$ en DMF, WE: carbón vítreo, CE: Pt, RE: Ag/Ag^+ , $\text{IR}_{\text{comp}} = 95\%$.

Tabla 3. Datos termodinámicos y cinéticos utilizados para la simulación de la voltamperometría cíclica de la benzofenona (**2b**).



v (V/s)	E° (V)	k_s (cm/s)	D (cm ² /s)
0.1	-2.14	0.009	6.00×10^{-6}
0.2	-2.14	0.009	6.00×10^{-6}
0.5	-2.142	0.0095	6.15×10^{-6}
1.0	-2.14	0.0098	6.15×10^{-6}
Promedio	-2.1405	0.0093	6.08×10^{-6}

v = velocidad de barrido. E° = potencial de reducción. k_s = constante de transferencia electrónica heterogénea. Otros datos usados: área geométrica del electrodo: = 0.0706 cm², concentración de **2b**: 0.005M, alfa (α) = 0.5.

En el caso de la ftalimida, el comportamiento voltamperométrico muestra un patrón parcialmente reversible, que es típico de la intervención de una reacción química acoplada, con una constante cinética lenta después del primer paso de activación electroquímica (Figura 17). El mecanismo de reducción de este compuesto fue analizado ampliamente por Amatore y colaboradores en 1985,[65] y corresponde a un proceso de autoprotonación con una estequiometría electrónica de (2/3) por molécula, que involucra una etapa de dismutación (Esquema 33). Los datos termodinámicos y cinéticos utilizados para la simulación (Tabla 4), permitieron generar un excelente ajuste de los voltamogramas simulados con los experimentales (Figura 17).

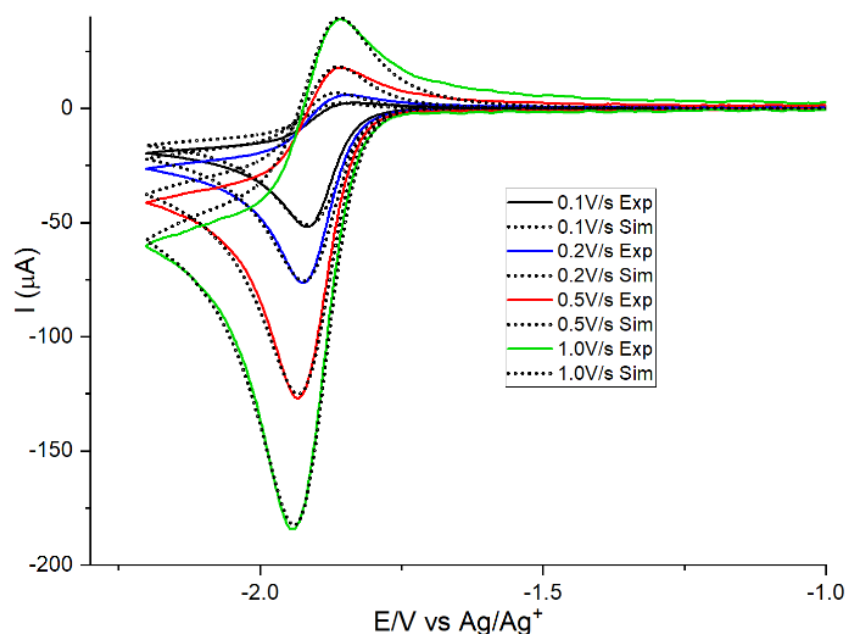
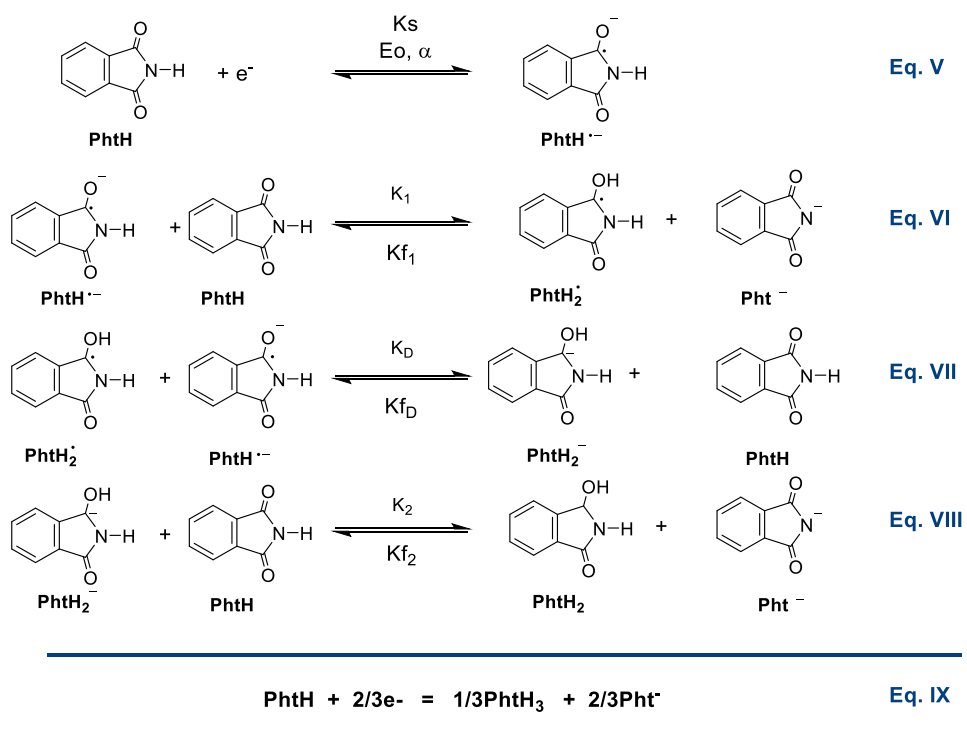


Figura 17. Comparación entre CV simulado (líneas de puntos) y experimental (líneas continuas) para ftalimida (Phth, 5 mM), a diferentes velocidades de barrido. 0.1 M *n*-Bu₄ClO₄ en DMF, WE: carbón vítreo, CE: Pt, RE: Ag/Ag⁺, IR_{comp} = 95%.



Esquema 33. Mecanismo utilizado para simular la voltamperometría de la ftalimida.

Tabla 4. Datos termodinámicos utilizados para la simulación de la voltamperometría cíclica de la ftalimida (**Phth**).

v (V/s)	E ⁰ (V)	k _s (cm/s)	D (x10 ⁻⁶ cm ² /s)	k ₁	Kf ₁	K _D (X10 ⁵)	K _{FD}	k ₂ (X10 ⁸)	kf ₂ (X10 ⁸)
0.1	-1.896	0.01	6.10	3500	1200	1.60	0.343	1.00	1.00
0.2	-1.9	0.013	6.20	3500	1500	1.60	0.428	1.00	1.00
0.5	-1.9	0.014	6.15	3500	2150	1.60	0.614	1.00	1.00
1.0	-1.9	0.016	6.00	3500	2500	1.60	0.714	1.00	1.00
Promedio	-1.899	0.0133	6.11	3500	1837.5	1.60	0.525	1.00	1.00

v = velocidad de barrido. E⁰= Potencial de reducción, k_s= constante de transferencia electrónica heterogénea, Otros datos usados: área geométrica del electrodo: = 0.0706 cm², concentración. de **Phth**: 0.005M, alfa (α) = 0.5.

Teniendo en cuenta los mecanismos de reducción de la benzofenona y la ftalimida, así como sus parámetros cinéticos y termodinámicos obtenidos de las simulaciones, fue posible calcular una descripción completa del mecanismo de electroreducción de NBOFI **2a**, a través de la simulación. Para simplificar el procedimiento, primero se realizó la simulación para el primer pico de reducción de **2a** (Figura 18a), y luego se incluyó una escala de potencial más amplia, donde se incluyeron los picos correspondientes de ftalimida y benzofenona (Figura 18b). Los voltamogramas experimentales y simulados del primer pico anódico y catódico de **2a** a diferentes velocidades de exploración mostraron un excelente ajuste. Los parámetros que se aplicaron para la simulación del mecanismo extendido, que incluye el comportamiento electroquímico de **2b** y **Phth**, se compilan en la Tabla 5. La simulación CV de **2a** en el escaneo catódico concuerda con la propuesta de Terent'ev, donde se forman benzofenona y ftalimida durante la electroreducción. El proceso también se puede describir como un mecanismo EC₁C₂ propuesto en el Esquema 30 para **2a**. Sin embargo, a pesar del buen ajuste de los picos catódicos, los picos anódicos no se reproducen bien, lo cual se puede explicar teniendo en cuenta que, durante el barrido hacia los potenciales más altos, se forman especies poderosamente reductoras como aniones radicales de benzofenona y ftalimida en la interfase del electrodo. Por lo tanto, estas especies son capaces de alterar todos los patrones simulados del mecanismo después del potencial de inversión.

Teniendo en cuenta lo anterior, la coincidencia durante el barrido catódico de la voltamperometría cíclica de **2a** se puede considerar una evidencia para confirmar el mecanismo propuesto inicialmente por Terent'ev. En otras palabras, es posible afirmar que la reducción electroquímica

de la NBOFI **2a** forma el anión radical correspondiente (Ec. I, Esquema 30), que inmediatamente experimenta una descomposición que conduce a la formación del compuesto carbonilo y la ftalimida reducida, es decir, el radical anión ftalimida (Ec II, Esquema 30). Esta última especie, es reductora, por lo que ofrece un camino para la reducción homogénea del material de partida **2a** (Ec. III, Esquema 30), debido a que tiene un mayor potencial de reducción ($E^\circ = -1,87$ V para ftalimida vs. $E = -1,69$ V para **2a**), disminuyendo la carga total necesaria para reducir un mol del sustrato, aumentando la eficiencia faradaica durante la reacción electroquímica.

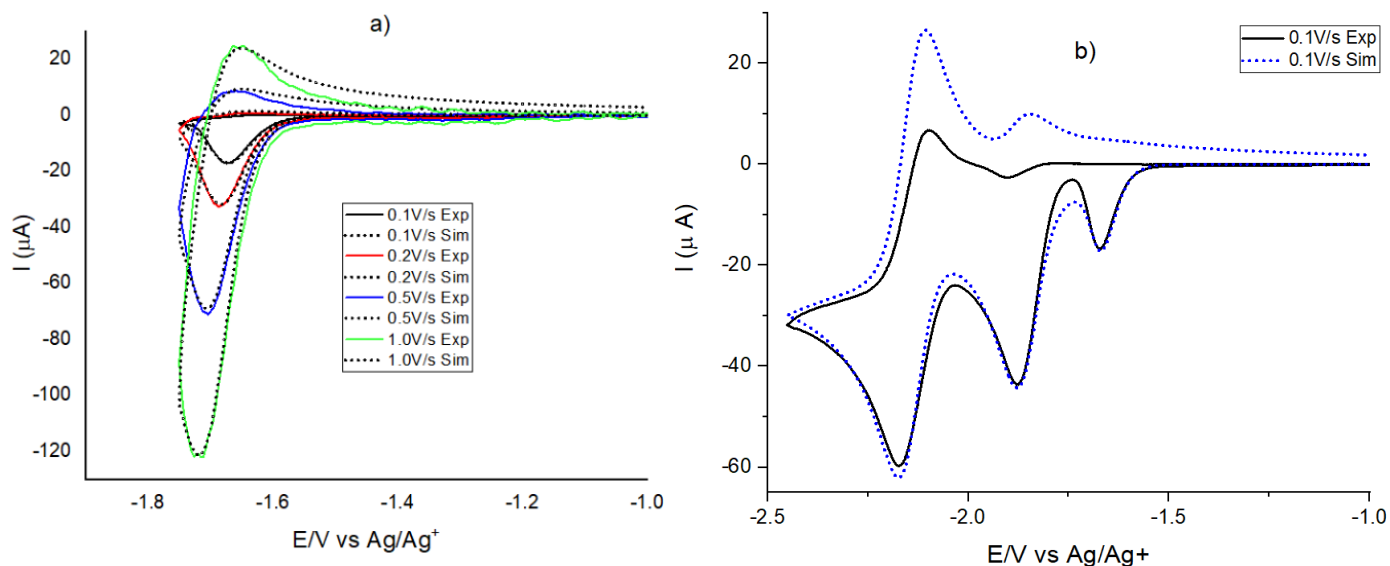


Figura 18. Voltamperometría cíclica de **2a**. 0.1 M NBu_4ClO_4 en DMF, a 0.1 Vs^{-1} , WE: carbono vítreo, CE: Pt, RE: Ag/ Ag^+ . a) Comparación entre CV simulado y experimental del primer pico de reducción de **2a** a diferentes velocidades de barrido. B) CV simulado y experimental de **2a**. $\text{IR}_{\text{comp}} = 95\%$.

Tabla 5: Datos termodinámicos utilizados para la simulación de la voltamperometría cíclica de la ftalimida (**2a**).

v (V/s)	E ⁰ (V)	k _s (cm/s)	D (cm ² /s)	k ₁	k _{f1}	k ₂
0.1	-1.695	10000	1.75E ⁻⁰⁶	0.1	25	1000
0.2	-1.69	10000	1.80E ⁻⁰⁶	0.1	16	1000
0.5	-1.7	10000	1.85E ⁻⁰⁶	0.1	20	1000
1.0	-1.7	10000	1.85E ⁻⁰⁶	0.1	16	1000
Promedio	-1.696	10000	1.81E ⁻⁰⁶	0.1	19.25	1000

v = velocidad de barrido. E⁰= Potencial de reducción. k_s= constante de transferencia electrónica heterogénea. Otros datos usados: área geométrica del electrodo: = 0.0706 cm², concentración de Phth: 0.005M, alfa (α) = 0.5.

A pesar de contar con pocos valores de velocidad de barrido (0.1, 0.2, 0.5 y 1.0 V/s), es posible realizar un análisis del comportamiento del voltamperograma de **2a** (Figura 18 a), de acuerdo con los perfiles gráficos establecidos por Nicholson y Shain.[66] Al graficar la relación $\Delta E_p/\Delta \log v$ vs la velocidad de barrido (v), el perfil gráfico coincide con el descrito para proceso irreversible causado por una reacción electroquímica seguido de una reacción química reversible (Figura 19). Estos resultados coinciden con el mecanismo planteado en el Esquema 30 y con los datos termodinámicos obtenidos de la simulación (Tabla 4), en donde la reacción electroquímica inicial (Ec. I, Esquema 30), es seguida por una reacción química en equilibrio (Ec. II, Esquema 30), y los valores de k₁ y k_{f1} corresponden a una reacción con una constante de equilibrio baja, brindando otro insumo para

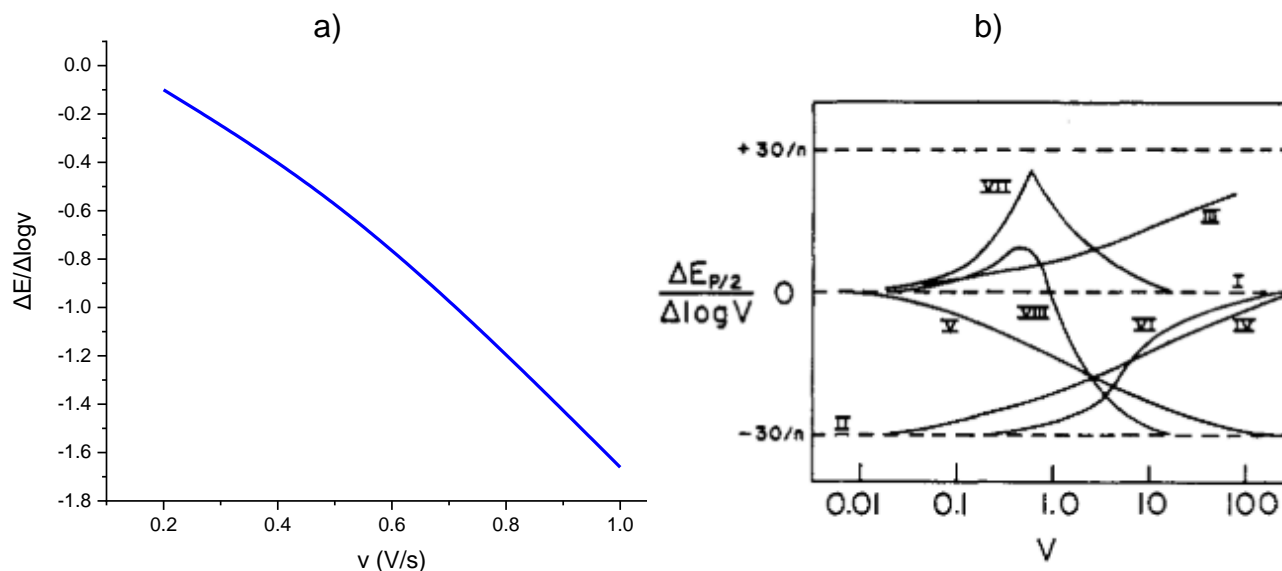
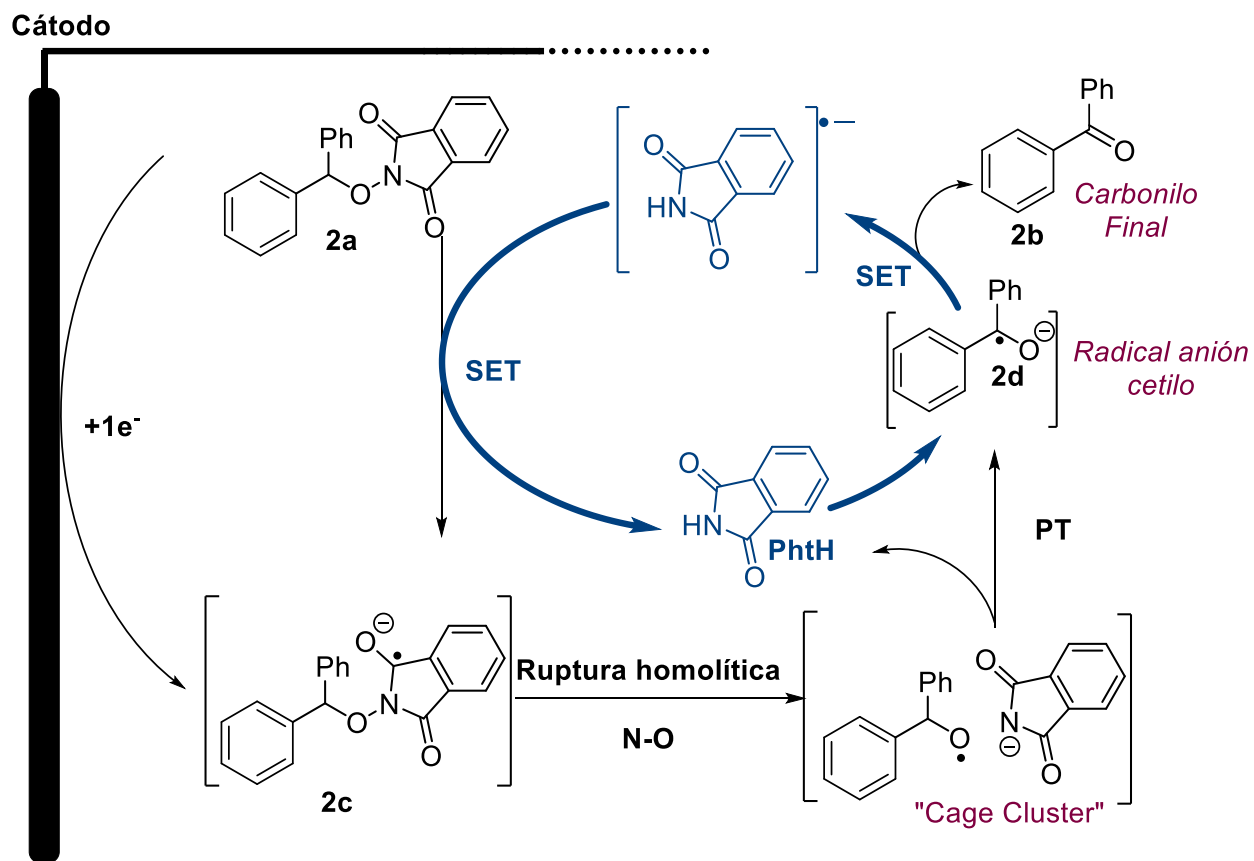


Figura 19. A) Perfil gráfico propuesto por Nicholson, $\Delta E_p/\Delta \log v$ vs (v), calculados en función de los VC experimentales de **2a**. b) El comportamiento coincide con el “caso V”, una transferencia de carga heterogénea seguida de una reacción química en equilibrio.[66]

En la sección 3.6 (pp 20), se desarrolló el fenómeno electroquímico que Francke y Little denominaron "catálisis electroquímica", y el mecanismo de esta reacción puede ser catalogado como tal, ya que cumple las características principales que los autores mencionado establecieron para denominarse un proceso de catálisis electroquímica:[35]

1. La reducción de la NBOFI de partida **2a**, efectuada por la ftalimida reducida (**PhthH⁻**), estableciendo la vía extra catalítica (Esquema 34), es posible termodinámicamente debido a la diferencia de potencial adecuada ($E_{2a} < E_{PhthH^-}$).
2. Aunque el anión radical **2c** generado de la reducción de **2a** presenta un carácter básico, no impide que se desencadene la reacción en cascada.
3. En el caso del sustrato estudiado, **2a**, no es factible ninguna reacción de adición o sustitución.
4. Finalmente, los datos obtenidos para la simulación confirman que no hay razón para proponer que la reacción en cadena esté siendo suprimida por una reacción radical como recombinación o HAT (en el caso de **2a**), debido a que como ya se demostró, el sentido catódico del voltamperograma simulado, se ajusta de manera muy buena al experimento (Esquema 34).



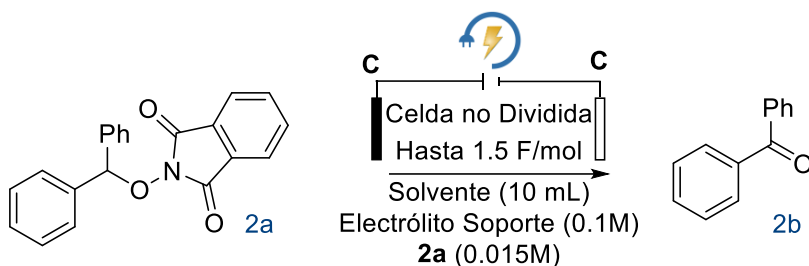
Esquema 34. Mecanismo de reducción catódica de la NBOFI **2a**. En azul se muestra las etapas correspondientes a la catálisis electroquímica que experimenta esta reacción.

5.2 Síntesis de compuestos carbonílicos a partir de la reducción catódica *N*-benciloxifalimidias que poseen grupos oxidables.

Una vez comprendido el mecanismo de síntesis de compuestos carbonílicos mediante la reducción catódica de las NBOFI, se evaluó su aplicación y limitaciones a escala preparativa como método electrosintético. El compuesto **2a** se seleccionó para evaluar las condiciones de reacción, por lo que se desarrolló una serie de experimentos en el que se varió disolvente, electrolito soporte, así como la densidad de corriente, empleando celdas no divididas y el aditamento del carrusel para realizar múltiples reacciones en el Electraync. 2.0 (Tabla 6). El avance de las reacciones fue monitoreado por CCF verificando el consumo de la materia prima, seleccionando un máximo de 1.5 F/mol. Este último valor se tomó considerando que al ser una reacción con que involucra una “auto catálisis”, valores mayores de 1.5 F/mol, serían considerablemente ineficientes. En cuanto a la selección del material de cátodo para experimentos preparativos, se demostró que los electrodos de placa de grafito son adecuados para transformaciones catódicas preparativas. Esta idoneidad se debe a su alto sobrepotencial en la reacción de evolución del hidrógeno (HER, por sus siglas en inglés) en la mayoría de los medios orgánicos. Esta característica atractiva, junto con su menor costo y mayor accesibilidad en comparación con otros materiales de electrodo como el platino, el diamante dopado con boro (BDD) o el níquel, los convirtieron en los factores principales que guían la elección del cátodo.

El mejor rendimiento de **2b** se obtuvo en el experimento 9 (Tabla 6), pero se decidió no usar sales de perclorato para minimizar posibilidades de una explosión cuando los percloratos se sobrecalientan en medios orgánicos, ni DMF debido a las complicaciones normales del procesamiento y la toxicidad asociada con este solvente. Así, las condiciones de la experimento 2 (Tabla 6) que dieron un rendimiento del 72% se seleccionaron para llevar a cabo los experimentos sintéticos para explorar el alcance de la reacción utilizando CH₃CN como disolvente, *n*-Bu₄PF₆ como electrolito soporte en condiciones galvanostáticas (3.3 mA/cm²). La producción de **2b** en el compartimento catódico de una celda dividida demuestra que la obtención del producto carbonílico derivado de alcohol bencilico es exclusivamente un proceso catódico y el ánodo no está involucrado en ningún paso de la reacción (experimento 16). Cuando se utiliza THF, se observaron limitaciones debido a la resistencia eléctrica del disolvente y fue imposible alcanzar las densidades de corriente deseadas (experimentos 7, 8 y 11), alcanzando **2b** en rendimientos moderados.

Tabla 6: Condición de detección para la reacción de optimización.



Experimento	Electrolito soporte	j (mA/ cm ²)	Disolvente	Rendimiento de 2b ^[a]	Carga (F/mol)
1	LiClO ₄	3.33	CH ₃ CN	17.8	1.5
2	<i>n</i> -Bu ₄ PF ₆	3.33	CH₃CN	72.0	0.8
3	LiClO ₄	10	CH ₃ CN	17.1	1.5
4	<i>n</i> -Bu ₄ PF ₆	10	CH ₃ CN	61,4	1.5
5	LiClO ₄	6.67	DMF	55,7	1.5
6	<i>n</i> -Bu ₄ PF ₆	6.67	DMF	28,7	1.5
7 [b]	LiClO ₄	6.67 (1.67) ^[g]	THF	25,7	1.5
8 [c]	<i>n</i> -Bu ₄ PF ₆	6.67 (3) ^[g]	THF	45.2	1.5
9	<i>n</i> -Bu ₄ ClO ₄	3.33	DMF	78,6	0.8
10	<i>n</i> -Bu ₄ ClO ₄	10	DMF	27,9	1.5
11	<i>n</i> -Bu ₄ ClO ₄	10 (3) ^[g]	THF	53,6	1.5
12	<i>n</i> -Bu ₄ ClO ₄	6.67	CH ₃ CN	70,5	1.0
13	<i>n</i> -Bu ₄ PF ₆	3.33	THF- CH ₃ CN(70-30)	57.0	1.0
14	<i>n</i> -Bu ₄ PF ₆	6.67	THF- CH ₃ CN(70-30)	60,4	1.0
15 [d]	<i>n</i> -Bu ₄ PF ₆	3.33	CH ₃ CN	68,8	0.8
16 [e, f]	<i>n</i> -Bu ₄ PF ₆	-1.70 V	CH ₃ CN	60.0	0.6

[A]: Rendimiento determinado a partir del curdo de la reacción usando GC-FID. [b]: Densidad de corriente hasta 1.67 mA/cm². [c]: Densidad de corriente hasta 3 mA/cm² [d]: CH₃CN calidad RA, y electrolito no seco. [e]: Electrólisis de potencial constante en una celda dividida. [f]: Rendimiento aislado. [g]: Entre paréntesis se informa la corriente que posible a aplicar.

La baja constante dieléctrica del THF (8 F/m) en comparación con otros disolventes como DMF (37 F/m) y CH₃CN (38 F/m) es la razón de este comportamiento. Sin embargo, cuando se utiliza acetonitrilo como co-disolvente (30 %), la conductividad de la celda mejora notablemente permitiendo llegar a la corriente establecida, y por lo tanto también el rendimiento de **2a** (experimentos 13 y 14). De esta manera, esta mezcla se puede utilizar cuando una NBOFI no es completamente soluble en CH₃CN, pero sí en THF, proporcionando condiciones alternativas para llevar a cabo la reacción.

El experimento 15 se llevó a cabo utilizando disolvente de calidad de reactivo analítico en lugar de anhidro, además de utilizar el electrolito soporte sin una etapa de secado adicional, demostrando que pequeñas cantidades de agua en la celda electroquímica no inhiben la reacción, pero si producen una ligera disminución del rendimiento.

En general, las reacciones requirieron entre 0.8 y 1.5 F/mol para consumir **2a**, indicando que durante la macroelectrólisis están presentes reacciones secundarias además del mecanismo propuesto por Terent'ev. Estas reacciones no se observan en experimentos electroanalíticos, donde teóricamente se necesitaría menos de 1.0 F/mol de carga para completar la reacción. Por lo tanto, la eficiencia faradaica, al considerar 1.0 F/mol como la cantidad estándar de carga para esta reacción, fluctúa entre el 125% y el 67% para esta etapa.

La aplicación y las limitaciones de la metodología fueron evaluadas aplicando las condiciones seleccionadas a NBOFIs que llevan grupos redox reactivos para reducción u oxidación. Previamente, se registraron los voltamperogramas cíclicos de los sustratos seleccionados para abordar el alcance (Figura 19). Como se muestra en los voltamperogramas, todos los sustratos presentaron el pico característico de reducción en el rango de -1.6 a -1.7 V correspondiente a la reducción inicial del sistema NBOFI. Como se esperaba, esta activación catódica desencadenó la ruptura del enlace N-O. Para **3a**, **5a**, **6a** y **7a**, se observa la primera reducción de ftalimida en los CVs de los compuestos, a un potencial cercano a -1.8 V. Además, en todos los casos se observó el segundo pico de reducción de ftalimida antes del límite catódico (alrededor de -3.0 V). Para **4a** y **8a**, el número de picos catódicos no corresponde con el resto de los ejemplos (se observan más de 4 picos), sugiriendo que incluso, que si bien la presencia de un grupo funcional diferente puede cambiar el patrón catódico observado, la ruptura del enlace N-O debería ocurrir.

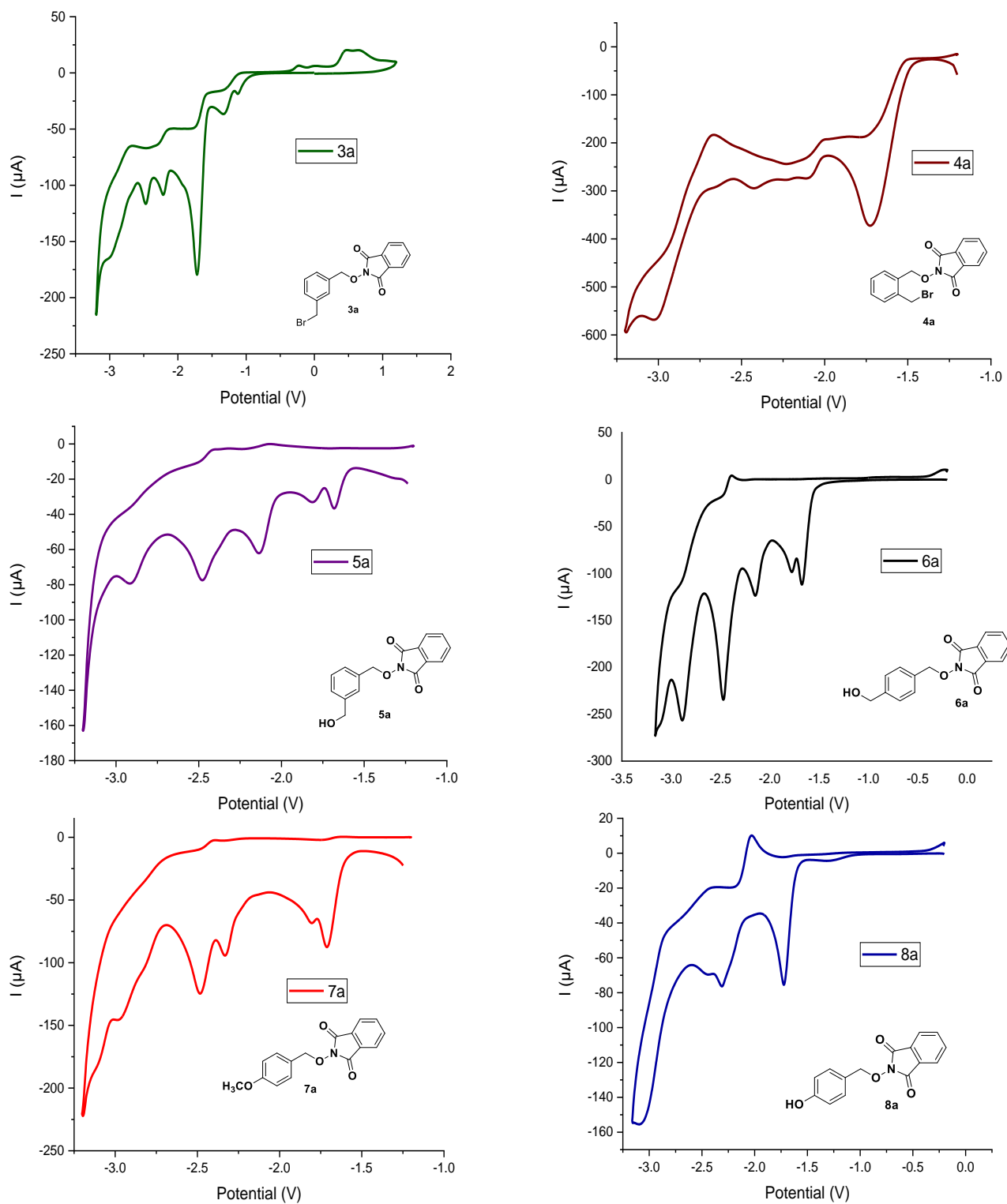
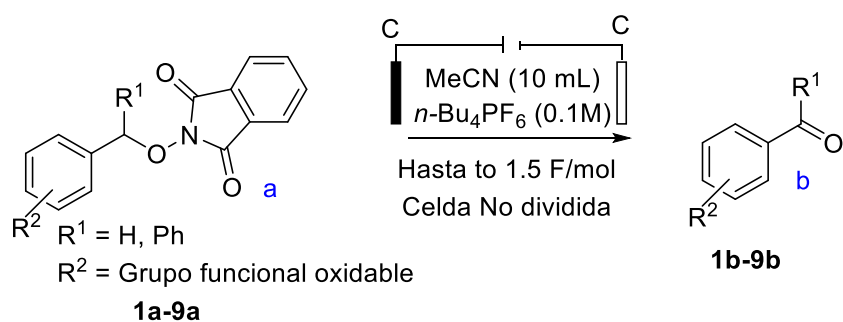
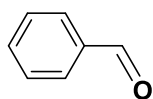


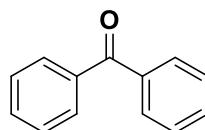
Figura 20. Voltamperometría cíclica de NBOFI **6a-8a**. $n\text{-Bu}_4\text{ClO}_4$ 0.1 M en DMF, en $v=0.1$ Vs $^{-1}$. ET: Carbon vítreo, CE: Pt, RE: Ag/Ag $^+$.



Compuestos carbonílicos obtenidos

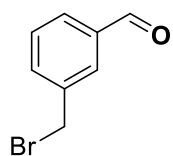


1b: 50 % ^[a]

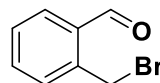


2b: 71 % ^[b]

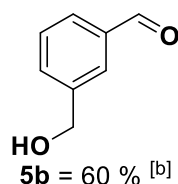
61 % ^[c]



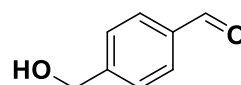
3b: 52 % ^[d,e]



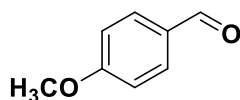
4b = Not observed ^[f]



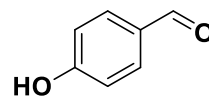
5b = 60 % ^[b]



6b: 69 % ^[d]



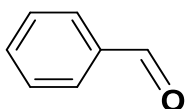
7b: 66 % ^[a]



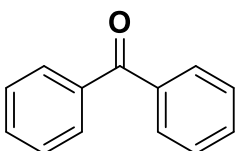
8b: 54 % ^[b]

Esquema 35. Ejemplos de la síntesis de productos carbonílicos mediante la reducción catódica de NBOFI con grupos oxidables. [a]: Rendimiento determinado por $^1\text{HRMN}$ a partir del crudo de la reacción [b]: Rendimiento aislado. [c]: Síntesis a escala de gramo. [d]: Rendimiento aislado usando una celda dividida. [e]: 80% del material de partida **3a** recuperado usando condiciones estándar. [f]: 75% del material de partida **4a** recuperado usando condiciones estándar.

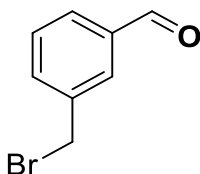
A continuación, se presenta la caracterización espectroscópica de los productos obtenidos y aislados de las electrólisis. A excepción de **4c**, todos los productos han sido reportados en la literatura, por lo que sólo se presenta su espectro de ^1H RMN. En el caso de **4c** se presentan los espectros de ^1H y ^{13}C RMN, y su espectro de masas de alta resolución.



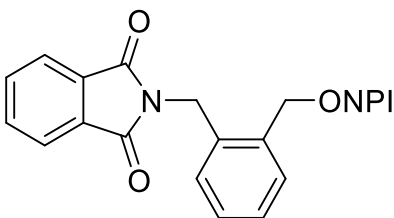
Benzaldehído (1b): Coincide con lo reportado.[67] Aceite amarillo, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.0$ (1H, s), 7.8 (2H, m), 7.6 (1H, t), 7.5 (2H, t).



Benzofenona (2b): Coincide con lo reportado.[67] Sólido blanco, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.8$ (4H, m), 7.5 (2H, m), 7.8 (2H, dt), 7.4 (4H, m).

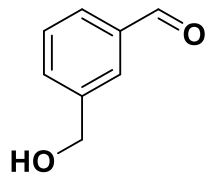


3-(Bromometil)benzaldehído (3b): Coincide con lo reportado.[68] Aceite amarillento, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.0$ (1H, s), 7.8 (1H, ddd), 7.8 (1H, dt), 7.6 (1H, dt), 7.5 (1H, t), 4.8 (2H, s).

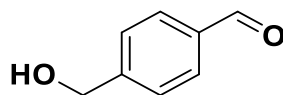


2-[[2-[(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]metoxi]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (4c): Sólido blanco, p.f. 206-209 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.7$ (4H, m), 7.6 (4H, m), 7.4 (1H, d), 7.3 (2H, m), 7.2 (1H, td), 5.5 (2H, s), 5.2 (2H, s), ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.0$,

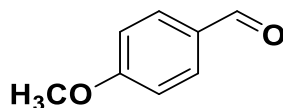
163.2, 137.3, 134.1, 133.7, 131.8, 131.5, 129.9, 129.6, 128.6, 127.6, 123.2, 123.0, 77.6, 37.9.
HRMS (ESI): m/z calculado para C₂₄H₁₆N₂O₅+H⁺: 413.11375 [M+H]⁺; encontrado: 413.11322.



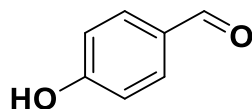
3-(Hidroximetil)benzaldehído (5b): Coincide con lo reportado.[69] Sólido blanco, m.p.116-118 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.67(1H, d), 7.49 (1H, t), 4.75 (2H, s), 2.61 (1H, br).



4-(Hidroximetil)benzaldehído (6b): Coincide con lo reportado[70]. Aceite incoloro, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.99 (1H, s), 7.87 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.67(2H, s), 2.19 (1H, br).



4-Metoxibenzaldehído (7b): Coincide con lo reportado.[67] Aceite Incoloro, ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.80 (1H, s), 7.75 (2H, dt), 6.92 (2H, dt), 3.80 (3H, s).



4-Hidroxibenzaldehído (8b): Coincide con lo reportado[71]. Sólido blanco, m.p. 120-122 °C, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/DMSO-D₆): δ = 10.43 (1H, br), 10.18 (1H, s), 8.12 (2H, d), 7.33 (2H, d).

El derivado carbonilo correspondiente de los sustratos **1a**, **2a**, **7a** y **8a** se pudo obtener con rendimientos de moderados a buenos usando las condiciones estándar representadas en el Esquema 35. **1a** y **7a** mostraron el producto de acoplamiento pinacólico con bajo rendimiento.

Al cambiar la electrólisis a una celda dividida, también se logra la obtención selectiva de **3b**, **5b** y **6b**, evitando la oxidación anódica del grupo oxidable. Un ejemplo notable del alcance de la

reacción es el acceso a **5b** y **6b**, ya que se ha descrito que su obtención empleando la hidrogenación de ftalaldehído catalizada por paladio en un recipiente a presión,[72] o utilizando NaBH₄ como agente reductor.[73] El valor comercial de esta electrosíntesis se puede evaluar consultando, por ejemplo, el precio del **5b**, que se puede comprar por 3.33 USD/mg en Sigma Aldrich, indicando la complejidad de su síntesis por otras vías.[74]

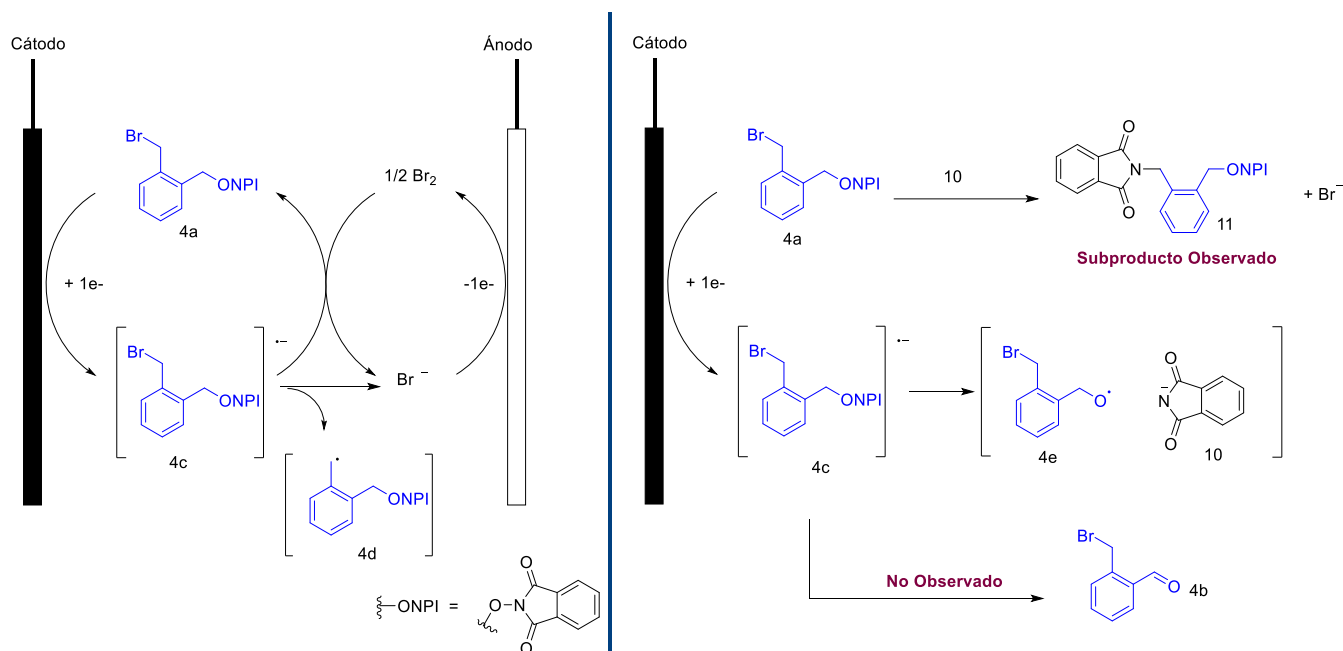
En general, los compuestos carbonílicos que tienen grupos oxidables, son intermedios sintéticos valiosos de productos farmacéuticos y generalmente se obtienen usando dos o más etapas de reacción empleando grupos protectores ortogonales.[72,73,75–79]

En la mayoría de los casos, la electroreducción de los compuestos carbonílicos obtenidos (sobre-reducción) se puede evitar monitoreando el consumo del NBOFI inicial por CCF. Dado que el potencial de reducción del NBOFI es bastante menor que el del compuesto carbonílico producido, la sobre-reducción es evitable, siempre y cuando la carga aplicada durante la electrolisis no sea excesiva.

Se llevó a cabo una electrólisis a escala de gramos para probar la aplicación sintética de la reacción. La electroreducción de **2a** se amplió fácilmente hasta una cantidad en gramos de **2b** con un rendimiento del 61% (escala de 7.6 mmol).

En cuanto a las desventajas de la reacción, como es bien sabido, los bromuros de bencilo son grupos funcionales reactivos electroquímicamente que, en condiciones catódicas, desencadenan la formación de radicales bencílicos.[80–82]

Cuando se llevó a cabo la electrólisis de **3a** y **4a**, la reducción del grupo bromado fue la reacción competitiva. Sin embargo, el producto final se ve influenciado por el tipo de celda utilizada. Cuando se emplea una celda no dividida, la reducción de los sustratos provoca la formación de aniones bromuro, que se oxidan en el ánodo, dando una disolución de color naranja debido a la liberación de Br₂. El color desaparece cuando se añade el ion tiosulfato, confirmando la presencia de Br₂ en la disolución. Una pequeña presencia de Br₂ inhibe la reacción de reducción de la NBOFI, ya que al ser un oxidante fuerte, puede establecer un “ciclo redox degenerado”, donde la carga que se consume simplemente circula para formar y regenerar la materia prima y los intermediarios (Esquema 36, izquierda).



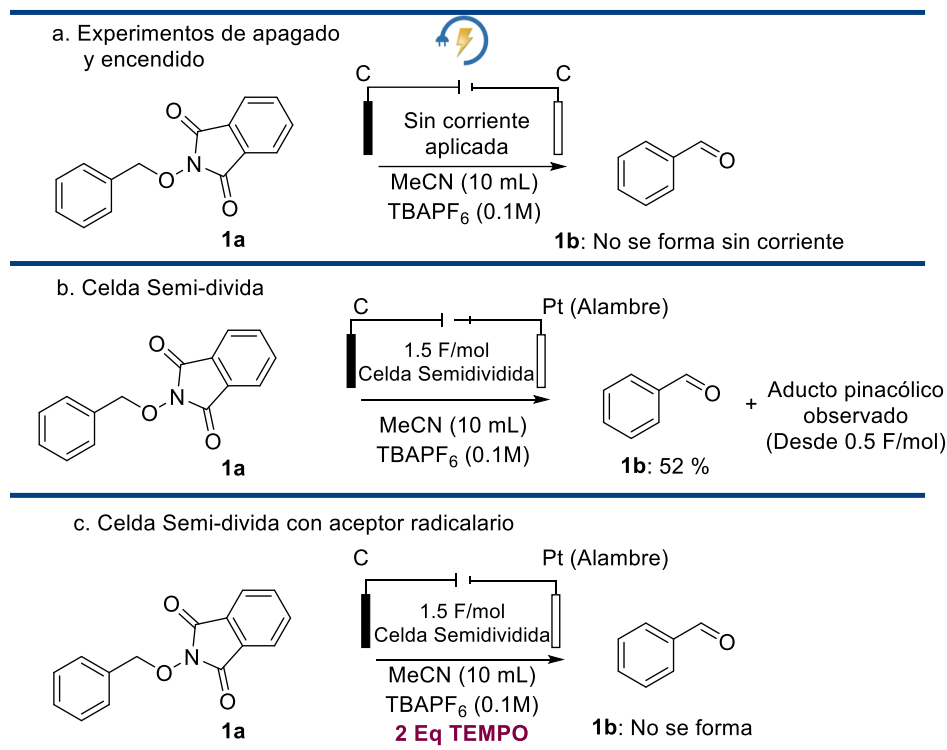
Esquema 36. Probable mecanismo para la reducción de NBOFIs que poseen un bromuro bencílico.

Alternativamente, se puede aislar el aldehído correspondiente cuando se usa una celda dividida para la electrólisis de **3a**, pero se produce una mezcla compleja de compuestos en las mismas condiciones para **4a**, entre ellos el producto **4c**, con un rendimiento de 20%.

Finalmente, se llevaron a cabo algunos experimentos de control, presentados en el Esquema 37. La mezcla de reacción correspondiente a **1a** dejó en agitación durante 1 hora, en ausencia de corriente y no se observó conversión. Posteriormente, la corriente se alternó encendiendo y apagando durante 10 minutos, pero el material inicial **1a** no se consumió por completo, indicando que la transformación electroquímica debe llevarse a cabo con la aplicación continua de corriente eléctrica, a pesar de su naturaleza catalítica (Esquema 37, a).

Además, se evaluó el comportamiento de la reacción en presencia de una trampa de radicales; eligiendo el radical persistente TEMPO para demostrar la existencia de intermediarios de radicales libres involucrados en la reacción.[83,84] Como era de esperar, después de haber pasado 1.5 F/mol, la mayor parte de **1a** se consumió, pero no se observó **1b** (Esquema 37, c).

Este resultado, junto con la formación del aducto pinacólico, incluso cuando se había pasado menos de 0.5 F/mol de carga, sugiere que el anión radical de cetilo está presente en el medio antes de la reducción del aldehído, como Terent'ev sugirió anteriormente, tal y como se observa en la representación del mecanismo en el Esquema 34.



Esquema 37. Algunos experimentos de control para confirmar la presencia de especies radicalarias durante la electrólisis.

6. CONCLUSIONES

Aunque el grupo de Terent'ev fue el primero en informar sobre esta reacción y propuso un mecanismo de reacción, el presente trabajo explora su aplicación sintética como formación de grupos carbonilos en presencia de otros grupos oxidables. Además, el mecanismo propuesto se contrastó y confirmó mediante CV simulados y experimentales, confirmando que este proceso es una reacción catalizada electroquímicamente.

Se logró la síntesis de productos carbonílicos deseados mediante la reducción electroquímica de las correspondientes *N*-benciloxiftalimidas obtenidas a partir de alcoholes bencílicos, con rendimientos moderados a buenos (50-71%).

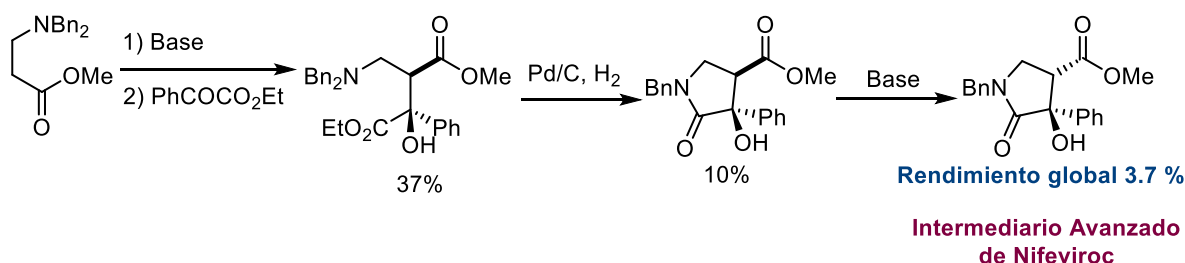
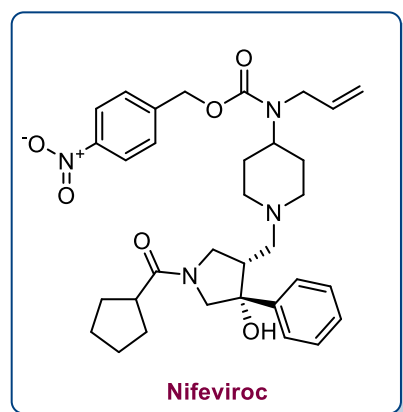
Los compuestos de carbonilo son intermediarios valiosos que generalmente se obtienen mediante métodos oxidativos. La metodología desarrollada en este trabajo puede aplicarse a sustratos que contienen grupos oxidables, compatibles con condiciones electroquímicas reductoras.

Dado que la ftalimida es un importante subproducto obtenido durante el proceso de electrólisis, es necesario explorar la posibilidad de recuperarla y reciclarla para la síntesis de NHPI, como se detalla en informes existentes.[85]

La inhibición de la formación de **1b** en presencia de TEMPO, así como la formación del aducto pinacólico observado cuando pasa menos de 0.5 F/mol, proporciona una evidencia de la formación de compuestos de carbonilo a través de un intermediario radical aniónico respaldando la propuesta inicial de Terent'ev.

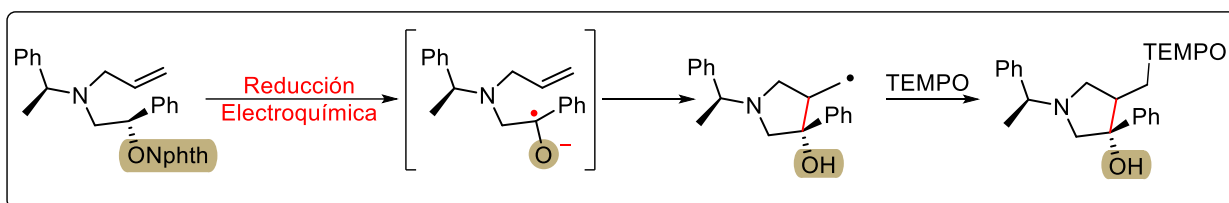
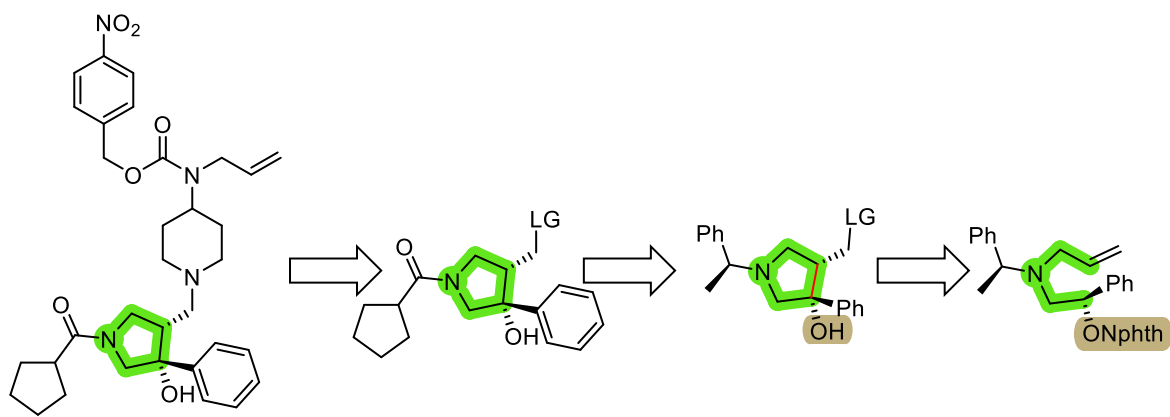
7. PERSPECTIVAS

El Nifeviroc es una pirrolidina 1,3,3,4-tetrasustituida utilizada para el tratamiento de la infección del VIH,[86] con un precio de 350 USD por cada 5 mg.[87] Una de las razones principales de su elevado costo, es la dificultad que presenta la obtención de un intermediario avanzado, correspondiente al anillo de pirrolidina,[86] con un rendimiento global de menos del 4% (Esquema 38).



Esquema 38. Síntesis del intermediario pirrolidina del Nifeviroc.

Una de las perspectivas estudiadas en el Laboratorio de Electroquímica y Electrosíntesis, para aplicar la reacción presentada en este capítulo, es la ciclación electroreductiva de una amina alilada, atrapando el radical cetilo formado en la reacción con la doble ligadura, para obtener el núcleo de pirrolidina de este alcaloide (Esquema 39). La amina terciaria propuesta como material de partida, se plantea obtener de la alquilación de la 1-feniletanamina. Al ser un compuesto quiral, se espera que la ciclación radicalaria pueda dirigirse por la orientación del enantiómero que se utilice, pudiendo desarrollar una reacción estereoespecífica



Esquema 39. Perspectivas de la aplicación de la reducción electroquímica de NBOFIs, para la síntesis formal o total del Nifeviroc.

**CAPÍTULO III:
GENERACIÓN DE RADICALES LIBRES CENTRADOS EN OXÍGENO Y SU APLICACIÓN EN
LA FUNCIONALIZACIÓN REMOTA DE ENLACES C(sp³)-H**

1. JUSTIFICACIÓN

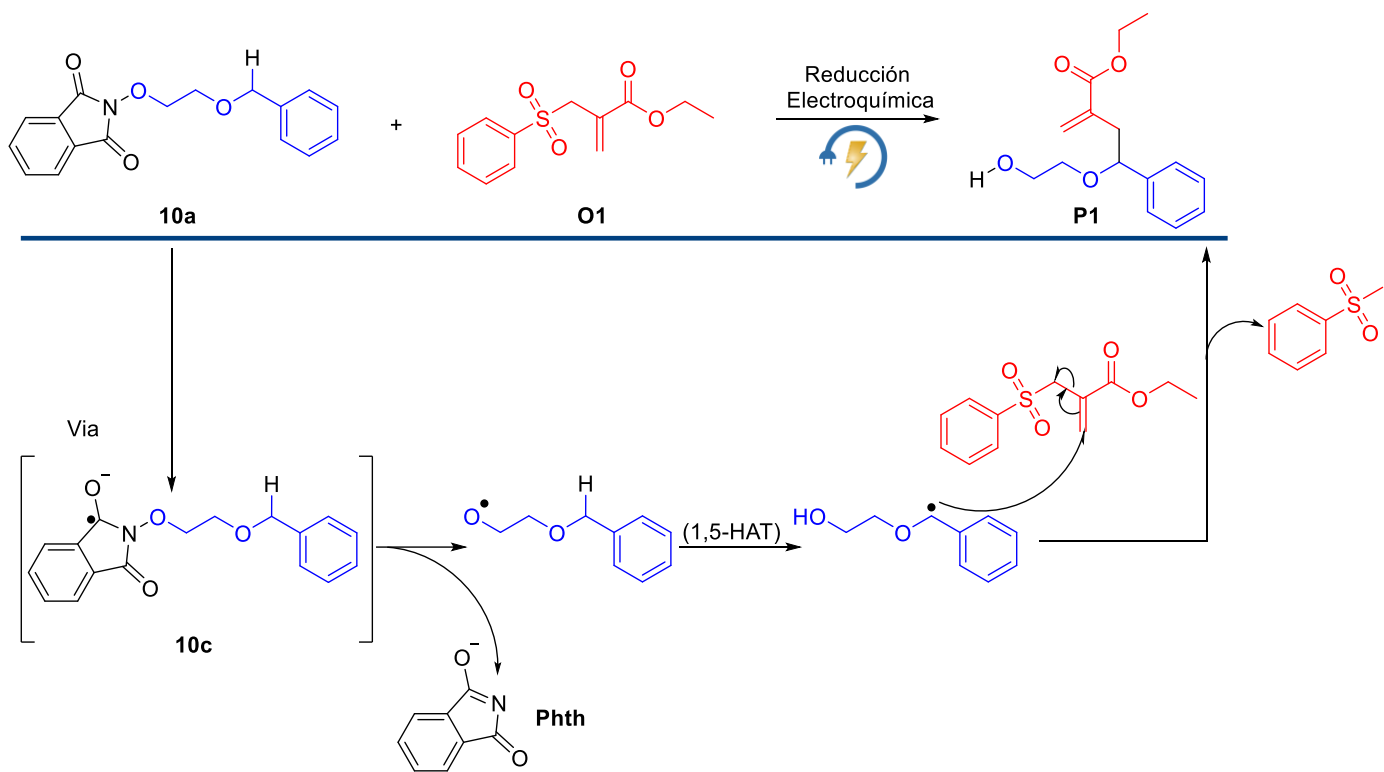
Como segunda parte, este trabajo pretende establecer condiciones electroquímicas que permitan la generación de radicales centrados en oxígeno a partir de la reducción electroquímica de *N*-alcoxilfitalimidias, para ser empleados en la funcionalización remota enlaces C(sp³)-H, a través de reacciones en cascada. Esta metodología evitará el uso de compuestos auxiliares para la generación de radicales libres y, por consiguiente, disminuirá la cantidad y toxicidad de los desechos, mejorará los tiempos de reacción y permitirá su purificación más fácilmente, todo lo anterior de acuerdo con los principios de la Química Verde. El desarrollo de dichas condiciones permitirá evaluar la aplicación de la metodología a compuestos estructuralmente más complejos, tomando en cuenta la quimio y estereoselectividad de la reacción.

Los radicales centrados en oxígeno son especies reactivas, que aplicados en buenos diseños de síntesis han demostrado ser eficientes, quimioselectivos e incluso estereoespecíficos. Sin embargo, tradicionalmente la generación de este tipo de especies reactivas ha estado limitada a procesos que utilizan compuestos y condiciones no “amigables” con la química verde, como, por ejemplo: uso de metales tóxicos, mala economía atómica, subproductos difíciles de separar (incurriendo en grandes cantidades de disolvente para aislar y purificar productos), altos tiempos de reacción, entre otros.

En la última década, la electroquímica ha adquirido una gran importancia debido a su enorme potencial para realizar una gran cantidad de procesos químicos de forma más eficiente, selectiva, y tomando en cuenta la filosofía de la química verde, permitiendo llevar a cabo procesos que de otra forma serían muy difíciles de realizar.

2. HIPÓTESIS

Al aplicar una diferencia de potencial o una corriente catódica adecuada, se puede reducir electroquímicamente las *N*-alcoxilftalimidias, formando especies radical-anión, que al fragmentarse formarán radicales centrados en oxígeno, los cuales mediante una reacción de transferencia de átomo de hidrógeno 1,5, generarán radicales centrados en carbono, que podrán adicionarse a alquenos sustituidos con grupos atractores de electrones, u otros aceptores de radicales para generar un enlace C-C, o C-heteroátomo.



Esquema 40. Reactividad esperada de los radicales libres formados a partir de la reducción electroquímica de las NAFIs.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general.

Establecer las condiciones para generar radicales centrados en oxígeno, que puedan experimentar transferencia de átomo de hidrógeno (1,5-HAT) para poder funcionalizar de manera remota enlaces C(sp^3)-H:

3.2 Objetivos particulares.

- Sintetizar *N*-alcoxifalimidias con variedad estructural, que permitan la transferencia de átomo de hidrógeno una vez formado el radical centrado en oxígeno a partir de la ruptura homolítica N-O de la NAFI inicial.
- Establecer las condiciones para formar el radical centrado en oxígeno a través de la reducción electroquímica de las NAFIs.
- Aplicar las condiciones de electrólisis de las *N*-alcoxifalimidias en presencia de aceptores de radicales y un donador de átomo de hidrógeno, para realizar la funcionalización remota de enlaces C(sp^3)-H
- Separar, purificar y caracterizar los compuestos obtenidos espectroscópicamente por las técnicas habituales de síntesis orgánica.

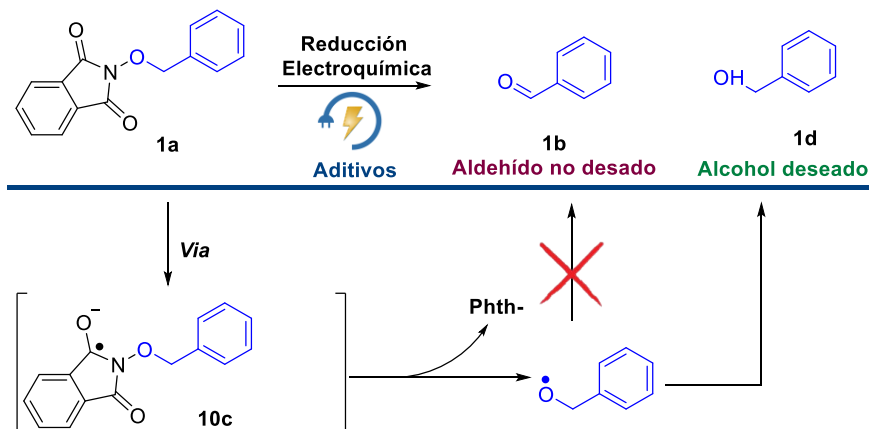
4. PARTE EXPERIMENTAL Y METODOLOGÍA

4.1. Consideraciones Generales

Se utilizaron reactivos adquiridos comercialmente como materiales de partida sin ningún paso de purificación adicional. Las sales de electrolitos de soporte se secaron en la estufa durante al menos una noche antes de su uso. Para las reacciones de Mitsunobu, las electrólisis preparativas y los experimentos de voltamperometría cíclica, se utilizaron disolventes de grado anhidro. Para la purificación por cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice (malla 70-230) y disolventes de grado técnico pero previamente destilados. El análisis por CCF se llevó a cabo utilizando placas de aluminio Merck CCF Silica gel 80 F254.

4.2. Establecimiento de condiciones para la generación de radicales centrados en oxígeno a partir de 1a

Conocida la reactividad de las NBOFIs, explorada y descrita en el capítulo anterior, la estrategia metodológica consistió en modular las condiciones de reacción electroquímica, con base a lo descrito en la literatura, [50,52,53] para que en lugar de obtener el compuesto carbonílico **1b**, ahora se obtenga el correspondiente alcohol bencílico **1d**, evidencia de la formación del radical centrado en oxígeno que da lugar a las reacciones 1,5-HAT. (Esquema 41).



Esquema 41: Búsqueda de condiciones para favorecer la formación del **1d**, por vía radicalaria

Una vez establecidas las condiciones para formar el alcohol, éstas se aplicaron a sustratos que permiten la transferencia de átomo de hidrógeno (1,5-HAT), en presencia de un aceptor de

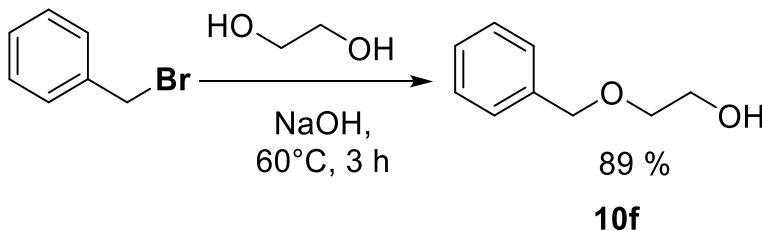
radicales (Esquema 45) con el objetivo de llevar a cabo una funcionalización remota. Los procesos para sintetizar estos sustratos, así como los aceptores se describen a continuación.

4.3. Síntesis de sustratos y aceptor radicalario para estudiar la formación del radical centrado en oxígeno.

La síntesis de **1a** está descrita en el capítulo anterior (Sección 4.2.1). A continuación, se detalla la metodología de síntesis para obtener otros productos estudiados.

2-(Benciloxi)etan-1-ol (**10f**)

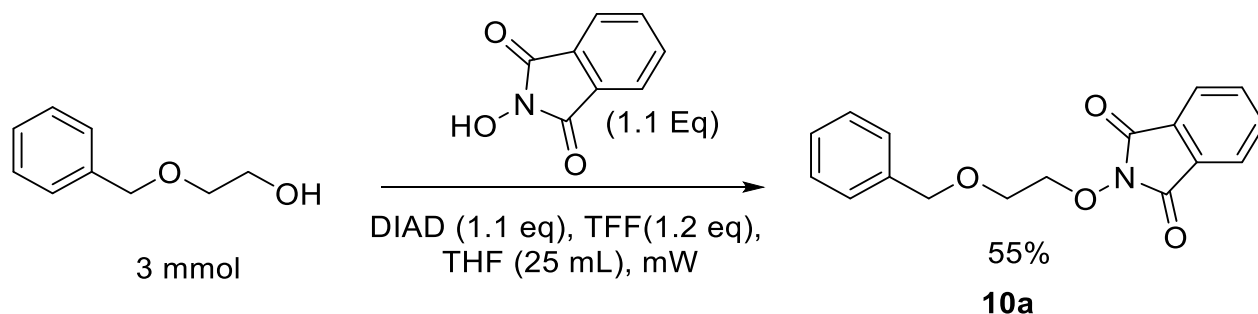
En un matraz de fondo redondo con un agitador magnético, se disolvieron 0.68 g de hidróxido de sodio (17 mmol) en 4.34 g de etilenglicol (70 mmol). Una vez disueltos, se agregaron 1.71 g de bromuro de bencilo (10 mmol), y la mezcla calentó a 60 °C durante 3 horas con agitación suave. Una vez transcurrió el tiempo establecido, el crudo de reacción se pasó a un embudo de extracción de 500 mL. Al crudo de reacción se le adicionaron 200 mL de agua destilada y 50 mL de salmuera, y la mezcla se separó haciendo extracciones de acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica se lavó 3 veces con 100 mL con agua destilada, y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. Esta mezcla tratada puede ser utilizada para el siguiente paso de la reacción. Sin embargo, con el objeto de caracterizar el producto obtenido la reacción se separó empleando columna cromatográfica, con mezcla de *n*-hexano-acetato de etilo como eluyente (80-20).



Caracterización espectroscópica. Aceite amarillento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.2 (5H, m), 4.4 (2H, s), 3.6 (2H, s br), 3.4 (2H, t), 2.9 (1H, s, br).

2-(2-(Benciloxi)etoxi)isoindolin-1,3-diona (10a)

En un matraz de 100 mL, colocado en un baño de hielo, se disolvieron 3.3 mmol de trifetilfosfina (TEPP), 3.0 mmol de *N*-hidroxifthalimida (NHPI) y 3.0 mmol del alcohol (o el crudo de reacción tratado) correspondiente en 30.0 mL de THF anhidro, y se añadieron 3.3 mmol de DIAD o DEAD. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, y se siguió por CCF hasta el consumo de la materia prima. Al finalizar, el disolvente se evaporó del crudo de la reacción usando un rotavapor y el residuo se soportó sobre sílice para ser separado usando cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo como eluyente (9:1).[10,20]



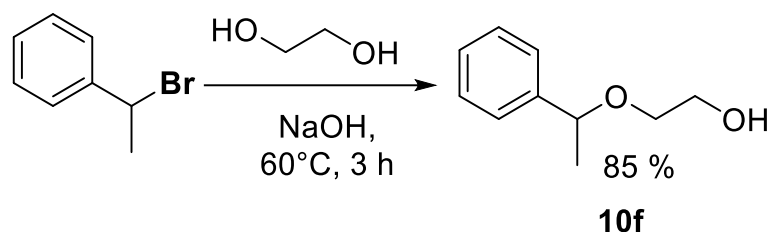
Caracterización espectroscópica. Sólido blanco, p.f. 50-53 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.7 (4H, m), 7.4 (5H, M), 7.3 (5H, m), 4.6 (2H, s), 4.4 (2H, t), 4.9 (2H, t), ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.5, 137.7, 134.4, 129.0, 128.3, 127.8, 127.7, 123.5, 77.1, 73.4, 68.5. HRMS (ESI): m/z calculado para C₁₇H₁₅N₁O₄+H⁺: 298.10793 [M+H]⁺; encontrado: 298.10650.

2-(1-Feniletoksi)etan-1-ol (11f)

En un matraz de fondo redondo con 4.34 g de etilenglicol (70 mmol) y un agitador magnético, se disolvieron 0.68 g de hidróxido de sodio (17 mmol). Una vez disueltos, se agregaron 1.85 g de bromuro de bencilo (10 mmol), y la mezcla calentó a 60 °C durante 3 horas con agitación suave.

Una vez transcurrió el tiempo establecido, el crudo de reacción se pasó a un embudo de extracción de 500 mL. Al crudo de reacción se le adicionaron 200 mL de agua destilada y 50 mL

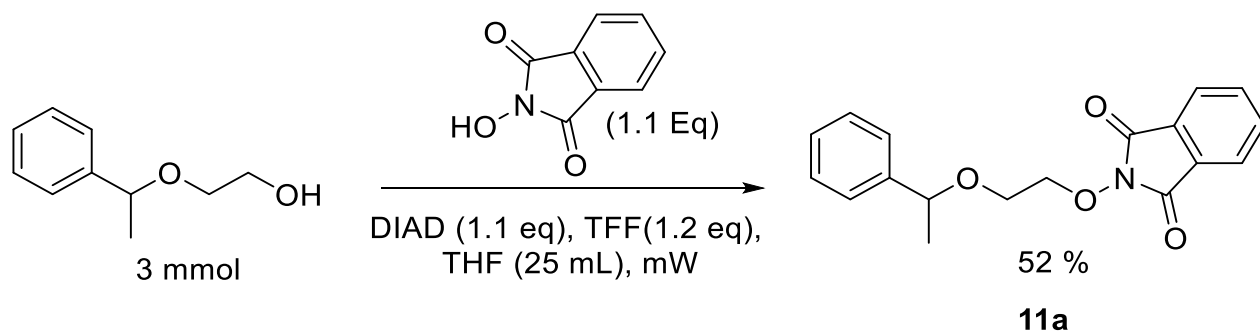
de salmuera, y la mezcla se separó haciendo extracciones de acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica se lavó 3 veces con 100 mL con agua destilada, y luego se secó con Na₂SO₄ anhidro. Esta mezcla tratada puede ser utilizada para el siguiente paso de la reacción. Sin embargo, con el objeto de caracterizar el producto obtenido la reacción se separó empleando columna cromatográfica, con mezcla de n-hexano-acetato de etilo como eluyente (80-20).



Caracterización espectroscópica. Aceite amarillento; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.3 (5H, M), 4.5 (1H, q), 3.7 (2H, s), 3.4 (2H, t), 2.8 (2H, s,br), 1.5 (3H, d), ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.5, 128.5, 127.6, 126.2, 78.5, 69.9, 61.9, 24.0.

2-(2-(1-Feniletoksi)etoxi)isoindolin-1,3-diona (11a)

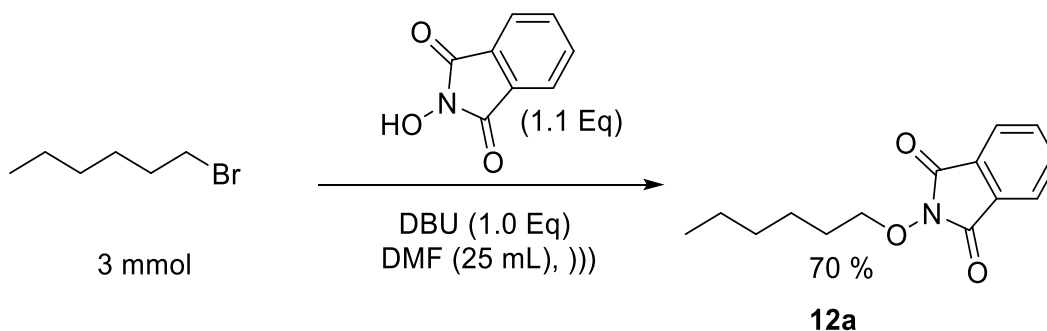
En un matraz de 100 mL, colocado en un baño de hielo, se disolvieron 3.3 mmol de trifetilfosfina (TEPP), 3.0 mmol de *N*-hidroxifalimida (NHPI) y 3.0 mmol del alcohol (o el crudo de reacción tratado) correspondiente en 30.0 mL de THF anhidro, y se añadieron 3.3 mmol de DIAD o DEAD. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, y se siguió por CCF hasta el consumo de la materia prima. Al finalizar, el disolvente se evaporó del crudo de la reacción usando un rotavapor y el residuo se soportó sobre sílice para ser separado usando cromatografía en columna con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo como eluyente (90-10).[10,20]



Caracterización espectroscópica. Sólido blanco, p.f. 63-65 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 / DMSO-D_6): δ = 7.8 (4H, m), 7.3 (5H, m), 4.6 (2H, s), 4.4 (2H, t), 4.9 (2H, t). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_4+\text{H}^+$: 312.12358 $[\text{M}+\text{H}]^+$; encontrado: 312.12226.

2-(Hexiloxi)isoindolin-1,3-diona (12a)

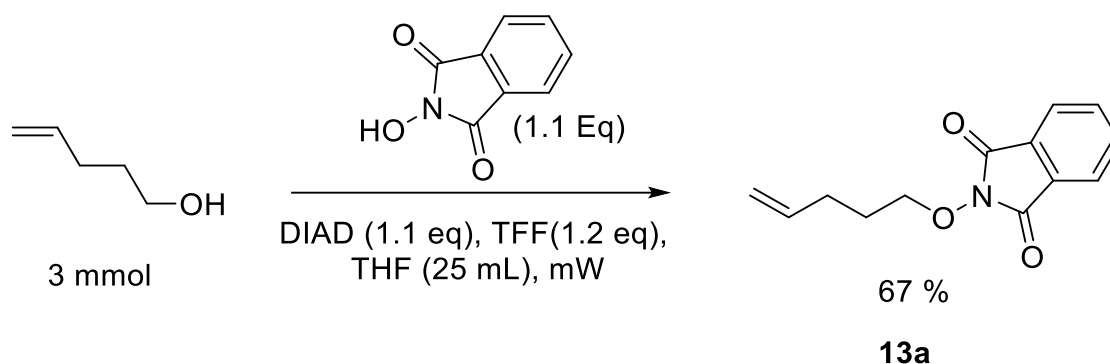
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvieron 3.0 mmol de NHPI y bromuro de *n*-hexilo (3 mmol) en 20 mL de DMF. Utilizando un embudo de goteo, se añadieron gota a gota al matraz 3.0 mmol de DBU o Et_3N disueltos en 5 mL de DMF y se sonicó durante 3 horas hasta que la reacción pasó de un color rojo intenso a incolora. Luego se añadió una disolución acuosa de HCl (10%) hasta su neutralización. El producto insoluble se filtró y se purificó usando recristalización o cromatografía en columna empleando mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo (90:10) como eluyente.



Caracterización espectroscópica. Sólido Blanco, p.f. 43°C-44°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.8 (4H, m), 4.2 (2H, T), 1.7 (2H, q), 1.4 (2H, m), 1.3 (2H, m), 0.8 (3H, t). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.7, 134.5, 129.0, 123.5, 78.6, 31.5, 28.2, 25.2, 22.5, 14.0.

2-(Pent-4-en-1-iloxi)isoindolin-1,3-diona (13a)

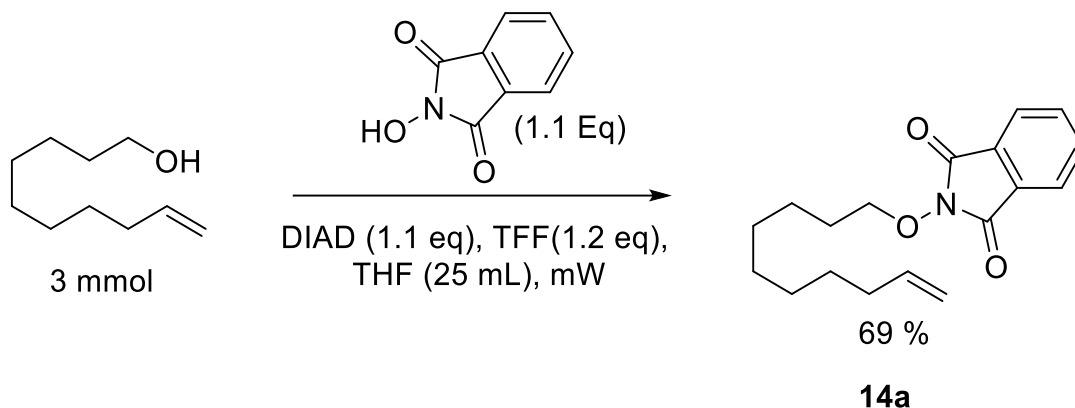
En un matraz de 100 mL, colocado en un baño de hielo, se disolvieron 3.3 mmol de trifenilfosfina (TFF), 3.0 mmol de *N*-hidroxiftalimida (NHPI) y 3.0 mmol del pent-4-en-1-ol correspondiente en 30.0 mL de THF seco y se añadieron 3.3 mmol de DIAD o DEAD. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se siguió por CCF hasta el consumo de la materia prima. Al finalizar, el disolvente se evaporó del crudo de la reacción usando un rotavapor y el residuo se soportó sobre sílice para ser separado usando cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo como eluyente (90-10).[10,20]



Caracterización espectroscópica. Aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.8$ (4H, m), 5.8 (1H, m), 5.1 (1H, d), 5.0 (1H, d), 4.2 (2H, t), 2.3 (2H, m), 1.9 (2H, q). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.4, 137.3, 134.5, 129.0, 123.3, 115.5, 77.7, 29.5, 27.4$.

2-(Dec-9-en-1-iloxi)isoindolin-1,3-diona (14a)

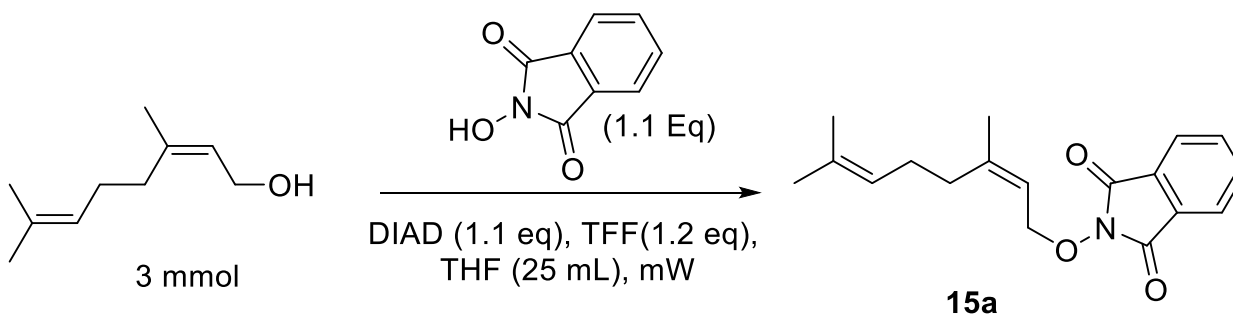
En un matraz de 100 mL, colocado en un baño de hielo, se disolvieron 3.3 mmol de trifenilfosfina (TFF), 3.0 mmol de *N*-hidroxiftalimida (NHPI) y 3.0 mmol de dec-9-en-1-ol correspondiente en 30.0 mL de THF anhidro, y se añadieron 3.3 mmol de DIAD o DEAD. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, y se siguió por CCF hasta el consumo de la materia prima. Al finalizar, el disolvente se evaporó del crudo de la reacción usando un rotavapor y el residuo se soportó sobre sílice para ser separado usando cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo como eluyente (90-10).[10,20]



Caracterización espectroscópica. Sólido Blanco, p.f. 33-34°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.8 (4H, m), 5.8 (1H, m), 5.0 (1H, d), 4.9 (1H, d), 4.2 (2H, t), 2.0 (2H, q), 1.5 (2H, m), 1.3 (9H, m). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 161.6, 137.1, 132.4, 127.0, 121.5, 112.1, 76.6, 31.7, 27.3, 27.2, 267.0, 26.8, 26.1, 23.5.

(Z)-2-((3,7-Dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)isoindolin-1,3-diona (15a)

En un matraz de 100 mL, colocado en un baño de hielo, se disolvieron 3.3 mmol de trifenilfosfina (TFF), 3.0 mmol de *N*-hidroxifthalimida (NHPI) y 3.0 mmol de nerol) correspondiente en 30.0 mL de THF anhidro, y se añadieron 3.3 mmol de DIAD o DEAD. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, y se siguió por CCF hasta el consumo de la materia prima. Al finalizar, el disolvente se evaporó del crudo de la reacción usando un rotavapor y el residuo se soportó sobre sílice para ser separado usando cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo como eluyente (90-10).[10,20]

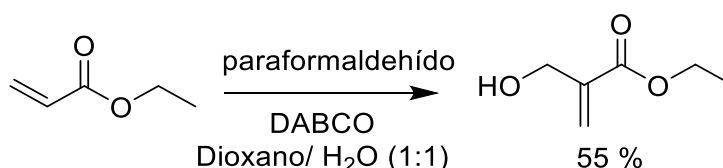


Caracterización espectroscópica. Sólido blanco, p.f. 48-5' °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.7 (4H, m), 7.5 (1H, t), 6.0 (1H, t), 4.7 (2H, d), 2.1 (2H, td), 2.0 (2H, dt), 1.7 (3H, s), 1.6 (3H, s), 1.5 (3H, s). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.8, 146.5, 134.4, 132.3, 129.0, 123.4, 117.8, 73.9, 32.1, 26.8, 25.7, 23.7, 17.7. HRMS (ESI): m/z calculado para C₁₈H₂₂N₁O₃+H⁺: 300.15997 [M+H]⁺; encontrado: 300.15935.

Ruta de síntesis del aceptor radicalario modelo 2-((fenilsulfonil)metil)acrilato de etilo (O1).

2-(Hidroximetil)acrilato de etilo: En una disolución de paraformaldehído (2.0 g, 66.7 mmol) y acrilato de etilo (5.4 mL, 50 mmol) en 40 mL de dioxano-agua (1:1, v/v), se añadió DABCO (7.50 g, 66.7 mmol) y el progreso de la reacción se siguió empleando CCF.

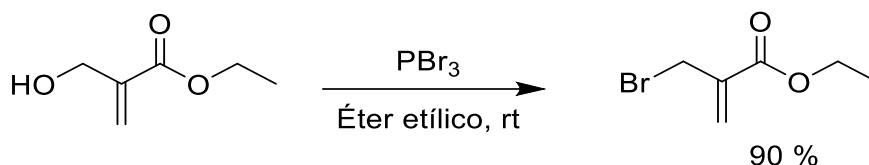
Al consumirse la materia prima, la mezcla de reacción se separó con 200 mL de acetato de etilo y 100 mL agua destilada. La fase orgánica se separó y se lavó con 2 x 50 mL de salmuera, para posteriormente secarse sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna utilizando n-hexano-acetato de etilo (80-20).



Caracterización espectroscópica. Aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.2 (1H, d), 5.8 (1H, q), 4.3 (1H, d), 4.2 (2H, q), 2.4 (1H, br), 1.3 (3H, t). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.4, 139.6, 125.6, 62.5, 60.9, 14.2.

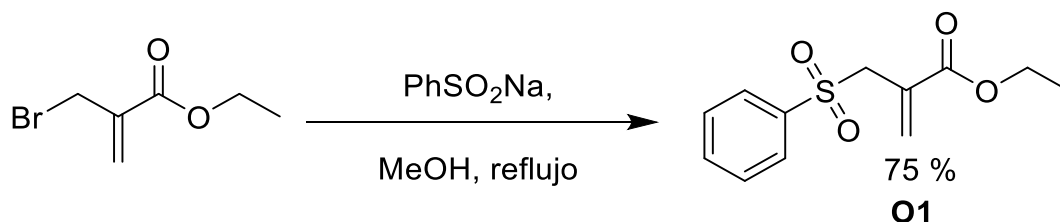
2-(Bromometil)acrilato de etilo: A una disolución de 2-(hidroximetil)acrilato de etilo (3.0 g, 23.0 mmol) se le añadió bromuro de fósforo (III) (0.76 mL, 8.0 mmol) en éter seco (20 mL), en un baño de hielo con sal (-10 °C). Después de la adición, se retiró el baño de hielo, manteniendo la agitación a temperatura ambiente, durante 3 horas. Luego se agregaron 10 mL de agua y la mezcla se extrajo con hexano (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con 50 mL de salmuera, y

posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna con mezcla de *n*-hexano-acetato de etilo (90-10).



Caracterización espectroscópica. Aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.3$ (1H, d), 5.9 (1H, d), 4.3 (2H, q), 4.2 (2H, d), 1.3 (3H, t). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.8, 137.6, 128.9, 61.3, 29.4, 14.1$.

2-((Fenilsulfonil)metil)acrilato de etilo (O1): A una disolución de 2-(bromometil)acrilato de etilo (2.00 g, 10.5 mmol) en 25 mL de metanol (Emplura®), se le añadió fenilsulfonato de sodio (2.50 g, 15.2 mmol). Después de 3 horas de reflujo, el disolvente se separó por presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua 100 mL, y 50 mL salmuera. Posteriormente, la mezcla se secó con Na_2SO_4 , se retiró el disolvente por evaporación al vacío y finalmente se purificó empleando cromatografía en columna con una mezcla de *n*-hexano-acetato de etilo (80-20) como eluyente.



Caracterización espectroscópica. Aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.9$ (1H, m), 7.8 (1H, t), 7.6 (1H, tt), 7.5 (1H, tt), 6.5 (1H, d), 5.9 (2H, d), 4.2 (2H, d), 4.0 (2H, q), 1.6 (3H, t). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.8, 138.4, 133.9, 133.4, 129.1, 129.0, 128.8, 61.5, 57.6, 14.1$.

4.4. Experimentos preliminares de voltamperometría cíclica.

Los estudios de voltamperometría cíclica (CV) se realizaron utilizando un Autolab PGSTAT30 controlado por el software NOVA 2.1 y una celda electroquímica que contiene 10 mL de una disolución 0.1 M de perclorato de tetrabutilamonio ($n\text{-Bu}_4\text{ClO}_4$) en distintos disolventes de interés como DCM, CH_3CN y THF.

Antes del comienzo de cada corrida experimental, esta disolución se purgó con N_2 durante 10 minutos. Se utilizaron un electrodo de carbón vítreo y un alambre de platino como electrodo de trabajo y contraelectrodo, respectivamente. El electrodo de referencia se preparó con un alambre de plata en una disolución de $n\text{-Bu}_4\text{ClO}_4$ 0.1 M, AgNO_3 0.01 M en acetonitrilo.

4.5. Experimentos de Electrosíntesis a Escala Preparativa

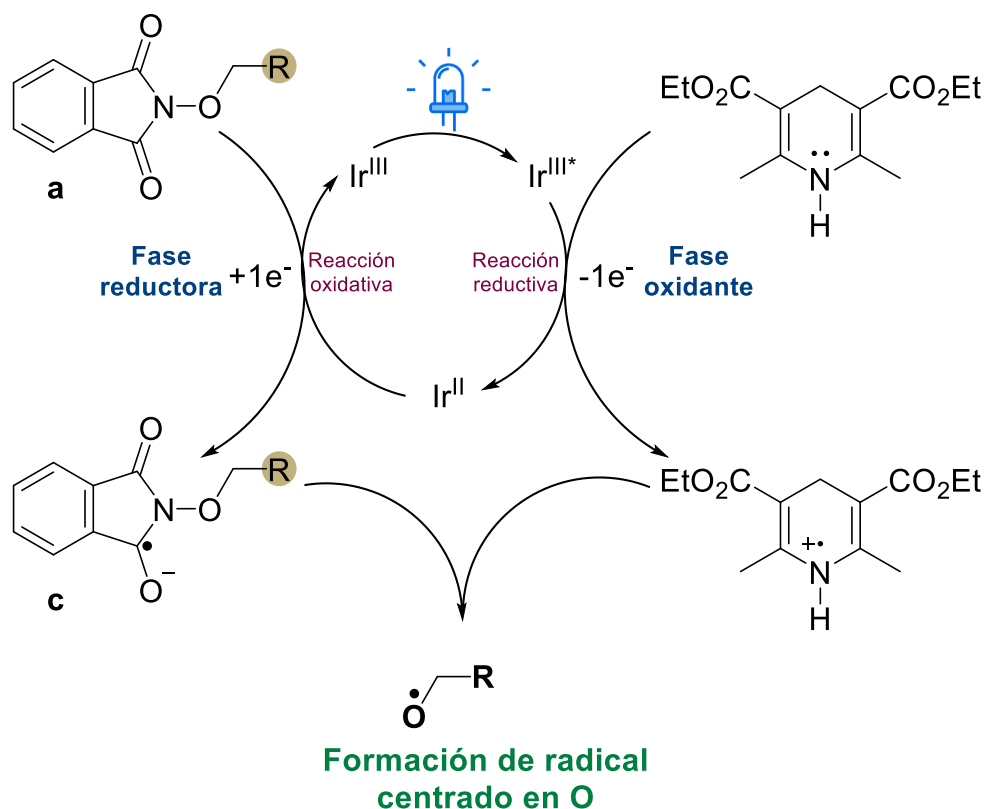
Los experimentos de electrosíntesis se llevaron a cabo en dos etapas: 1) experimentos de electrólisis preparativa para seleccionar las condiciones para la electrosíntesis quimioselectiva de el alcohol bencílico (**1d**) sobre el benzaldehído (**1b**) a partir de **1a**, y 2) la aplicación de las mejores condiciones encontradas para explorar el alcance de la reacción. La etapa 1 se llevó a cabo en el ElectraSync 2.0 equipado con un dispositivo de carrusel para electrólisis múltiple. Todas las reacciones se realizaron en modo de corriente controlada, utilizando electrodos de grafito y carbón vítreo, variando el disolvente, y la concentración del analito. Como condiciones generales se utilizaron 5 mL de disolución 0.1 M del electrolito de soporte ($n\text{-Bu}_4\text{PF}_6$). Antes del comienzo de la electrólisis, la disolución se purgó con N_2 durante 10 minutos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Generación de radicales libres centrados en oxígeno y su aplicación en la funcionalización remota de enlaces C(sp³)-H

5.1.1 Establecimiento de condiciones para la generación de radicales centrados en oxígeno a partir de NBOFI 1a

La discusión de la sección anterior podría llevar a la conclusión apresurada de que la reducción de NBOFIs desencadena la formación de compuestos carbonílicos, ya sea a través de la eliminación intramolecular propuesta por Sammis o el intermediario "cage-cluster" propuesto por Terent'ev. Sin embargo, hallazgos recientes publicados por el grupo de Chen,[10] demostraron que es posible obtener radicales centrados en oxígeno empleando catálisis fotoredox de las NBOFIs, a pesar de la naturaleza bencílica del sustrato, durante la fase reductora del ciclo catalítico del iridio.

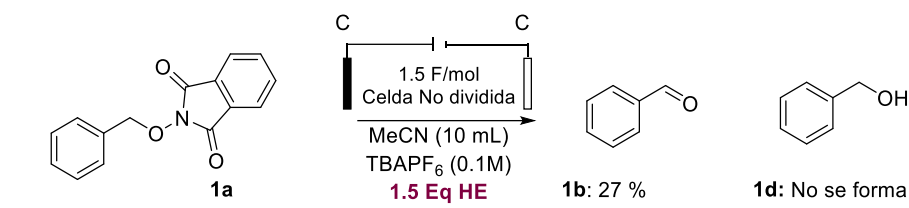


Esquema 42. Propuesta de mecanismo de formación de radicales alcoxilo por Chen.[10] La presencia de la especie ácida formada por la oxidación del éster de Hantzsch (HE^{•+}) es determinante en la reacción.

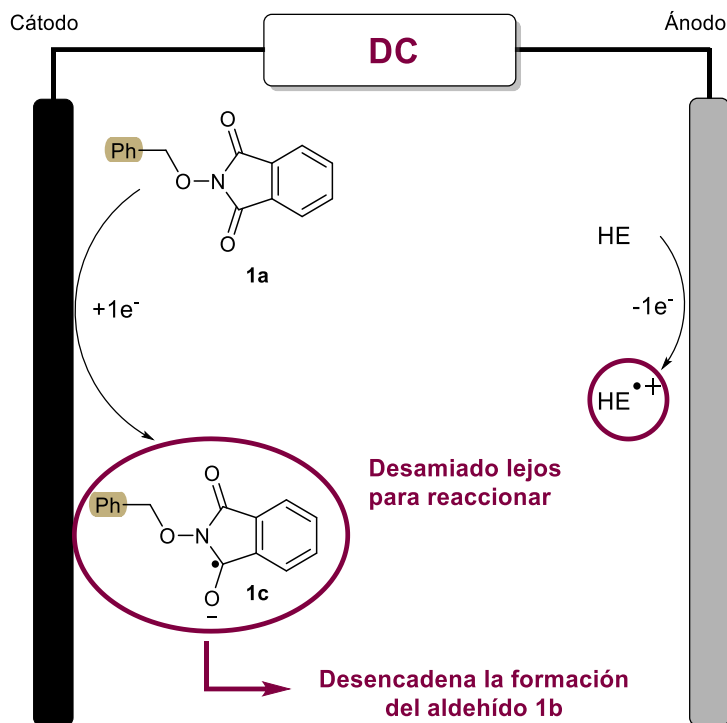
En este estudio, se destacó la enorme influencia de fase oxidante del ciclo catalítico, donde se genera un protón muy ácido a través de la oxidación del grupo amino secundario del éster de Hantzsch (Esquema 42). En consecuencia, ambas reacciones redox participan activamente para generar el compuesto final. Debido a la reactividad del radical anión NBOFI (**c**), estudiada en la sección anterior, en donde se demostró que éste sufre una descomposición formando el producto carbonílico (Esquema 34), cuanto más disponible se encuentre el **HE⁺**, existe menor probabilidad inhibir esta ruta, y explotar una reacción radicalaria como las desarrolladas por Chen.[10]

Por lo tanto, es necesario diseñar una electrólisis apareada convergente,[20,27,31] para obtener ambos intermediarios reactivos **1c** y **HE⁺**, simultáneamente para que la reacción de formación del radical alcoxilo suceda. Inconvenientemente, **1c** es reactivo por sí mismo, llevando a la formación de carbonilo, antes de difundir al seno de la disolución e interactuar con **HE⁺** (Esquema 34). Esto fue observado mediante una electrólisis en las condiciones ya establecidas, pero adicionado éster de Hantzch (HE).

a. Electrólisis a corriente directa apareada en presencia de éster de Hantzsch



b. Limitación por la velocidad de la transferencia en la electrólisis apareada.



Esquema 43. Ensayo de electrólisis apareada para obtener el radical alcoxilo.

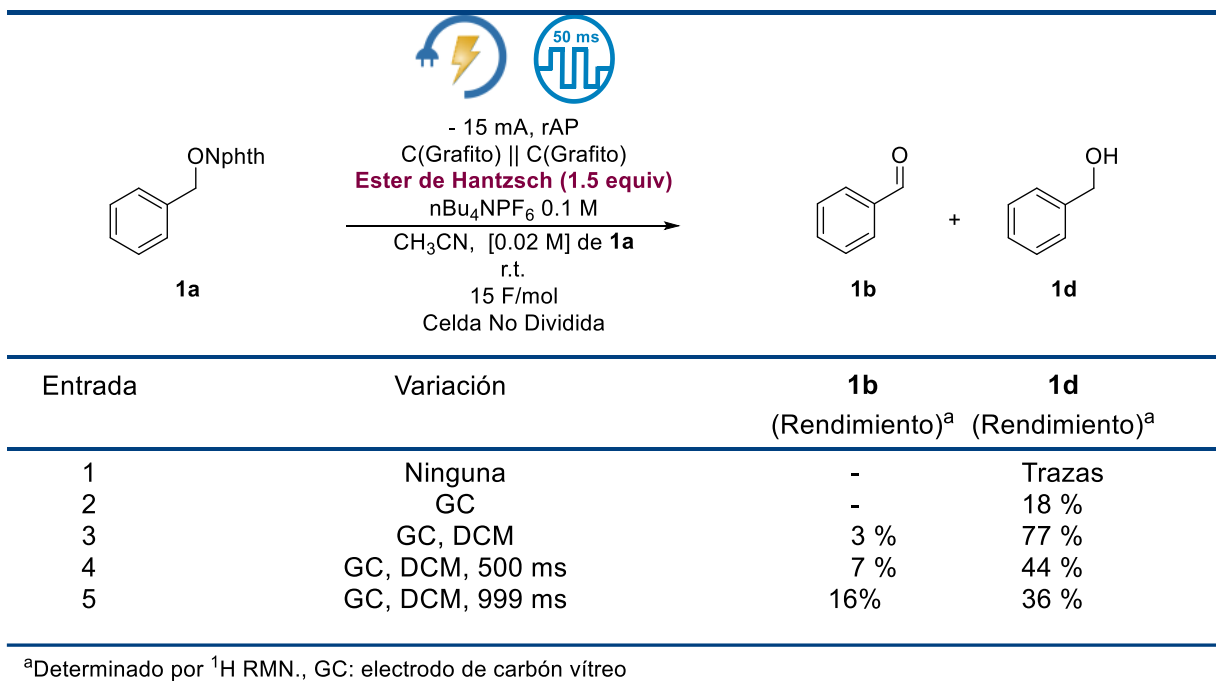
Sin embargo, la presencia del **HE** no fue suficiente para formar el alcohol deseado, evidenciando como una limitación de la transferencia de masa de las especies reactivas que se forman en distintos electrodos, y no son capaces de reaccionar entre sí, antes de descomponerse. Para superar esta barrera de distancia, la técnica de alternancia rápida de la polaridad (rAP) se planteó como la solución apropiada, donde ambos intermediarios reactivos se forman en la misma interfase del electrodo (sección 3.5).

Por lo tanto, se empleó la electrólisis rAP seleccionando una velocidad de alternancia de polaridad de 50 ms (10 Hz) con las condiciones de electrólisis de corriente continua (ver Esquema

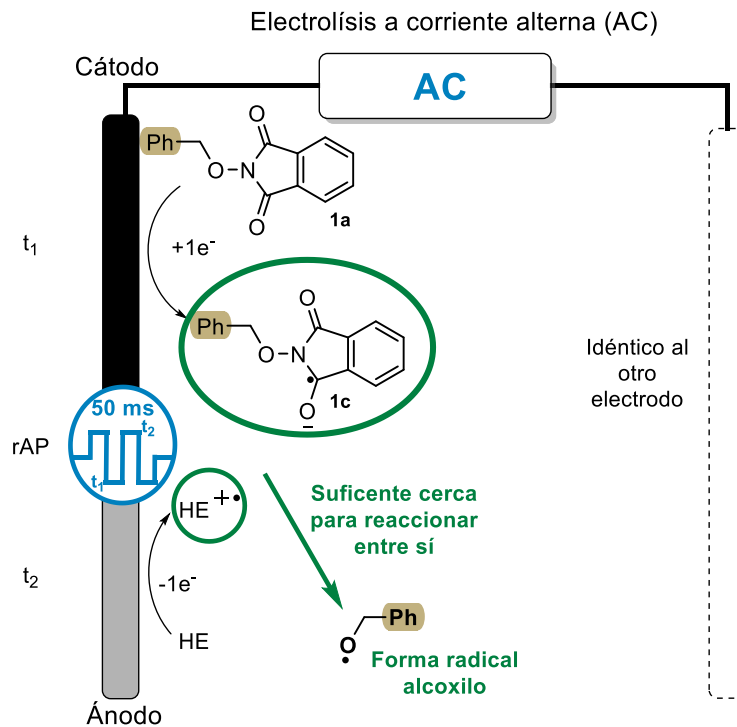
44, experimento 1). Este cambio en la configuración apenas permitió observar la formación de alcohol bencílico correspondiente **1d**, aunque la materia de partida no se consumió por completo. Sin embargo, los electrodos de carbono vítreo (GC) proporcionan una superficie más homogénea en comparación con los electrodos de grafito, haciéndolos más adecuados para la electrólisis rAP debido a la naturaleza simétrica de las reacciones que deben ocurrir en ambos electrodos provocadas por la alternancia de potencial entre ambos electrodos. Este cambio resultó en un mejor rendimiento de la electrólisis para la obtención del alcohol en acetonitrilo (18%) (Esquema 44, experimento 2).

El cloruro de metileno (DCM) ha sido reportado como un disolvente común en este tipo de reacciones,[16] y su uso produjo un satisfactorio 77% del alcohol **2d** (Esquema 44, experimento 3). También se exploró la influencia de la tasa de cambio de polaridad, variando a 500 y 999 ms en DCM, mostrando que cuanto más largo es el pulso de potencial aplicado, menor es el rendimiento del alcohol bencílico. Estos resultados confirman que ambos intermediarios reactivos **1c** y **HE^{•+}** se descomponen muy rápido, y si no se producen rápidamente en el mismo electrodo, no pueden interactuar y la reacción conduce a la formación del carbonilo (Esquema 44, experimentos 4 y 6).

a) Condiciones de obtención de alcohol bencílico *via* formación electroquímica del radical alcoxilo



b) Formación electroquímica del radical alcoxilo empleando alternancia rápida de la polaridad



Esquema 44. Electrosíntesis de alcohol bencílico, evidencia del radical alcoxilo, empleando rAP.

5.1.2 Resultados de la síntesis de *N*-alcoxilfitalimidias para establecer las condiciones para la funcionalización remota.

5.1.3 Estudios de voltamperometría cíclica de 2-(2-(benciloxi)etoxi)isoindolin-1,3-diona (**10a**), 2-((fenilsulfonil)metil)acrilato de etilo (**O1**):

Se realizaron estudios de voltamperometría cíclica del sustrato elegido (**10a**), tanto puro (5mM), como en presencia de 1 equivalente de ácido acético, con el objetivo de evaluar si la presencia de una fuente de protones permitía favor la transferencia electrónica del radical anión correspondiente y favorecer la ruptura homolítica (N-O) tal y como se estableció con el sustrato **1a** (Figura 10).

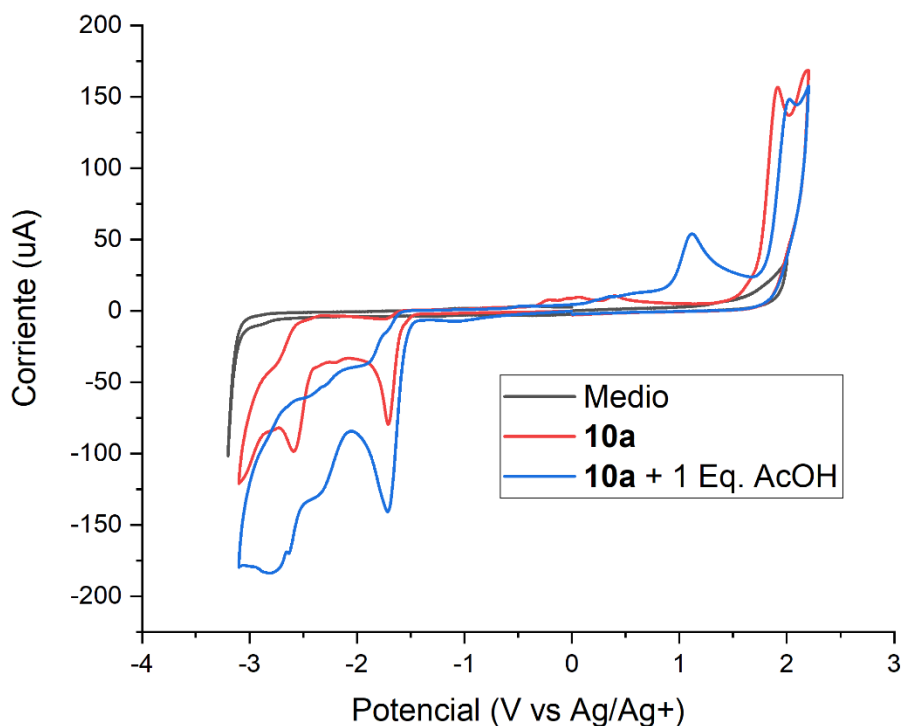


Figura 21. Voltamperometría cíclica de NBOFI **10a**: 5 mM (rojo), 5mM + 1 equivalente de ácido acético. En *n*-Bu₄ClO₄ 0.1 M en CH₃CN, en $v=0.1$ Vs⁻¹. ET: Carbon vítreo, CE: Pt, RE: Ag/Ag⁺.

En la Figura 22 se pueden observar las voltamperometrías cíclicas del sustrato modelo **10a**, el aceptor radicalario (**O1**), y así como del aditivo empleado, el éster de Hantzsch (**HE**), en sentido

catódico. De manera preliminar, se puede establecer que los potenciales de reducción correspondientes a cada compuesto permiten aplicar las condiciones de la reacción establecidas en la sección 5.1.1 de este capítulo, ya que el pico correspondiente a la reducción de **O1**, se encuentra en -2.4 V, unos 690 mV separado del pico de reducción de **10a**, que se encuentra en -1.71 V. Si bien es cierto que **O1** tiene un pico de oxidación a un potencial menos negativo que el correspondiente al **HE**, este proceso no interfiere en el diseño de la reacción de alilación electroquímica, ya que este pico no aparece cuando se hace el barrido en sentido anódico, por lo que corresponde a la oxidación de un producto de reducción de **O1**, la cual no sucede en las condiciones establecidas de electrólisis.

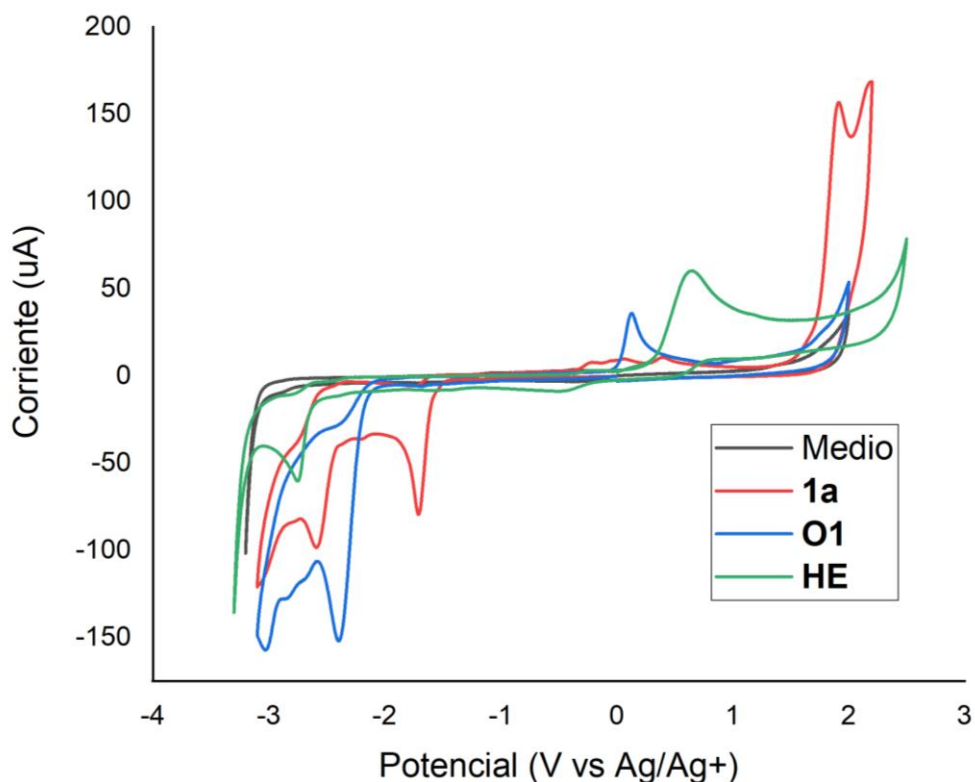
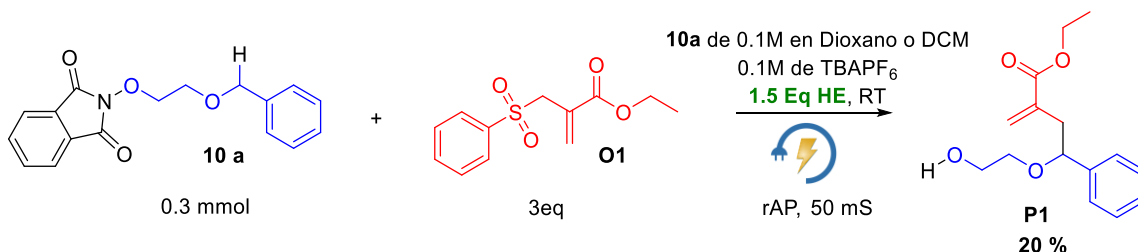
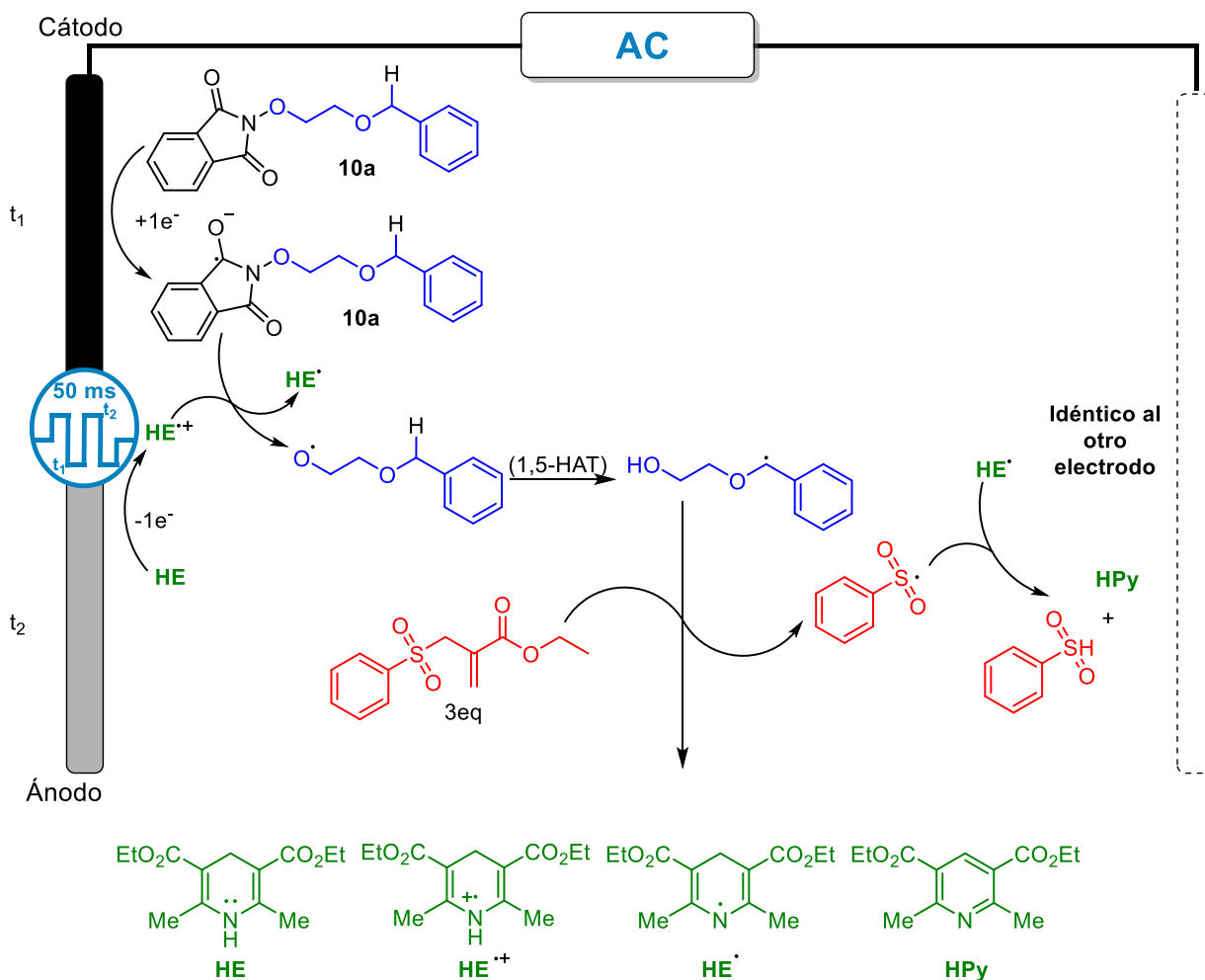


Figura 22. Voltamperometría cíclica de NBOFI **10a**: 5 mM (rojo), sulfona **O1**: 5mM (azul), éster de Hantzsch (**HE**) 5mM (verde). En $n\text{-Bu}_4\text{ClO}_4$ 0.1 M en CH_3CN , en $v=0.1$ Vs $^{-1}$. ET: Carbon vítreo, CE: Pt, RE: Ag/Ag $^+$.

Tomando como punto de partida de las condiciones reportadas por Chen,[50] se llevó a cabo una reacción con el sustrato **10a** y la sulfona **O1**, obteniendo el producto deseado (**P1**) con un rendimiento del 20%.



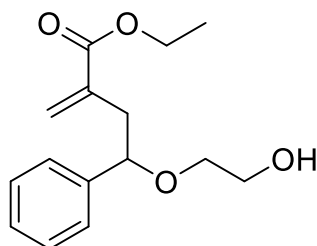
Electrólisis a corriente alterna (AC)



Esquema 45. Primer reporte de funcionalización remota de enlaces $C(sp^3)\text{-H}$, mediante la activación electroquímica de NAFIs.

A pesar de que el rendimiento fue muy bajo, el compuesto P1 se aisló y se caracterizó por RMN. A continuación, se presenta su caracterización espectroscópica.

4-(2-Hidroxi-2-etilo)-2-metilen-4-fenilbutanoato de etilo (P1)



Caracterización espectroscópica. Aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.3 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.1 (1H, br), 2.7 (1H, ddd, J = 14.1, 5.1, 1.2 Hz), 2.8 (1H, ddd, J = 14.1, 8.4, 1.2 Hz), 3.3 (1H, m), 3.5 (1H, dt, J = 10.2, 4.2 Hz), 3.7 (2H, m), 4.2 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.5 (1H, dd, J = 8.4, 5.1 Hz), 5.5 (1H, q, J = 1.2 Hz), 6.2 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.3 (5H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.5, 141.7, 137.6, 128.6, 127.9, 127.2, 126.7, 81.3, 70.2, 62.1, 60.9, 41.2, 14.3. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4 + \text{H}^+$: 265.14398 $[\text{M} + \text{H}]^+$; encontrado: 265.14364.

El resultado anterior, es alentador y pone en evidencia la necesidad de diseñar un experimento de optimización de las condiciones, en las que se estudien las siguientes variables: concentración, disolvente, electrolito soporte y frecuencia de la señal de rAP. Sin embargo, este experimento, junto con la aplicación de la técnica optimizada a otros sustratos, se convierte en una perspectiva importante en la investigación sobre la electrogeneración de radicales centrados en oxígeno. Lamentablemente, por motivos de tiempo, estas perspectivas no se pudieron completar en el presente trabajo.

6. CONCLUSIONES

Se ha establecido una metodología electroquímica para la generación de radicales centrados en el oxígeno a partir de *N*-alcoxi-ftalimidias, utilizando la técnica de alternancia rápida de la polaridad (rAP), empelando a **1a** como ejemplo principal. La reacción ha permitido formar preferentemente el alcohol bencílico en lugar del benzaldehído.

Cómo ya se demostró en las técnicas de catálisis fotoredox, la adición de éster de Hantzsch es esencial para facilitar la ruptura homolítica del enlace N-O y permitir la generación de radicales centrados en el oxígeno. Esta metodología de electrólisis ha permitido replicar el comportamiento de una reacción de catálisis fotoredox, donde ambos intermediarios reactivos **NBOFI⁻** y **HE^{•+}** se generan rápidamente en el mismo electrodo, permitiendo su interacción expedita en la interfase del mismo.

Estas condiciones han sido aplicadas al sustrato **10a**, que permite la transferencia 1,5 de átomo de hidrógeno, para finalmente ser atrapado por un aceptor radicalario conveniente. El sustrato **O1** permitió observar el producto de alilación correspondiente **P1**, siendo este trabajo de investigación el primer reporte de una estrategia de funcionalización remota, a través de la activación catódica de *N*-alcoxi-ftalimidias, dando una alternativa importante al uso de catalizadores fotoredox, para disminuir el uso de metales caros y poco abundantes.

Sin embargo, es necesario optimizar la metodología de rAP, para formar radicales libres centrados en oxígeno a partir del sustrato **10a**, para luego ser aplicadas a los demás sustratos sintetizados y reportados en la presente investigación.

7. PERSPECTIVAS

El Laboratorio de Electroquímica y Electrosíntesis tiene como perspectiva prioritaria finalizar los avances presentados en este trabajo. En la Figura 23 se presentan los ejemplos seleccionados para estudiar la reacción de funcionalización remota a través de la reducción electroquímica de NAFIS. Los compuestos **10a-15a**, han sido sintetizadas en el marco de la presente investigación, **16a-21a** han sido sintetizadas, pero no se presentan en este trabajo. La conceptualización del trabajo contempla la aplicación de las condiciones optimizadas de **10a**, a diferentes aceptores, como por ejemplo los mostrados en la Figura 24, además, de la aplicación de las condiciones de los sustratos **11a-21a**, para evaluar la reacción de alilación con el sustrato **O1**.

Sustratos de Estudio

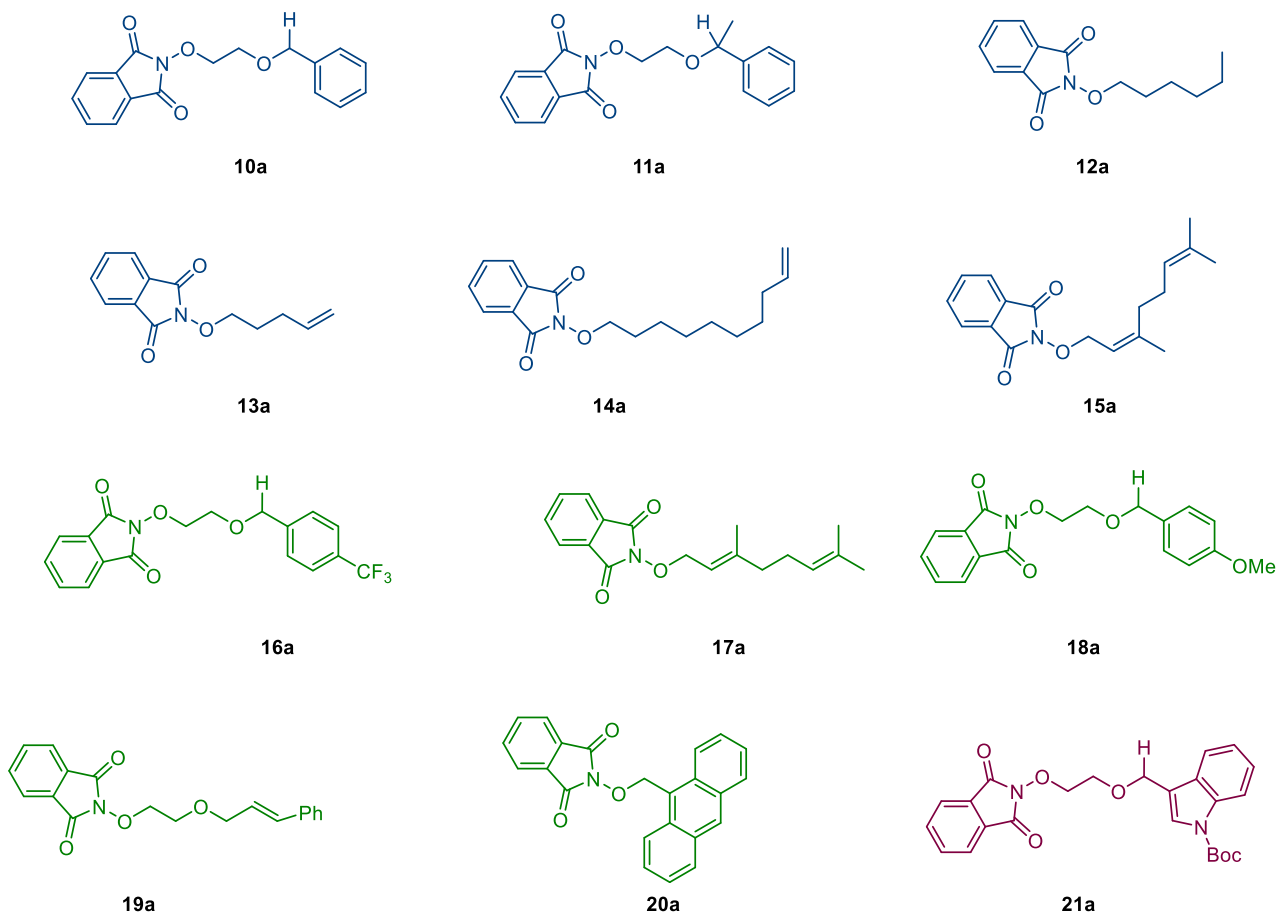


Figura 23. NAFIS, sintetizadas para evaluar el comportamiento de distintos factores estructurales que estabilizan (o no), la transferencia de átomo de hidrógeno.

Aceptores de estudio

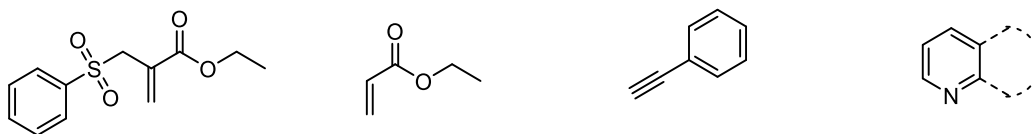


Figura 24. Ejemplos de aceptores radicalarios para evaluar la funcionalización remota.

REFERENCIAS

- [1] S. Kim, T.A. Lee, Y. Song, Facile generation of alkoxy radicals from *N*-alkoxyphthalimides, *Synlett*. 1998 (1998) 471–472. <https://doi.org/10.1055/s-1998-1711>.
- [2] H. Zhu, J.G. Wickenden, N.E. Campbell, J.C.T. Leung, K.M. Johnson, G.M. Sammis, Construction of carbo- And heterocycles using radical relay cyclizations initiated by alkoxy radicals, *Org. Lett.* 11 (2009) 2019–2022. <https://doi.org/10.1021/ol900481e>.
- [3] M. Rueda-Becerril, J.C.T. Leung, C.R. Dunbar, G.M. Sammis, Alkoxy radical cyclizations onto silyl enol ethers relative to alkene cyclization, hydrogen atom transfer, and fragmentation reactions, *J. Org. Chem.* 76 (2011) 7720–7729. <https://doi.org/10.1021/jo200992m>.
- [4] H. Zhu, J.C.T. Leung, G.M. Sammis, Strategies to control alkoxy radical-initiated relay cyclizations for the synthesis of oxygenated tetrahydrofuran motifs, *J. Org. Chem.* 80 (2015) 965–979. <https://doi.org/10.1021/jo502499a>.
- [5] M. Zlotorzynska, H. Zhai, G.M. Sammis, Chemoselective oxygen-centered radical cyclizations onto silyl enol ethers, *Org. Lett.* 10 (2008) 5083–5086. <https://doi.org/10.1021/ol802142k>.
- [6] F. Sartillo-Piscil, M. Vargas, C. Anaya De Parrodi, L. Quintero, Diastereoselective synthesis of 1,2-O-isopropylidene-1,6-dioxaspiro[4,4]nonane applying the methodology of generation of radical cations under non-oxidizing conditions, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 3919–3921. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00817-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00817-7).
- [7] O. Cortezano-Arellano, L. Quintero, F. Sartillo-Piscil, Total synthesis of Cephalosporolide E via a tandem radical/polar crossover reaction. The use of the radical cations under nonoxidative

conditions in total synthesis, *J. Org. Chem.* 80 (2015) 2601–2608.
<https://doi.org/10.1021/jo502757c>.

[8] C.G. Francisco, A.J. Herrera, A.R. Kennedy, A. Martín, D. Melián, I. Pérez-Martín, L.M. Quintanal, E. Suárez, Intramolecular 1,8-hydrogen-atom transfer reactions in (1→4)-O-disaccharide systems: Conformational and stereochemical requirements, *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 10369–10381. <https://doi.org/10.1002/chem.200801414>.

[9] E.I. León, A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, Reductive Radical Cascades Triggered by Alkoxy Radicals in the β -Cyclodextrin Framework, *Org. Lett.* 20 (2018) 3385–3389. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01308>.

[10] Á. Martín, I. Pérez-Martín, L.M. Quintanal, E. Suárez, Intramolecular 1,8-hydrogen atom transfer. Stereoselectivity of the hexopyranos-5'-yl radical reactions in Hexp-(1→4)-Hexp disaccharide systems, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 7710–7720. <https://doi.org/10.1021/jo801499d>.

[11] M. Zlotorzynska, G.M. Sammis, Photoinduced electron-transfer-promoted redox fragmentation of *N*-alkoxyphthalimides, *Org. Lett.* 13 (2011) 6264–6267. https://doi.org/10.1021/OL202740W/SUPPL_FILE/OL202740W_SI_002.PDF.

[12] M.A. Syroeshkin, I.B. Krylov, A.M. Hughes, I. V. Alabugin, D. V. Nasybullina, M.Y. Sharipov, V.P. Gulyai, A.O. Terent'ev, Electrochemical behavior of *N*-oxyphthalimides: Cascades initiating self-sustaining catalytic reductive N—O bond cleavage, *J. Phys. Org. Chem.* 30 (2017) 1–15. <https://doi.org/10.1002/poc.3744>.

[13] R.A. Sheldon, I.W.C.E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijkman, Green, catalytic oxidations of alcohols, *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 774–781. <https://doi.org/10.1021/ar010075n>.

- [14] R.A. Sheldon, Recent advances in green catalytic oxidations of alcohols in aqueous media, *Catal. Today*. 247 (2015) 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2014.08.024>.
- [15] M. Uyanik, K. Ishihara, Hypervalent iodine-mediated oxidation of alcohols, *Chem. Commun.* (2009) 2086. <https://doi.org/10.1039/b823399c>.
- [16] Z. Shen, Y. Hu, B. Li, Y. Zou, S. Li, G. Wilma Busser, X. Wang, G. Zhao, M. Muhler, State-of-the-art progress in the selective photo-oxidation of alcohols, *J. Energy Chem.* 62 (2021) 338–350. <https://doi.org/10.1016/j.jechem.2021.03.033>.
- [17] A.E. Wendlandt, S.S. Stahl, quinone - catalyzed selective oxidation of organic molecules, *Angew. Chemie Int. Ed.* 54 (2015) 14638–14658. <https://doi.org/10.1002/anie.201505017>.
- [18] L.M. Stateman, K.M. Nakafuku, D.A. Nagib, Remote C-H functionalization via selective hydrogen atom transfer, *Synthesis*. 50 (2018) 1569–1586. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591930>.
- [19] L. Zeng, J. Wang, D. Wang, H. Yi, A. Lei, comprehensive comparisons between directing and alternating current electrolysis in organic synthesis, *Angew. Chemie Int. Ed.* 202309620 (2023). <https://doi.org/10.1002/anie.202309620>.
- [20] B.A. Frontana-Urbe, R.D. Little, J.G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano, Organic electrosynthesis: A promising green methodology in organic chemistry, *Green Chem.* 12 (2010) 2099–2119. <https://doi.org/10.1039/c0gc00382d>.

- [21] D.F. Chicas-Baños, B.A. Frontana-Uribe, Electrochemical generation and use in organic synthesis of C-, O-, and N-centered radicals, *Chem. Rec.* 21 (2021) 2538–2573. <https://doi.org/10.1002/tcr.202100056>.
- [22] C. Kingston, M.D. Palkowitz, Y. Takahira, J.C. Vantourout, B.K. Peters, Y. Kawamata, P.S. Baran, A survival guide for the “electro-curious,” *Acc. Chem. Res.* 53 (2020) 72–83. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00539>.
- [23] D. Pollok, S.R. Waldvogel, Electro-organic synthesis-a 21st century technique, *Chem. Sci.* 11 (2020) 12386–12400. <https://doi.org/10.1039/d0sc01848a>.
- [24] J.M. Pingarrón Carrazón, P. Sanchez Batanero, *Química electroanalítica: fundamentos y aplicaciones*, Síntesis, 1999. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=138568> (accessed December 3, 2023).
- [25] N.N. Elgrishi, K.J. Rountree, B.D. Mccarthy, E.S. Rountree, T.T. Eisenhart, J.L. Dempsey, A practical beginner’s guide to cyclic voltammetry, *J.Chem.Educ.* 95 (2018), 197–206. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.7b00361>.
- [26] G.M. Martins, G.C. Zimmer, S.R. Mendes, N. Ahmed, Electrifying green synthesis: recent advances in electrochemical annulation reactions, *Green Chem.* 22 (2020) 4849–4870. <https://doi.org/10.1039/d0gc01324b>.
- [27] S. Cembellín, B. Batanero, organic electrosynthesis towards sustainability: fundamentals and greener methodologies, *Chem. Rec.* 21 (2021) 2453–2471. <https://doi.org/10.1002/tcr.202100128>.

- [28] M. Yan, Y. Kawamata, P.S. Baran, Synthetic Organic electrochemical methods since 2000: on the verge of a renaissance, *Chem. Rev.* 117 (2017) 13230–13319. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00397>.
- [29] P.J. Scammells, J.L. Scott, R.D. Singer, Ionic Liquids: The Neglected Issues, *Aust. J. Chem.* 58 (2005) 155–169. <https://doi.org/10.1071/CH04272>.
- [30] B.A.F. Uribe, Síntesis orgánica electrolizando moléculas, *Química Cent.* 3 (2013) 33–42. <https://doi.org/10.29166/QUIMICA.V3I2.1210>.
- [31] D.M. Heard, A.J.J. Lennox, Electrode materials in modern organic electrochemistry, , *Angew. Chemie Int. Ed.* 59 (2020) 18866–18884. <https://doi.org/10.1002/anie.202005745>.
- [32] J.G. Ibanez, B.A. Frontana-Urbe, R. Vasquez-Medrano, paired electrochemical processes: overview, systematization, selection criteria, design strategies, and projection, *J. Mex. Chem. Soc.* 60 (2016) 247–260. <https://doi.org/10.29356/JMCS.V60I4.117>.
- [33] Y. Kawamata, P.S. Baran, Rapid alternating polarity as a unique tool for synthetic electrochemistry, *J. Synth. Org. Chem. Japan.* 81 (2023) 1020–1027. <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.81.1020>.
- [34] A.G. Wills, D.L. Poole, C.M. Alder, M. Reid, A Mechanistic and cautionary case study on the use of alternating potential in electrochemical reactions, *ChemElectroChem* 7 (2020), 2771–277. <https://doi.org/10.1002/celec.202000648>.
- [35] R. Francke, R.D. Little, Electrons and holes as catalysts in organic electrosynthesis, *ChemElectroChem.* 6 (2019), 4373–4382. <https://doi.org/10.1002/CELC.201900432>.

- [36] F. Lian, K. Xu, C. Zeng, Indirect electrosynthesis with halogen ions as mediators, *Chem. Rec.* 21 (2021) 2290–2305. <https://doi.org/10.1002/TCR.202100036>.
- [37] M. Rafiee, F. Wang, D.P. Hruszkewycz, S.S. Stahl, *N*-hydroxyphthalimide-mediated electrochemical iodination of methylarenes and comparison to electron-transfer-initiated C-H functionalization, *J. Am. Chem. Soc.* 140 (2018) 22–25. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b09744>.
- [38] P. Anastas, N. Eghbali, Green chemistry: principles and practice, *Chem. Soc. Rev.* 39 (2009) 301–312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>.
- [39] B. V. Gold, K.L. Loening, A.D. McNaught, and P. Sehmi, The IUPAC compendium of chemical terminology, Second, International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Research Triangle Park, NC, 2019. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- [40] H. Togo, *Advanced free radical reactions for organic synthesis*, Elsevier, 2004. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-044374-4.X5000-2>.
- [41] P. Renaud, M.P. Sibi, *Radicals in organic synthesis*, Wiley, Weinheim, Germany, 2001. <https://doi.org/10.1002/9783527618293>.
- [42] L. Mawrie, F. Rahman, M.A. Ali, S. Gazi, Recent progress in homogeneous molecular photoredox catalysis towards hydrogen evolution reaction and future perspective, *Appl. Catal. A Gen.* 651 (2023) 119010. <https://doi.org/10.1016/J.APCATA.2022.119010>.
- [43] J. Haimerl, I. Ghosh, B. König, J. Vogelsang, J.M. Lupton, Single-molecule photoredox catalysis, *Chem. Sci.* 10 (2019) 681–687. <https://doi.org/10.1039/C8SC03860K>.

- [44] C.K. Prier, D.A. Rankic, D.W.C. MacMillan, Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis, *Chem. Rev.* 113 (2013) 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.
- [45] G.E.M. Crisenza, P. Melchiorre, Chemistry glows green with photoredox catalysis, *Nat. Commun.* 11 (2020) 1–4. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13887-8>.
- [46] S. Crespi, M. Fagnoni, Generation of alkyl radicals: from the tyranny of tin to the photon democracy, *Chem. Rev.* 120 (2020) 9790–9833. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00278>.
- [47] N.E.S. Tay, D. Lehnherr, T. Rovis, Photons or electrons? a critical comparison of electrochemistry and photoredox catalysis for organic synthesis, *Chem. Rev.* 122 (2022) 2487–2649. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00384>.
- [48] W.H. Garcíá-Santos, J. Ordóñez-Hernández, M. Farfán-Paredes, H.M. Castro-Cruz, N.A. Maciás-Ruvalcaba, N. Farfán, A. Cordero-Vargas, Dibromo-BODIPY as an organic photocatalyst for radical-ionic sequences, *J. Org. Chem.* 86 (2021) 16315–16326. <https://doi.org/10.1021/ACS.JOC.1C01598>.
- [49] H.M. Ko, C.W. Lee, H.K. Kwon, H.S. Chung, S.Y. Choi, Y.K. Chung, E. Lee, total synthesis of (–)-Amphidinolide K, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 2364–2366. <https://doi.org/10.1002/anie.200805266>.
- [50] J. Zhang, Y. Li, F. Zhang, C. Hu, Y. Chen, Generation of alkoxyl radicals by photoredox catalysis enables selective C(sp³)-H functionalization under mild reaction conditions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 55 (2016) 1872–1875. <https://doi.org/10.1002/anie.201510014>.

- [51] C. Wang, K. Harms, E. Meggers, Catalytic asymmetric Csp³-H Functionalization under photoredox conditions by radical translocation and stereocontrolled alkene addition, *Angew. Chem. Int. Ed.* 55 (2016) 13495–13498. <https://doi.org/10.1002/anie.201607305>.
- [52] D. Liu, A.A. Synlett, D. Liu, J. Zhang, Y. Chen, Investigations on the 1,2-hydrogen atom transfer reactivity of alkoxy radicals under visible-light-induced reaction conditions, *Synlett.* 32 (04) (2021), 356-361. <https://doi.org/10.1055/a-1300-3453>.
- [53] J. Zhang, D. Liu, S. Liu, Y. Ge, Y. Lan, Y. Chen, Visible-light-induced alkoxy radicals enable α -C(sp³)-H bond allylation, *IScience.* 23 (2020) 100755. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.100755>.
- [54] M.B. Halle, R.A. Fernandes, Total synthesis of marine natural products: Cephalosporolides, *Asian J. Org. Chem.* 5 (2016) 839–854. <https://doi.org/10.1002/AJOC.201600208>.
- [55] L. Xochicale-Santana, O. Cortezano-Arellano, B.A. Frontana-Uribe, V.M. Jimenez-Pérez, F. Sartillo-Piscil, The stereoselective total synthesis of the elusive Cephalosporolide F, *J. Org. Chem.* 88 (2023) 2023. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00251>.
- [56] E.S. Patiño-Alonzo, J. Barroso-Flores, B.A. Frontana-Uribe, *N*-(aminobenzyliden)phthalimides as a new redox mediator family for the selective indirect reduction of benzyl or allyl halides, *ChemCatChem.* 15 (2023). <https://doi.org/10.1002/CCTC.202300489>.
- [57] S.X. Wang, X.W. Li, J.T. Li, Synthesis of *N*-alkoxyphthalimides under ultrasound irradiation, *Ultrason. Sonochem.* 15 (2008) 33–36. <https://doi.org/10.1016/J.ULTSONCH.2007.07.005>.
- [58] K.M.K. & E.K.R. Jae Nyoung Kim, Improved synthesis of *N*-alkoxyphthalimides, *Synth. Commun.* 22 (1992) 1427–1432. <https://doi.org/10.1080/00397919308020392>.

- [59] C. Yoshida, K. Tanaka, Y. Todo, R. Hattori, Y. Fukuoka, M. Komatsu, I. Saikawa, Studies on monocyclic β -lactam antibiotics IV. Synthesis and antibacterial activity of (3S, 4R)-3-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(O-substituted oxyimino)acetamido]-4-methyl-1-(1*H*-tetrazol-5-yl)-2-azetidinones, *J. Antibiot.* 39 (1986) 90–100. <https://doi.org/10.7164/ANTIBIOTICS.39.90>.
- [60] Y. Lv, K. Sun, T. Wang, G. Li, W. Pu, N. Chai, H. Shen, Y. Wu, NBu₄Ni-catalyzed intermolecular C-O cross-coupling reactions: Synthesis of alkyloxyamines, *RSC Adv.* 5 (2015) 72142–72145. <https://doi.org/10.1039/c5ra12691f>.
- [61] L. Dian, S. Wang, D. Zhang-Negrerie, Y. Du, organocatalytic radical involved oxidative cross-coupling of *N*-hydroxyphthalimide with benzylic and allylic hydrocarbons, *Adv. Synth. Catal.* 357 (2015) 3836–3842. <https://doi.org/10.1002/ADSC.201500623>.
- [62] M. Zlotorzynska, G.M. Sammis, Photoinduced electron-transfer-promoted redox fragmentation of *N*-alkoxyphthalimides, *Org. Lett.* 13 (2011) 6264–6267. <https://doi.org/10.1021/ol202740w>.
- [63] A. Matzeit, H.J. Schäfer, C. Amatore, Radical Tandem Cyclizations by anodic decarboxylation of carboxylic acids, *Synthesis*. 1995 (1995) 1432–1444. <https://doi.org/10.1055/s-1995-4112>.
- [64] A. Bartovic, P. Netchitaïlo, A. Daïch, B. Decroix, A facile fused-dioxaza-ring synthesis from *N*-hydroxyphthalimide, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 2117–2120. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00144-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00144-6).
- [65] A.O. Terent'ev, I.B. Krylov, M.Y. Sharipov, Z.M. Kazanskaya, G.I. Nikishin, Generation and cross-coupling of benzyl and phthalimide-*N*-oxyl radicals in a cerium (IV) ammonium nitrate/*N*-

hydroxyphthalimide/ArCH₂R system, *Tetrahedron*. 68 (2012) 10263–10271.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.10.018>.

[66] R.S. Nicholson, I. Shain, Theory of stationary electrode polarography: single scan and cyclic methods applied to reversible, irreversible, and kinetic systems, *Anal. Chem.* 36 (1964) 706–723.
<https://doi.org/10.1021/ac60210a007>.

[67] X. Wang, R. Liu, Y. Jin, X. Liang, TEMPO/HCl/NaNO₂ Catalyst: A Transition-metal-free approach to efficient aerobic oxidation of alcohols to aldehydes and ketones under mild conditions, *Chem. A Eur. J.* 14 (2008) 2679–2685. <https://doi.org/10.1002/CHEM.200701818>.

[68] A. Tuley, Y.J. Lee, B. Wu, Z.U. Wang, W.R. Liu, A genetically encoded aldehyde for rapid protein labelling, *Chem. Commun.* 50 (2014) 7424–7426. <https://doi.org/10.1039/C4CC02000F>.

[69] V.P. Baillargeon, J.K. Stille, Palladium-catalyzed formylation of organic halides with carbon monoxide and tin hydride, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 452–461.
<https://doi.org/10.1021/ja00263a015>.

[70] I. Mandal, A.F.M. Kilbinger, Practical Route for Catalytic Ring-opening metathesis polymerization, *JACS Au*. 2, 12 (2022) 2800–2808. <https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00566>.

[71] U.K. Warghane, R.P. Dhankar, Novel biosynthesis of silver nanoparticles for catalytic oxidation of Alcohols containing aromatic ring, *Mater. Today Proc.* 15 (2019) 526–535.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.04.117>.

[72] A.P. Dunlop, E. Sherman, J.P. Wuskell, United States Patent Office, 3845138, 1974.

- [73] K. Tong, R. Zhang, F. Ren, T. Zhang, J. He, J. Cheng, Z. Yu, F. Ren, Y. Zhang, W. Shi, Synthesis and evaluation of novel α -aminoamides containing benzoheterocyclic moiety for the treatment of pain, *Molecules*. 26 (2021) 1–14. <https://doi.org/10.3390/molecules26061716>.
- [74] Merck, 3-(Hydroxymethyl)benzaldehyde AldrichCPR 939760-33-5, (n.d.). <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/product/aldrich/ph017016> (accessed May 28, 2023).
- [75] N. Aljaar, J. Conrad, U. Beifuss, Synthesis of 2-aryl-1,2-dihydrophthalazines via reaction of 2-(bromomethyl)benzaldehydes with arylhydrazines, *J. Org. Chem.* 78 (2013) 1045–1053. https://doi.org/10.1021/JO302491X/SUPPL_FILE/JO302491X_SI_001.PDF.
- [76] L. Dai, S. Ye, NHC-catalyzed ϵ -umpolung via p-quinodimethanes and its nucleophilic addition to ketones, *ACS Catal.* 10 (2020) 994–998. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b04409>.
- [77] D. Janssen-Müller, S. Singha, T. Olyschläger, C.G. Daniliuc, F. Glorius, Annulation of *O*-quinodimethanes through *N*-Heterocyclic carbene catalysis for the synthesis of 1-isochromanones, *Org. Lett.* 18 (2016) 4444–4447. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02335>.
- [78] G. Xu, Z. Wang, Y. Shao, J. Sun, copper-catalyzed tandem cross-coupling and alkynylogous aldol reaction: access to chiral exocyclic α -allenols, *Org. Lett.* 23 (2021) 5175–5179. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01712>.
- [79] M. Li, L.P. Cheng, W. Pang, Z.J. Zhong, L.L. Guo, Design, Synthesis, and Biological Evaluation of novel acylhydrazone derivatives as potent neuraminidase inhibitors, *ACS Med. Chem. Lett.* 11 (2020) 1745–1750. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00313>.

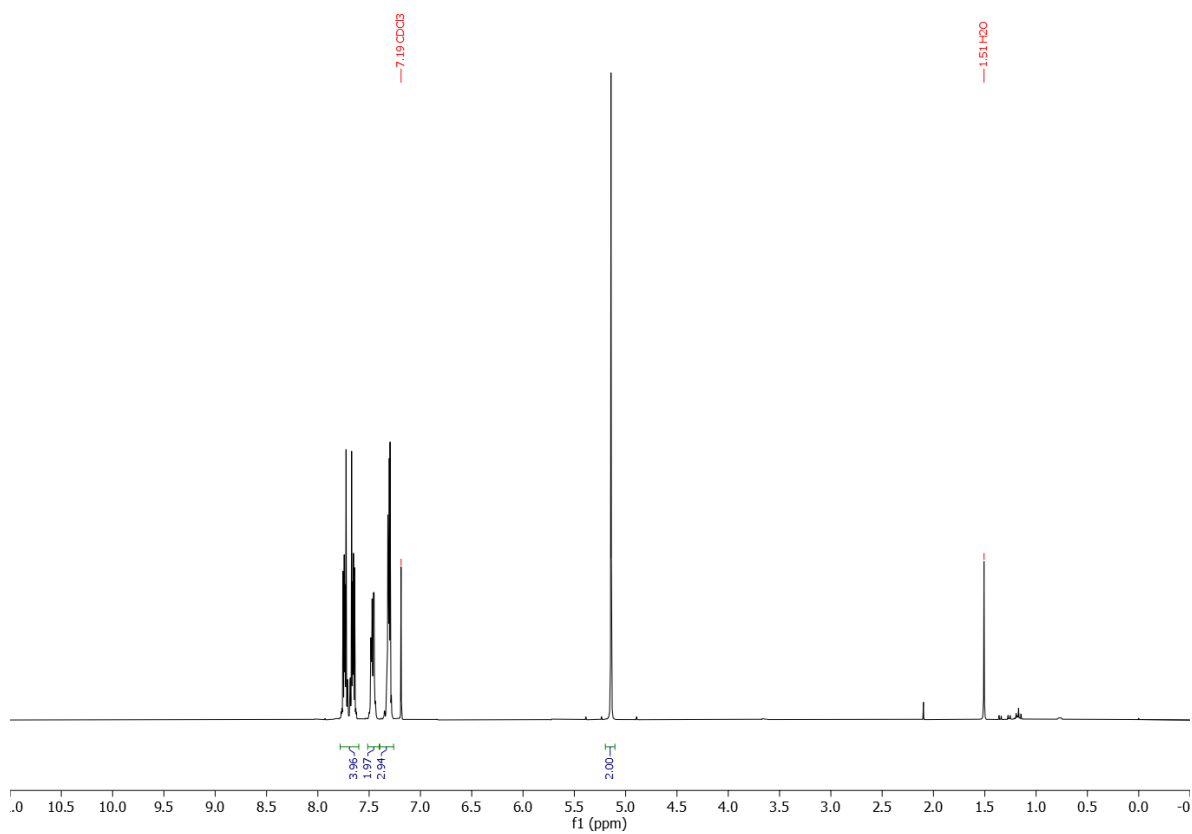
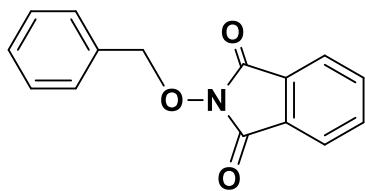
- [80] O. Hammerich, B. Speiser, Organic electrochemistry, fifth edition: Revised and expanded, 5th ed., CRC Press, 2015. <https://doi.org/10.1201/b19122>.
- [81] A.J. Fry, J.M. Porter, P.F. Fry, electrochemical formation and dimerization of α - substituted benzyl radicals. steric effects on dimerization, J. Org. Chem. 61 (1996) 3191–3194. <https://doi.org/10.1021/jo951577f>.
- [82] D. Vasudevan, Direct and indirect electrochemical reduction of organic halides in aprotic media, Russ. J. Electrochem. 413, 41 (2005) 310–314. <https://doi.org/10.1007/S11175-005-0067-2>.
- [83] C. Wang, Y. Yu, W.L. Liu, W.L. Duan, Site-tunable Csp³-H bonds functionalization by visible-light-induced radical translocation of *N*-alkoxyphthalimides, Org. Lett. 21 (2019) 9147–9152. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03524>
- [84] L.L. Chai, Y.H. Zhao, D.J. Young, X. Lu, H.X. Li, Ni(II)-mediated photochemical oxidative esterification of aldehydes with phenols, Org. Lett. 24 (2022) 6908–6913. <https://doi.org/10.1021/ACS.ORGLETT.2C02560>.
- [85] C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal-Abadi, Mild and convenient one pot synthesis of *N*-hydroxyimides from *N*-unsubstituted imides, Synth. Commun. 31 (2001) 741–748. <https://doi.org/10.1081/SCC-100103264>.
- [86] D. Ma, S. Yu, B. Li, L. Chen, R. Chen, K. Yu, L. Zhang, Z. Chen, D. Zhong, Z. Gong, R. Wang, H. Jiang, G. Pei, Synthesis and biological evaluation of 1,3,3,4-tetrasubstituted pyrrolidine CCR5 receptor antagonists. Discovery of a potent and orally bioavailable anti-HIV agent, ChemMedChem. 2 (2007) 187–193. <https://doi.org/10.1002/CMDC.200600182>.

[87] Nifeviroc | $\geq 99\%$ (HPLC) | CCR5 antagonist | AdooQ®, (n.d.).

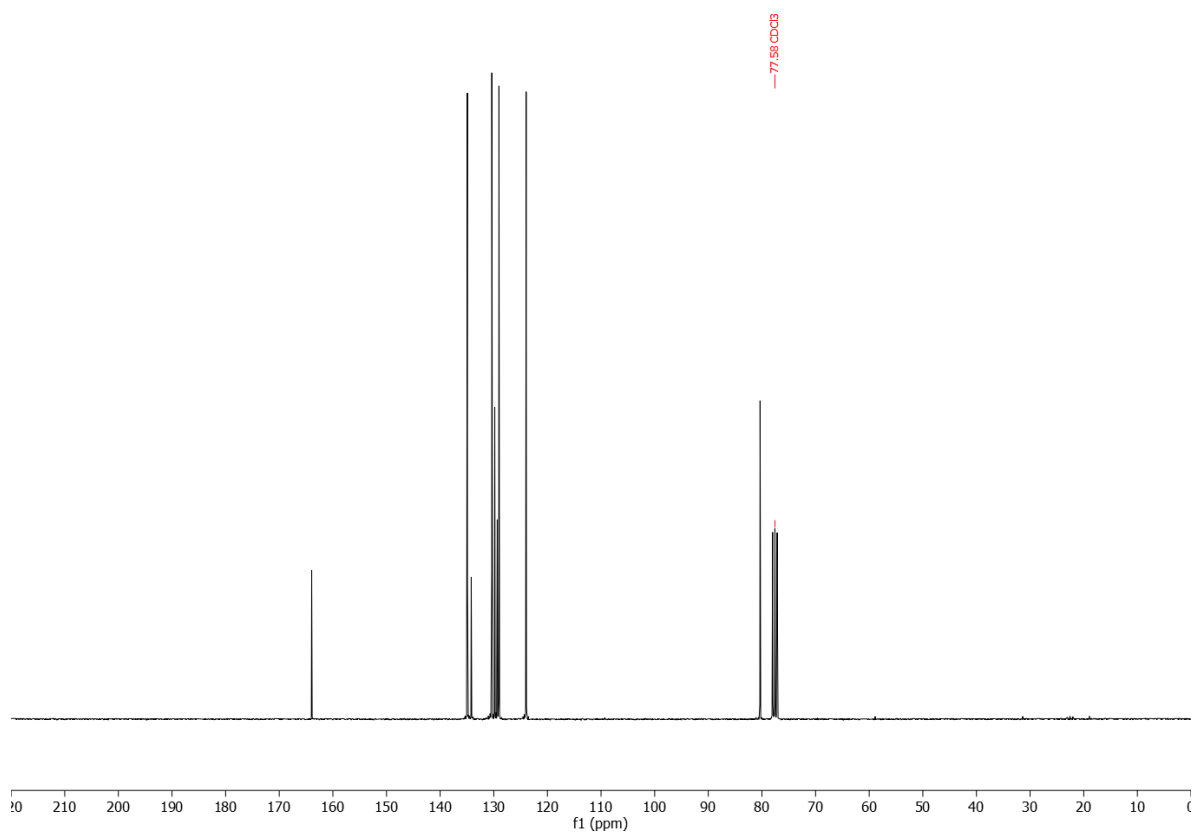
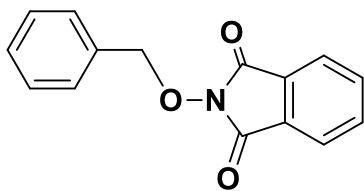
<https://www.adooq.com/nifeviroc.html> (accessed December 7, 2023).

8. ANEXOS

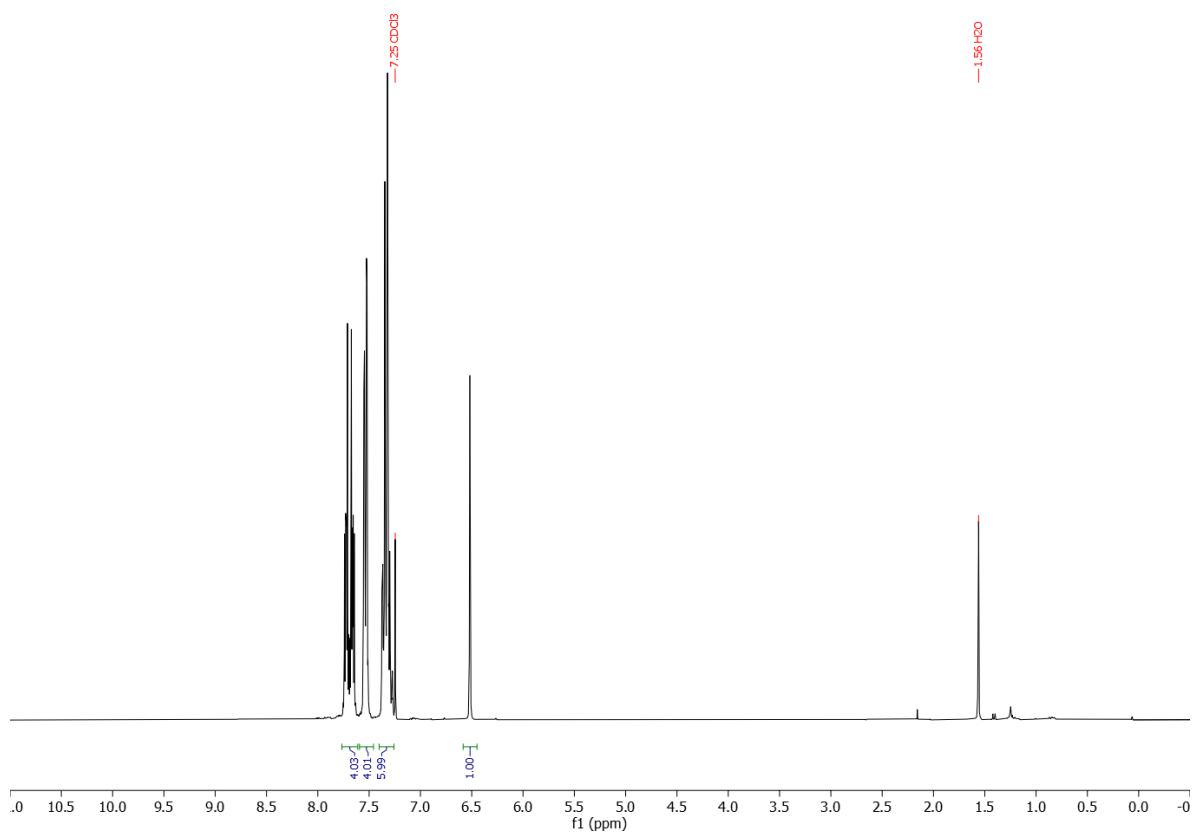
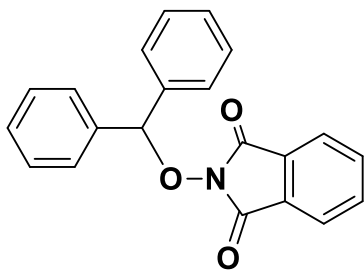
8.1 ESPECTROS DE RMN



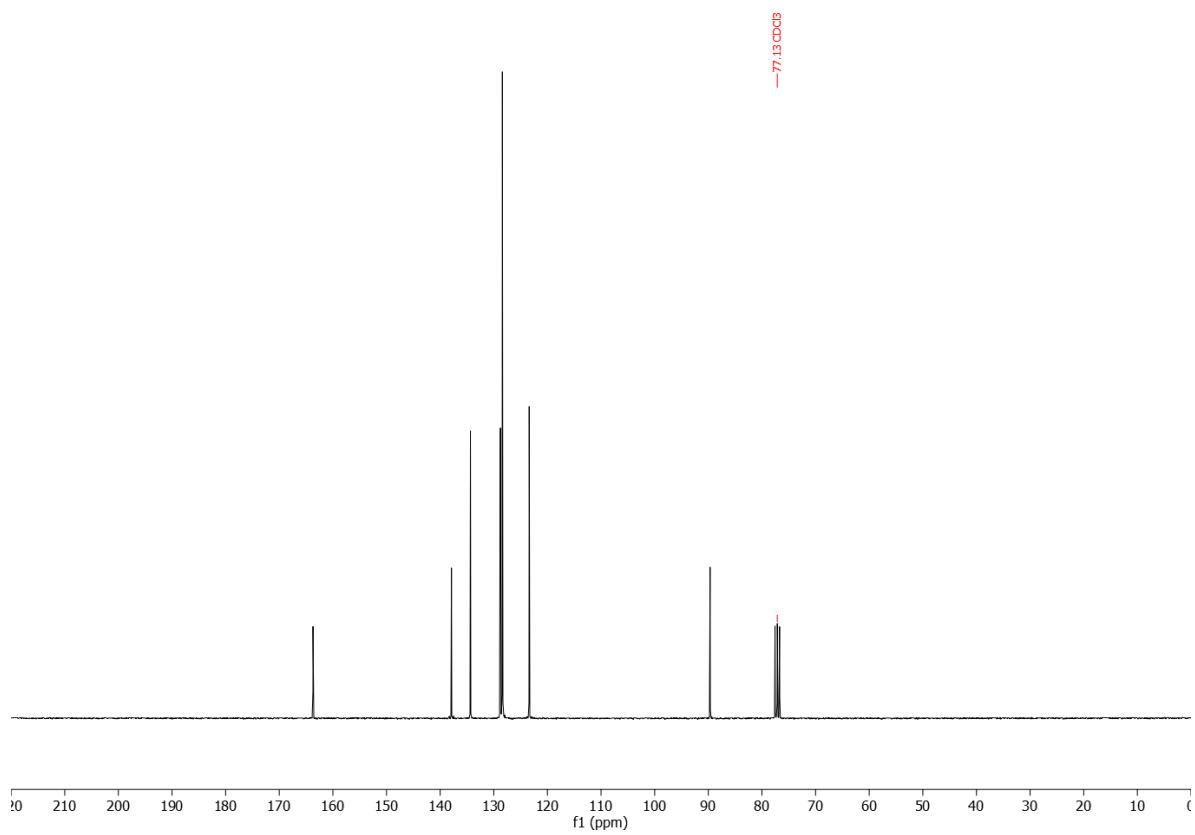
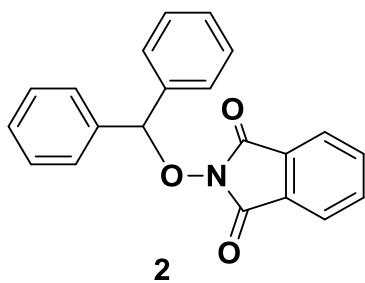
2-(benzylloxi)isoindolin-1,3-dione (1a): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



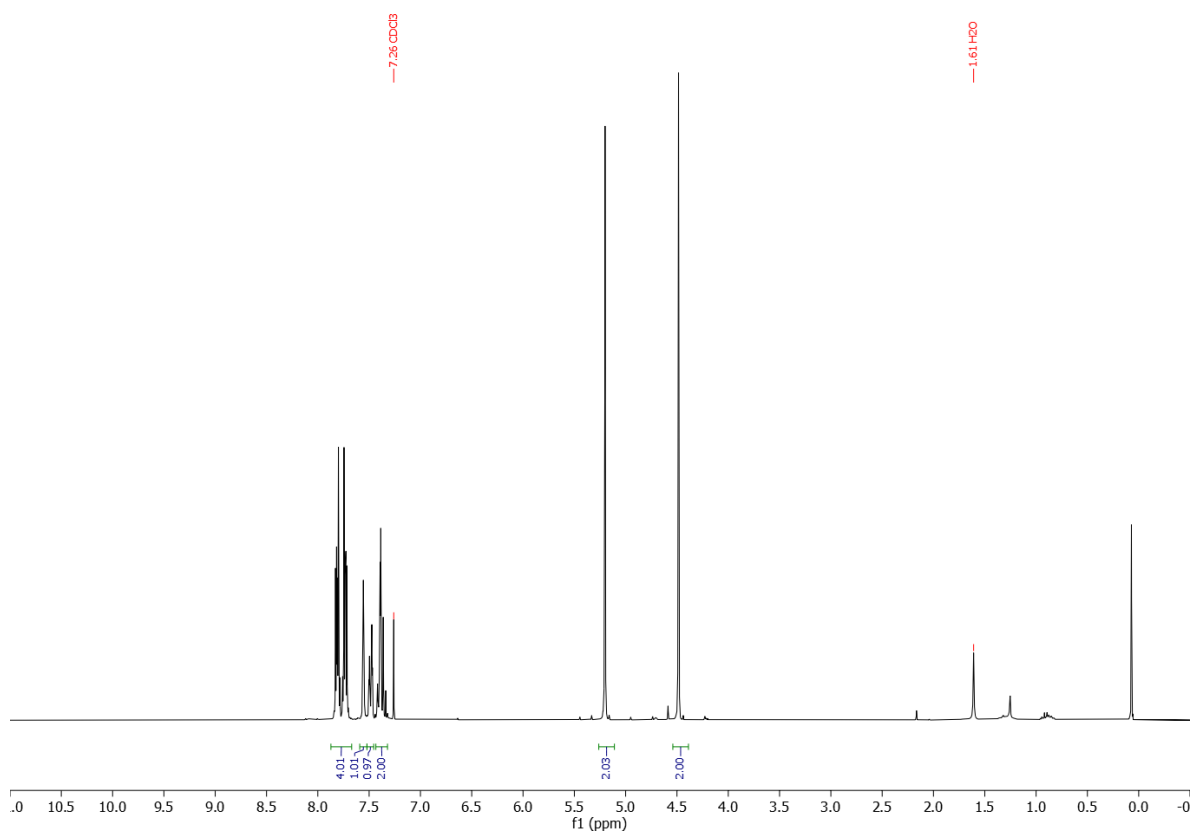
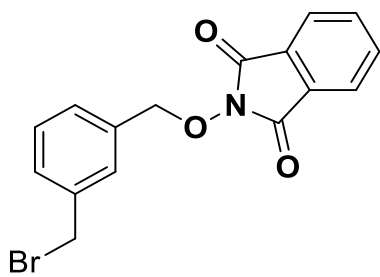
2-(benzyloxy)isoindolin-1,3-dione (1a): ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)



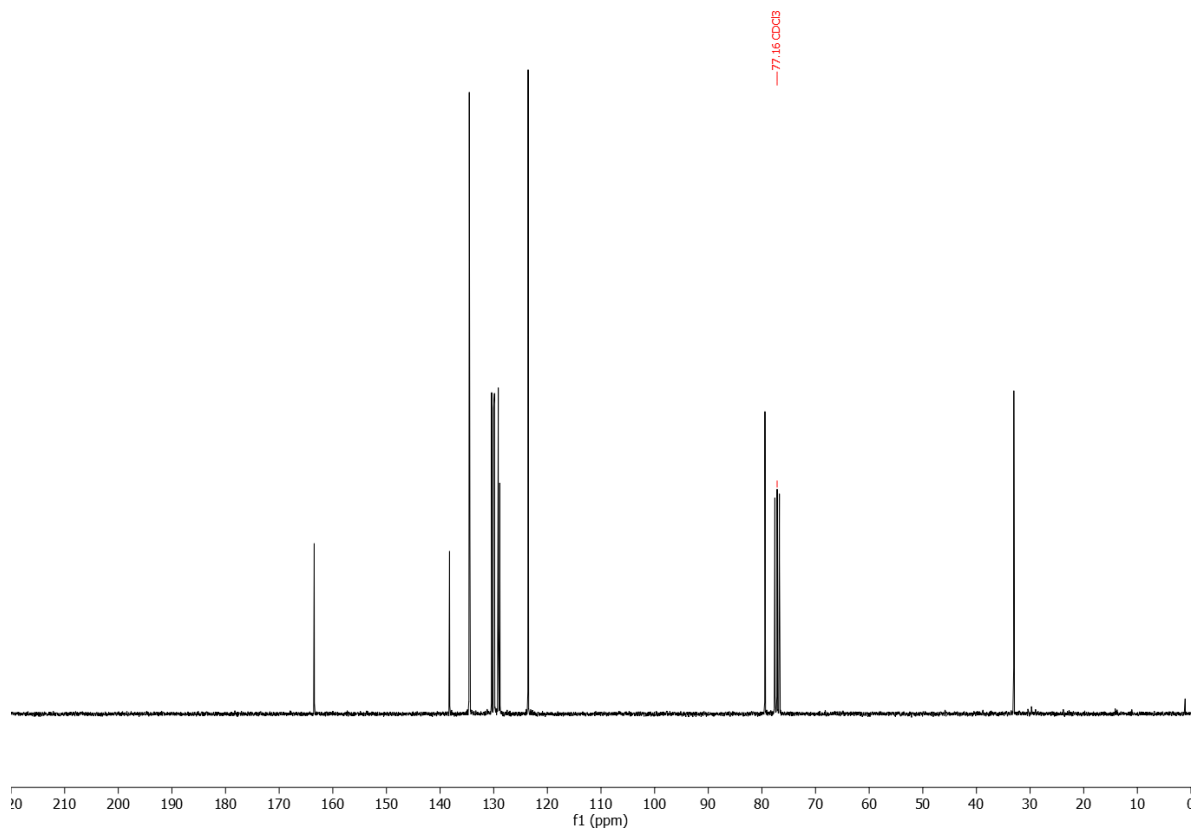
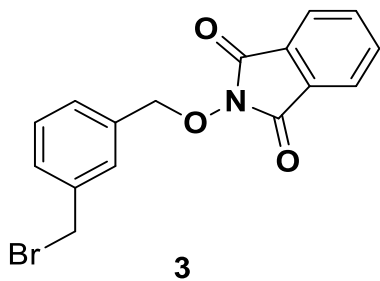
2-(bencidriloxi)isoindolin-1,3-diona (2a): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



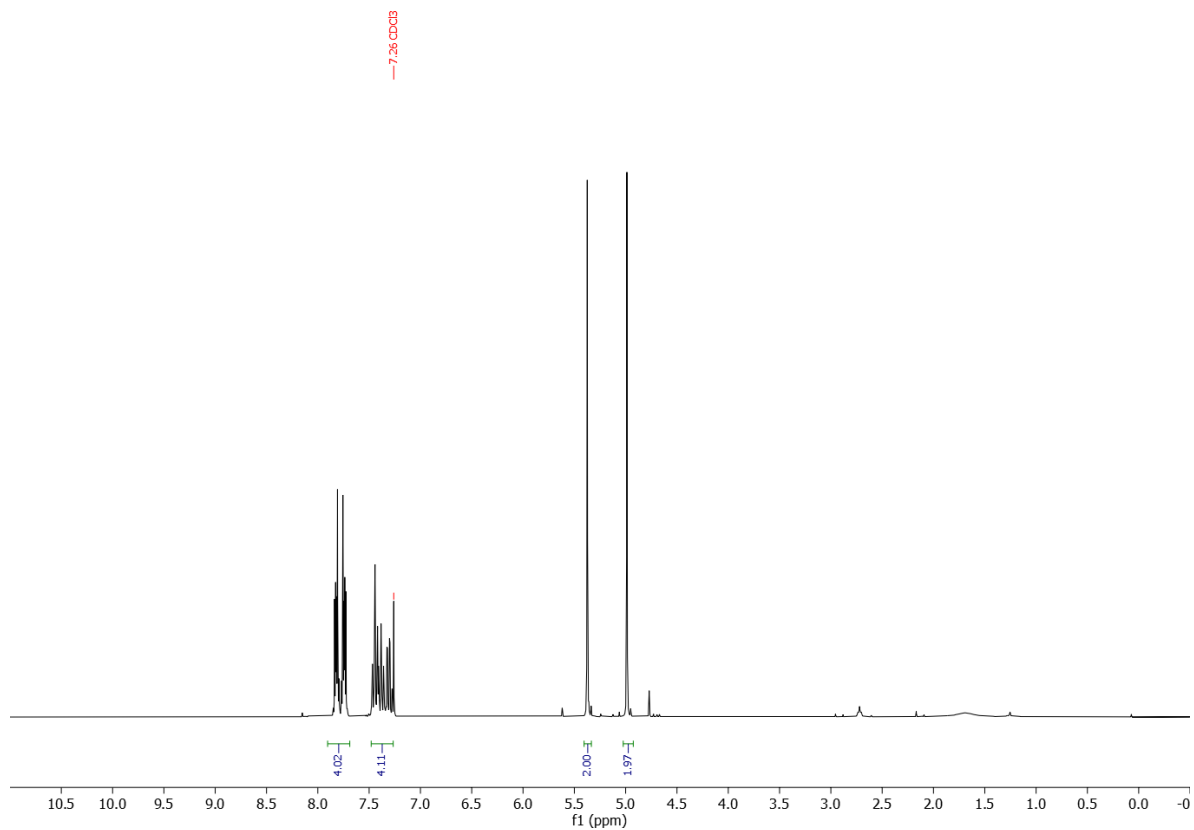
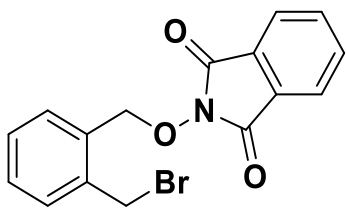
2-(benzidriloxi)isoindolin-1,3-dione (2a): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



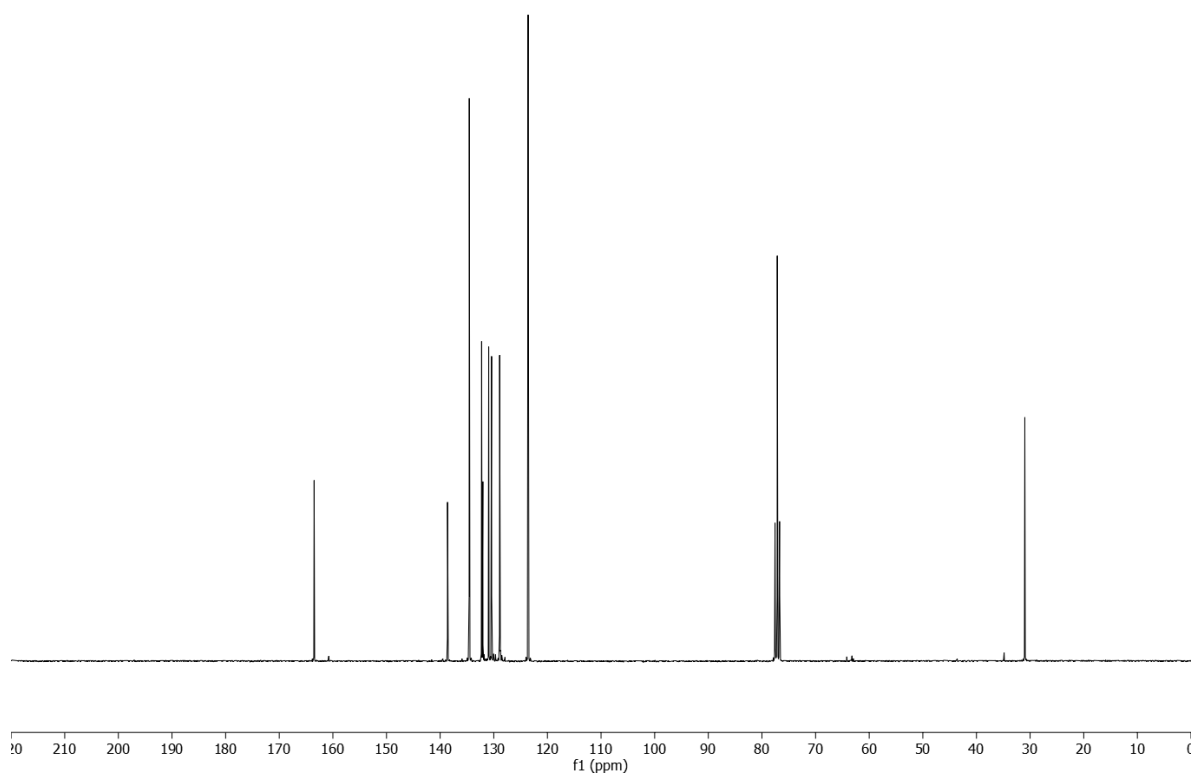
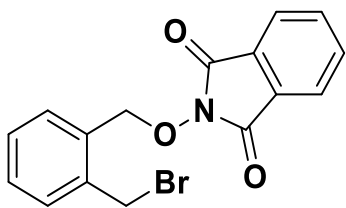
2-((3-(bromomethyl)benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dione (3a): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3)



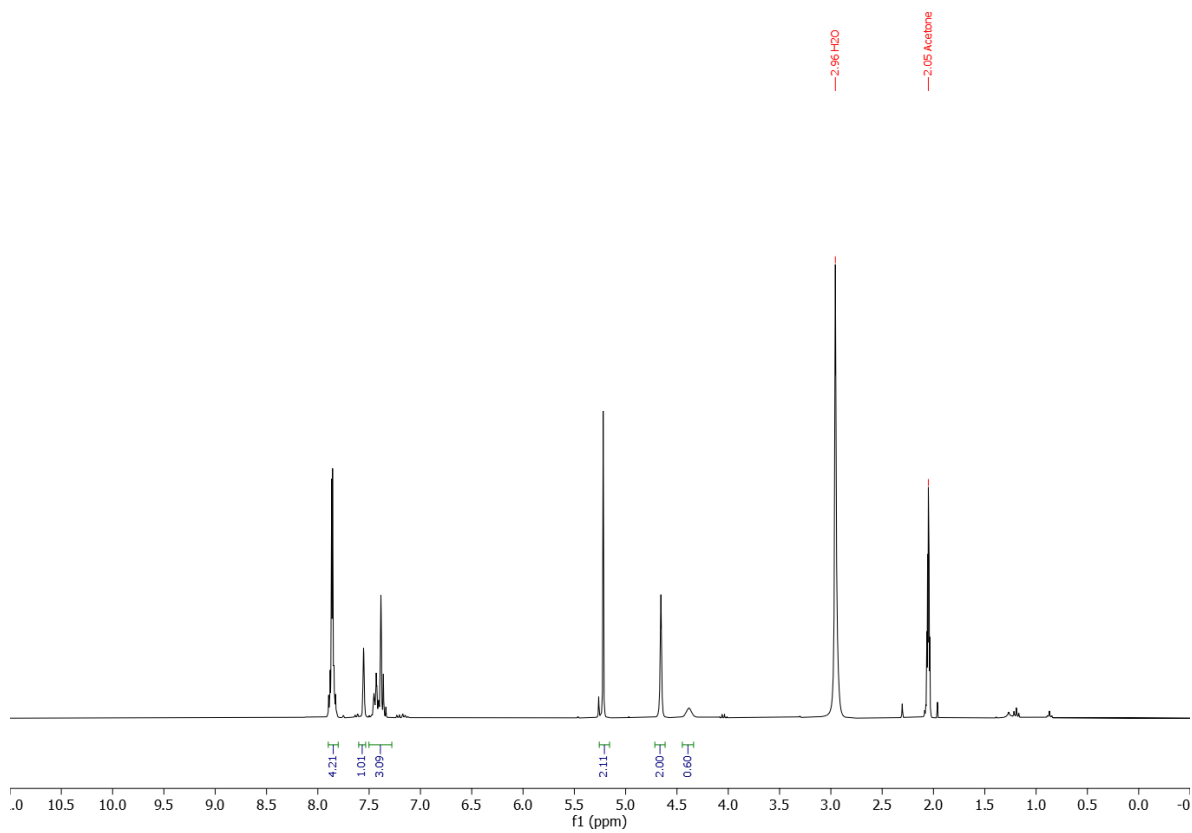
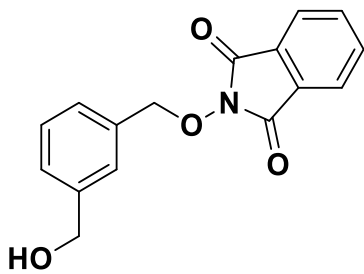
2-((3-(bromometil)encil)oxy)isoindolin-1,3-diona (3a): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



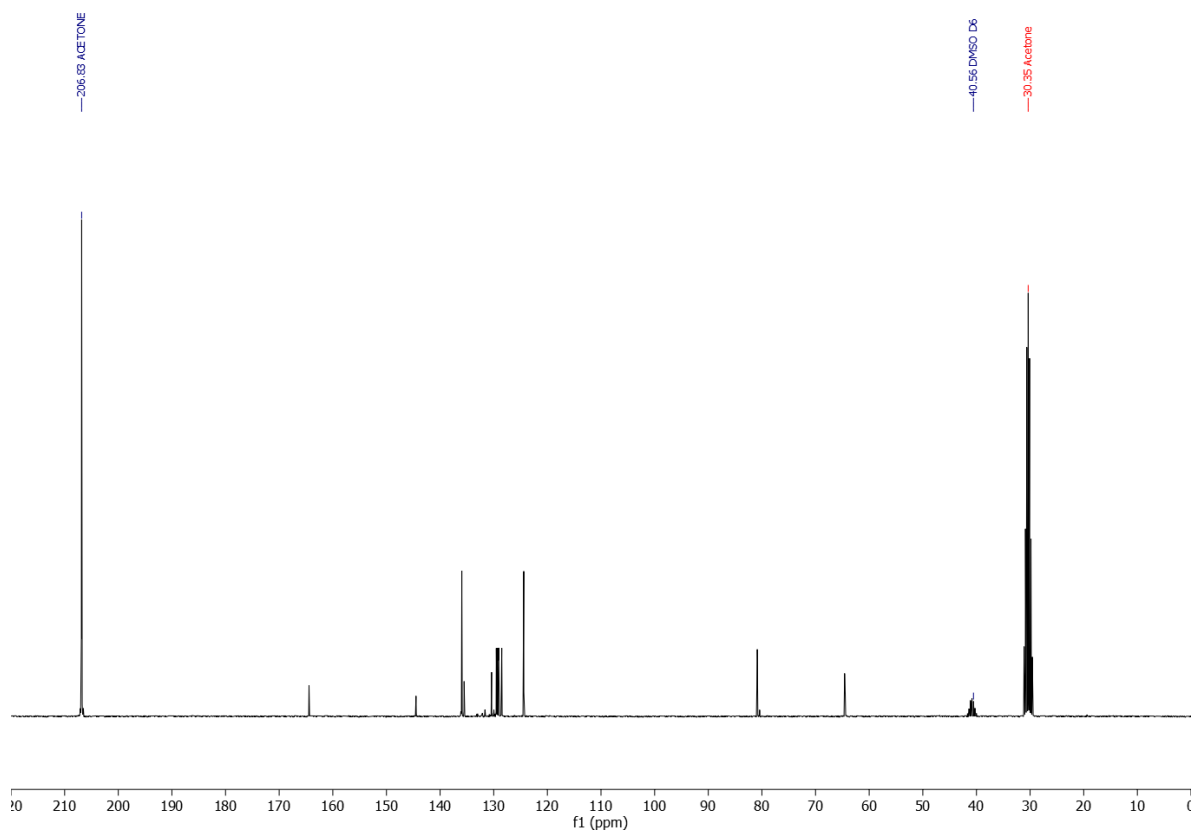
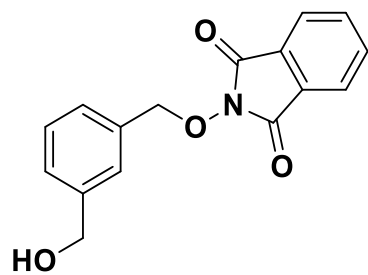
2-((2-(bromometil)encil)oxi)isoindolin-1,3-diona (4a): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



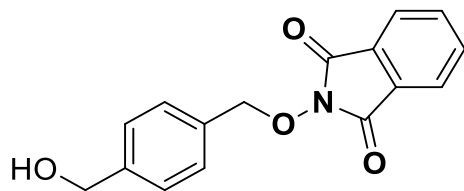
2-((2-(bromometil)benzil)oksi)isoindolin-1,3-diona (4a): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



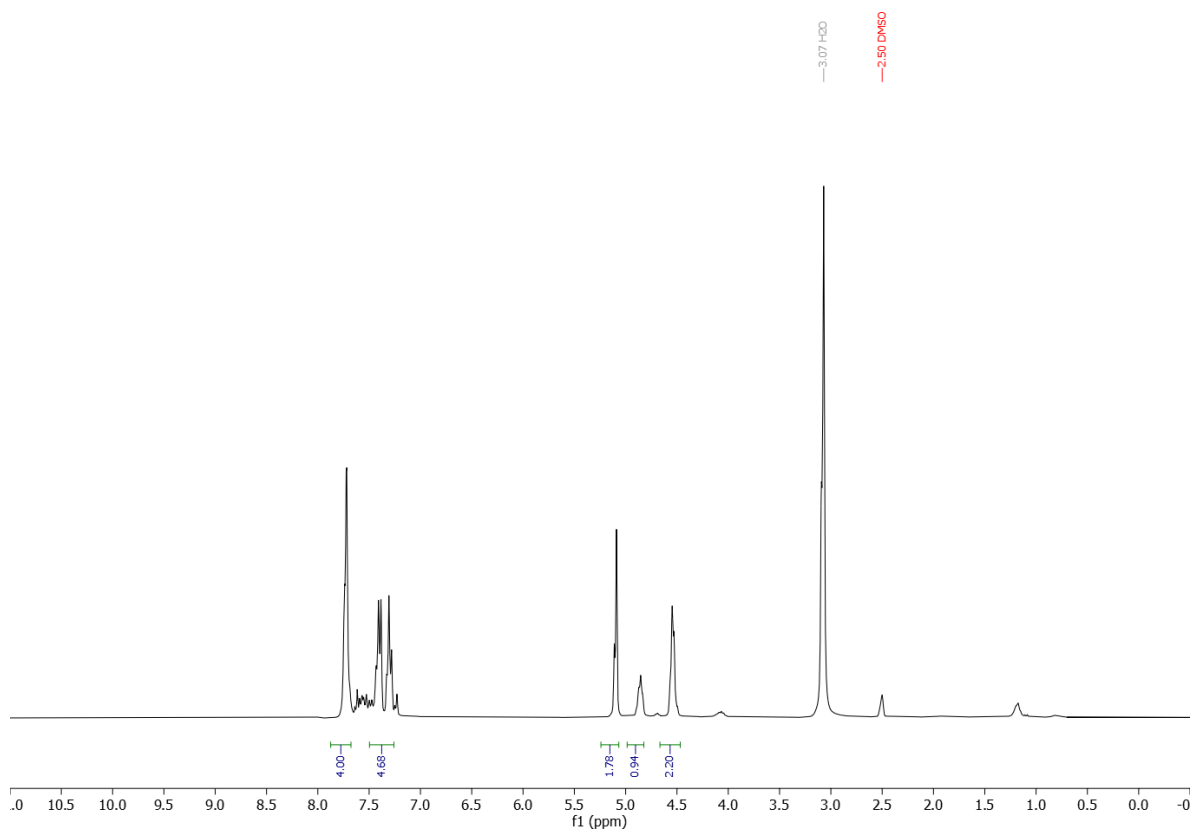
2-((3-(hidroximetil)bensil)oksi)isoindolin-1,3-diona (5a): ¹H-RMN (300 MHz, CD₃CO/DMSO-D₆)



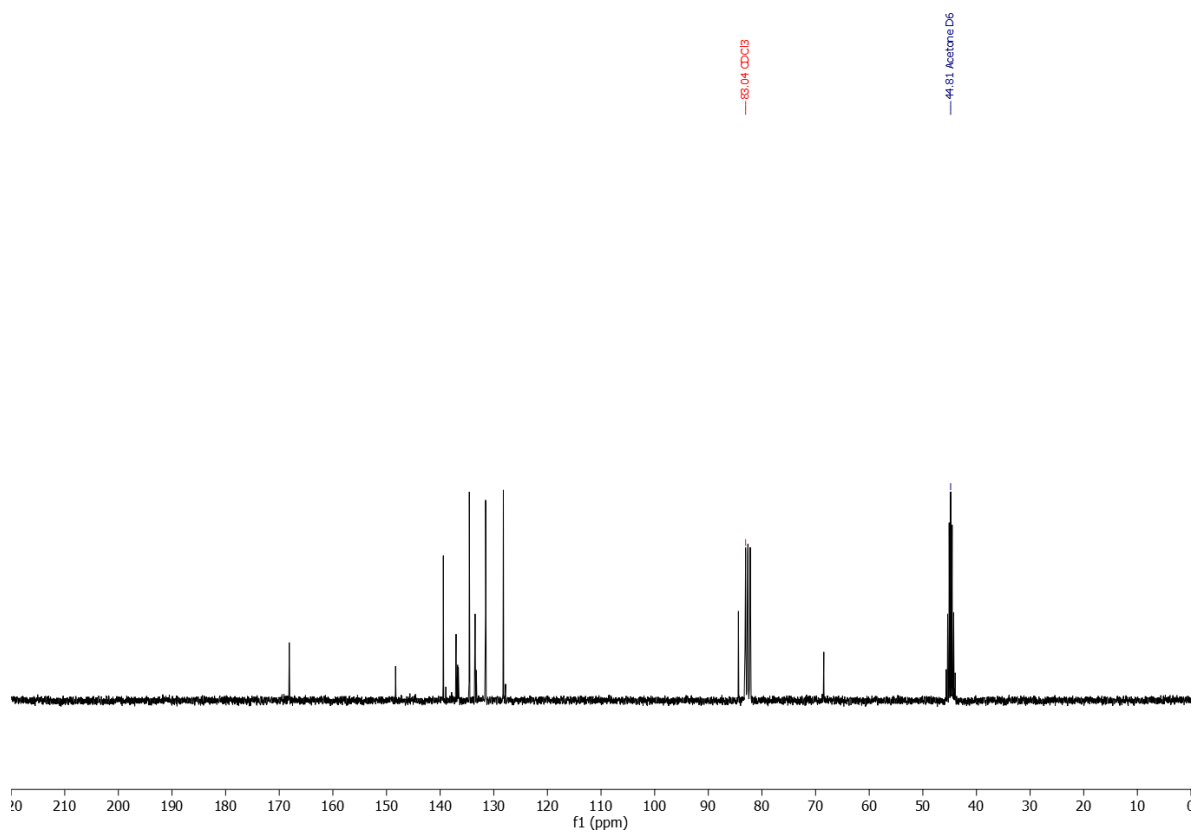
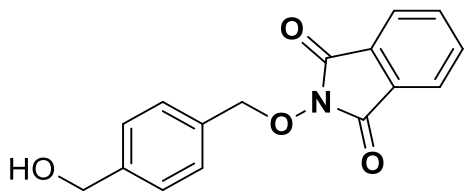
2-((3-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (5a): ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃CO/DMSO-D6)



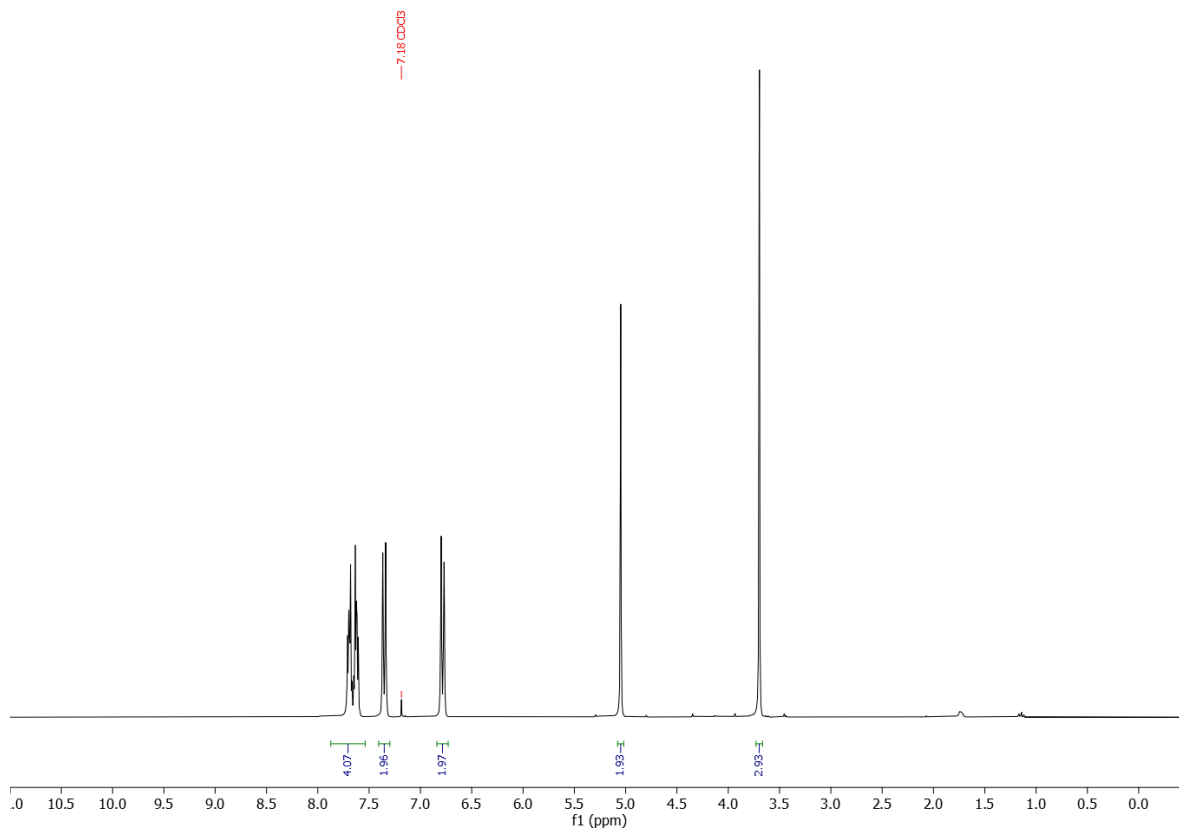
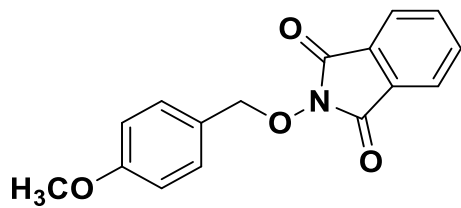
86



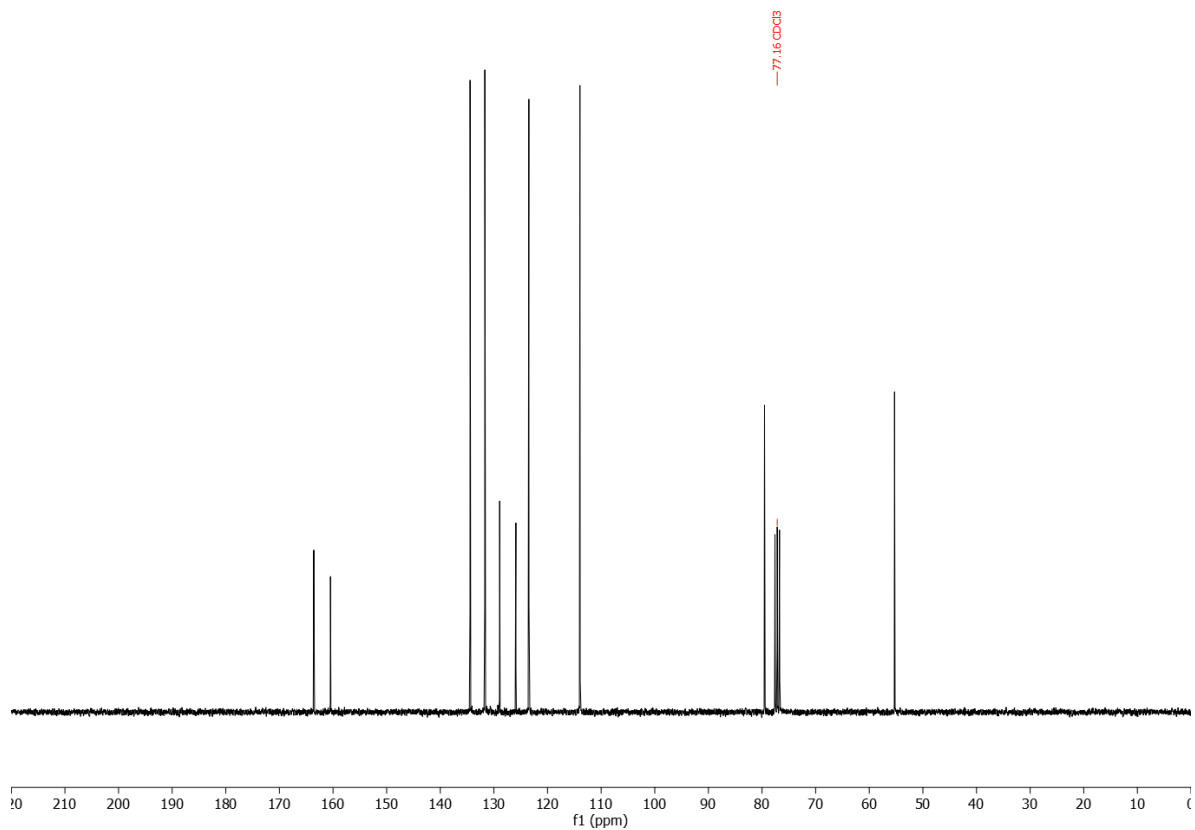
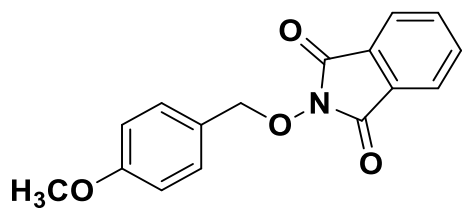
2-((4-(hidroximetil)benzil)oksi)isoindolin-1,3-diona (6a): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃/DMSO-D6)



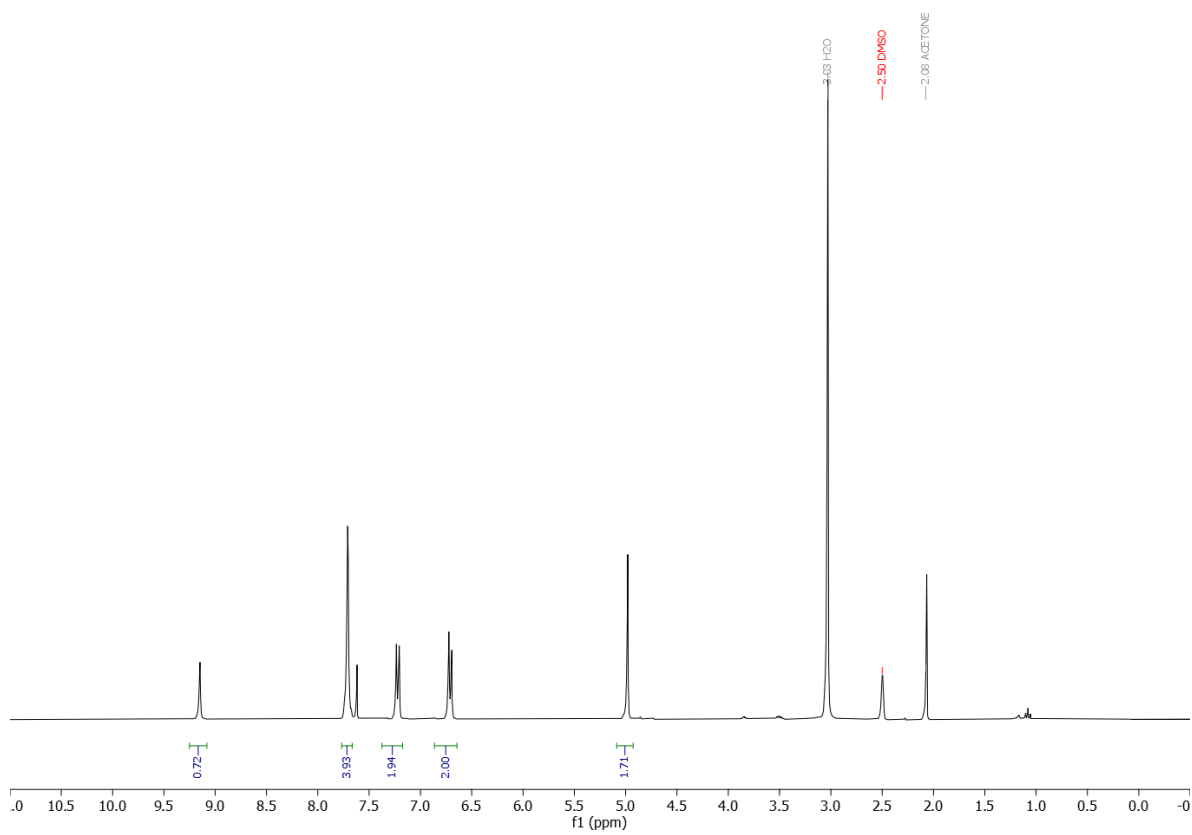
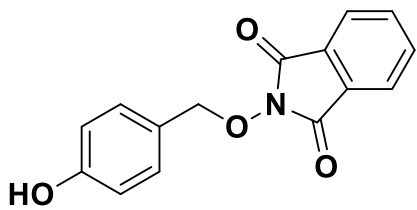
2-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (6a): ^{13}C -RMN (75 MHz,
CDCl₃/DMSO-D6)



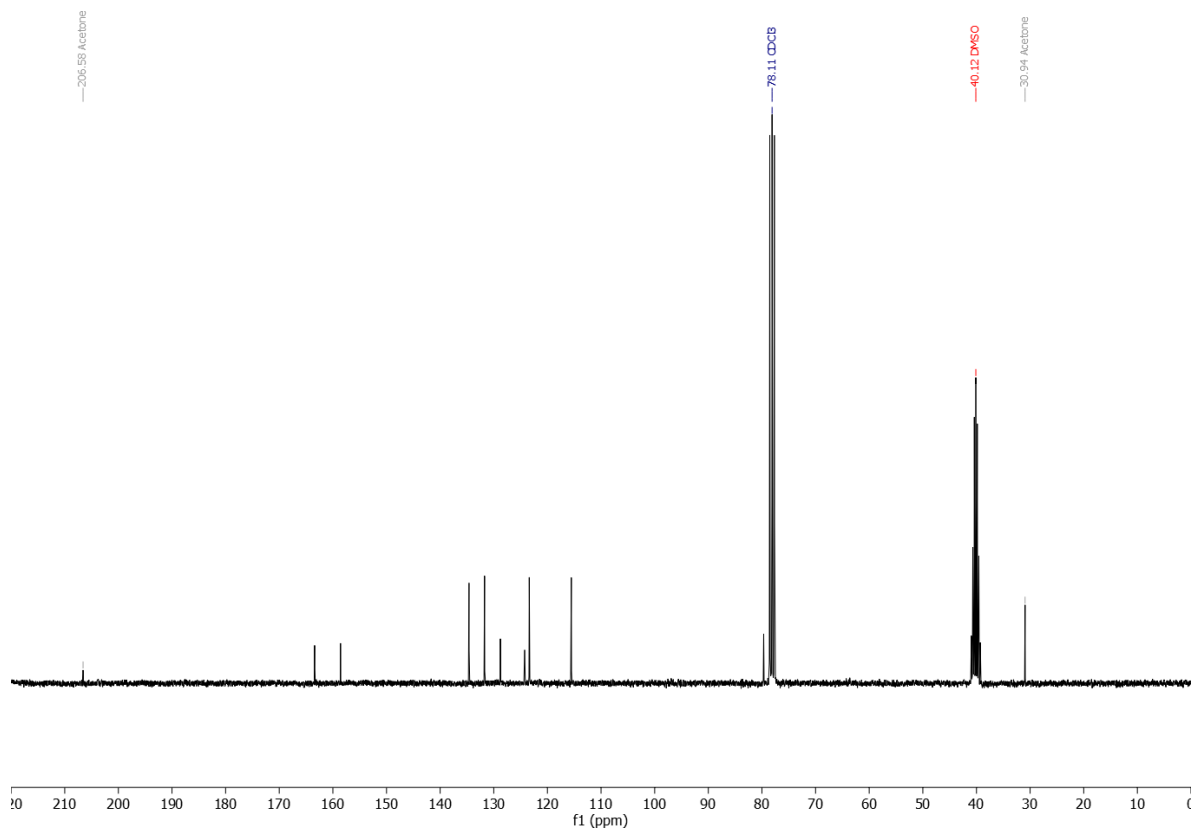
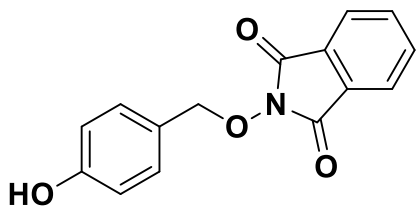
2-((4-methoxybenzyl)oxy)isoindolin-1,3-dione (7a): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3)



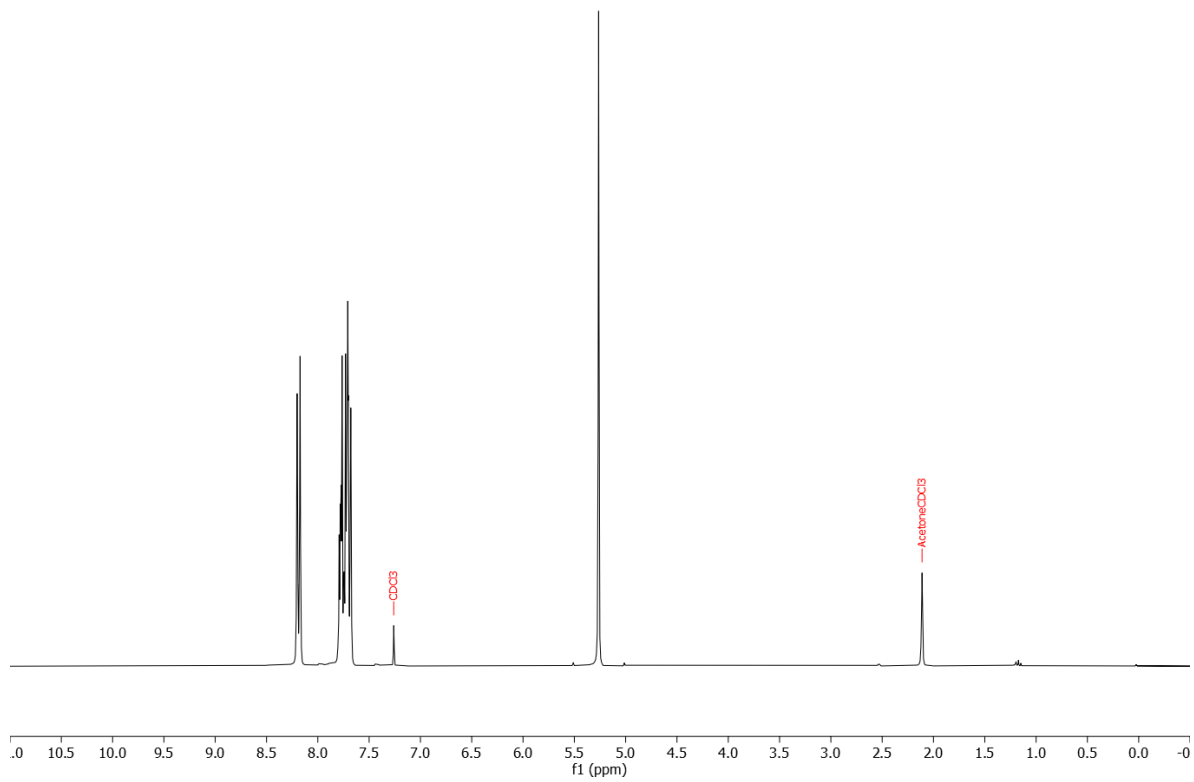
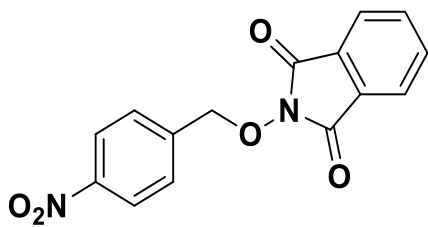
2-((4-methoxybenzyl)oxy)isoindolin-1,3-dione (7a): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



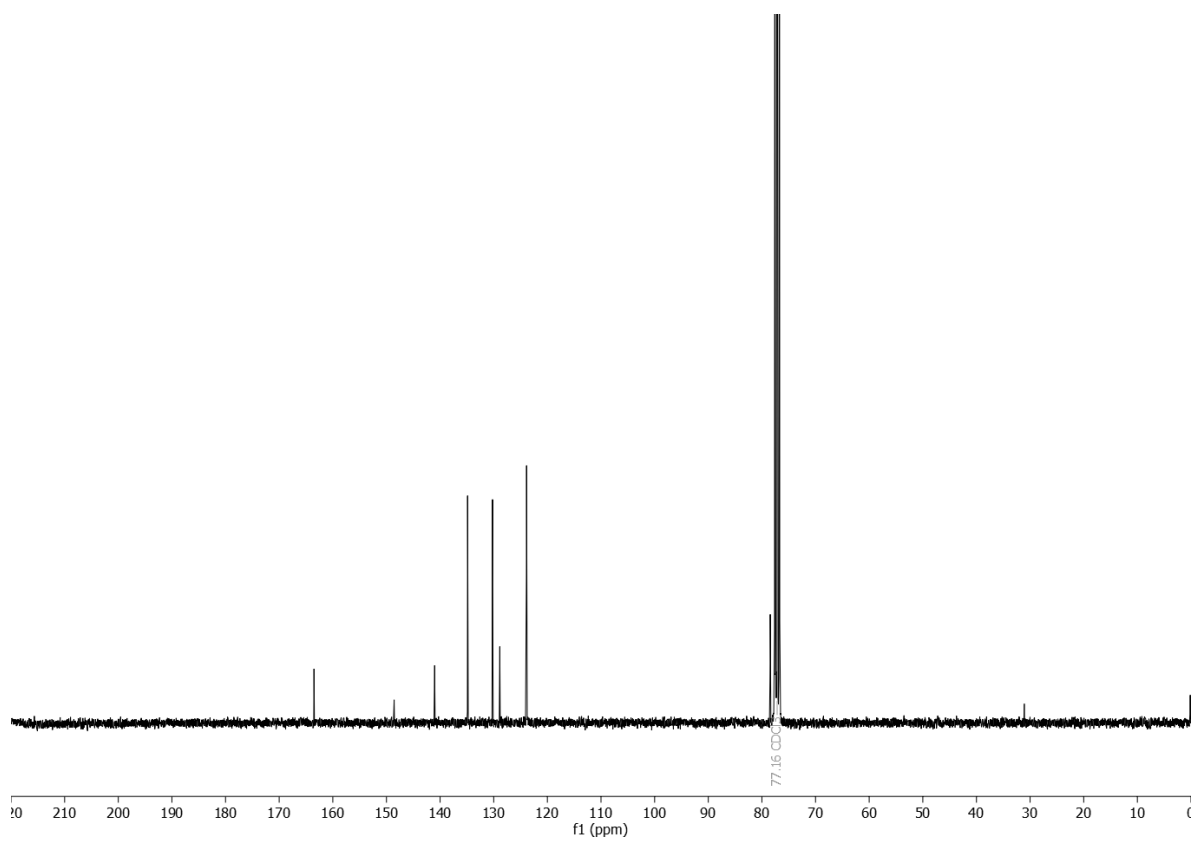
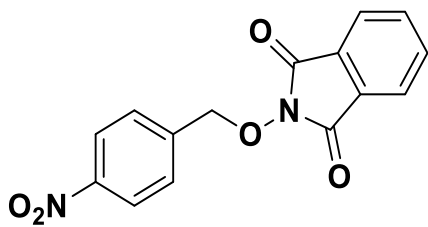
2-((4-(hidroxibencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (8a): ^1H -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-D6}$)



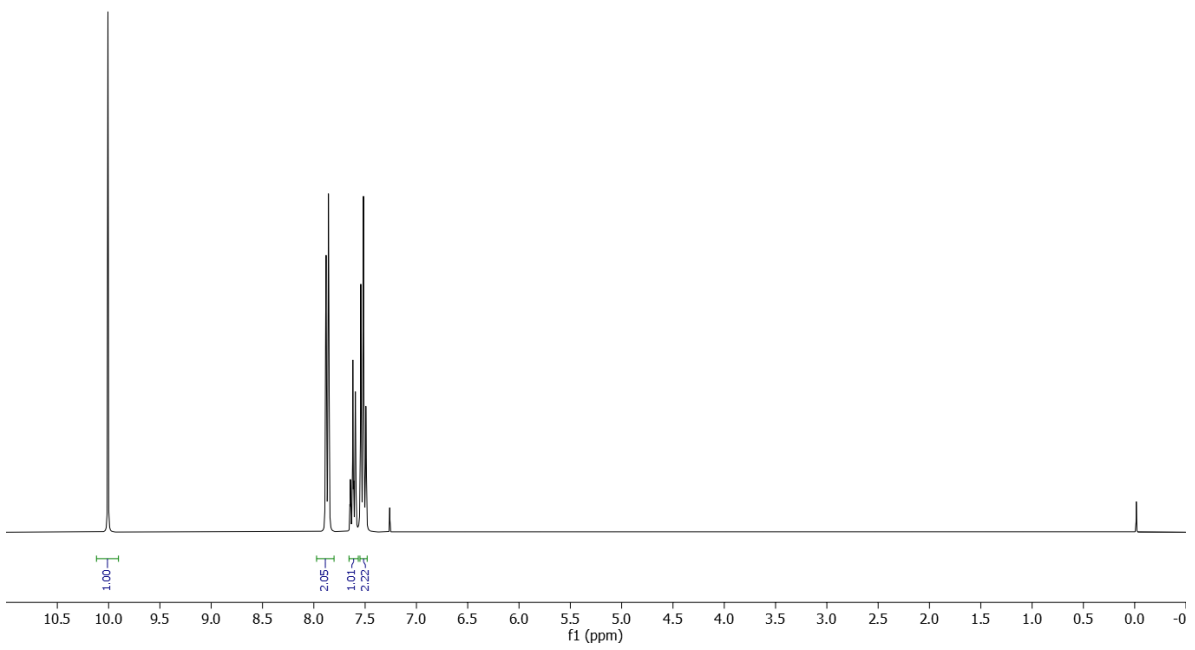
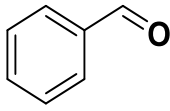
2-((4-(hidroxibencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (8a): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl₃/DMSO-D6)



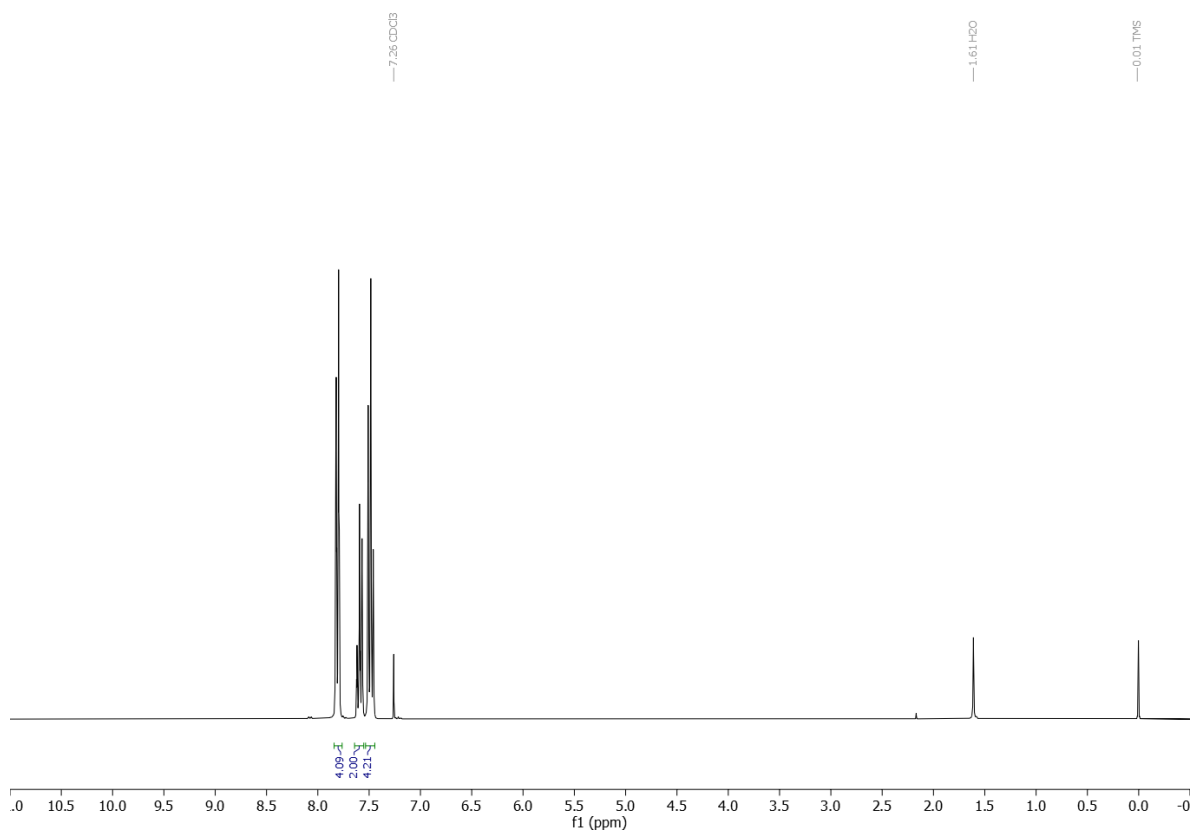
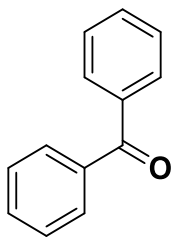
2-((4-nitrobenzyl)oxy)isoindolin-1,3-dione (9a): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



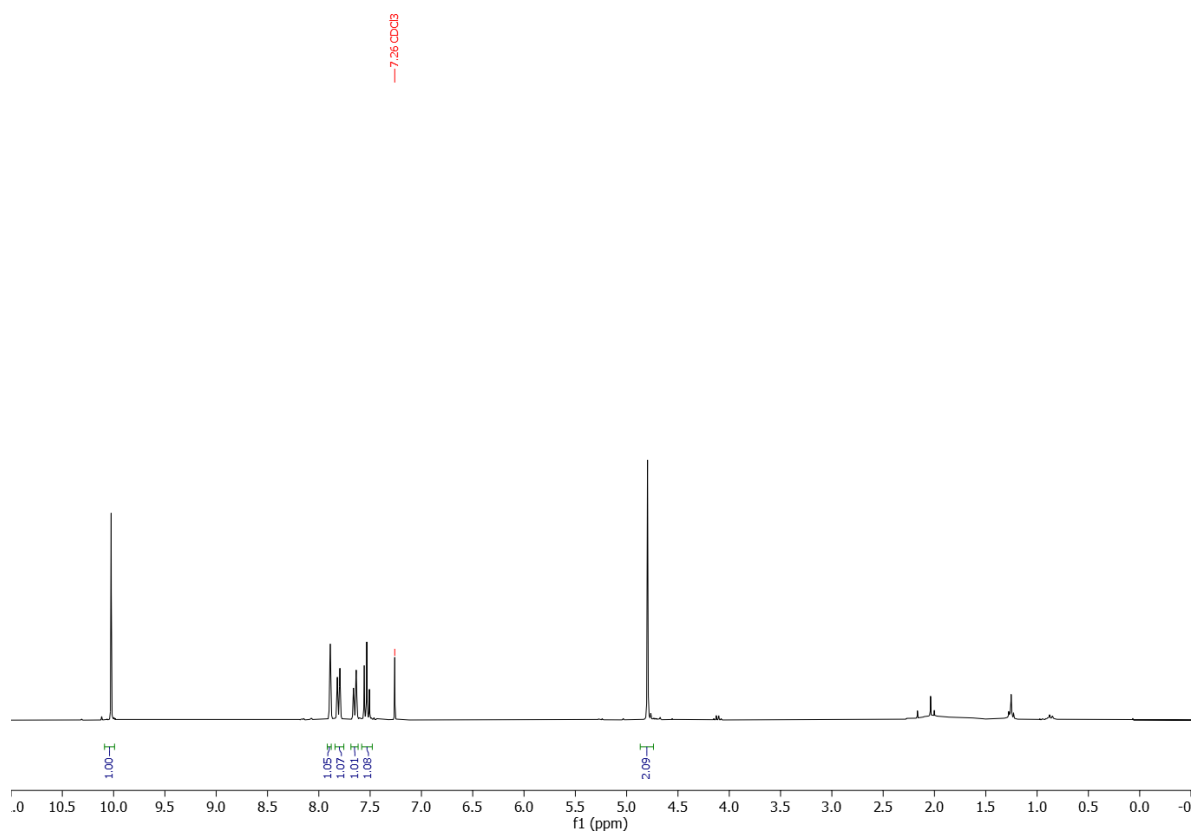
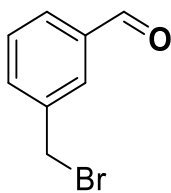
2-((4-nitrobenzyl)oxy)isoindolin-1,3-dione (9a): ^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3)



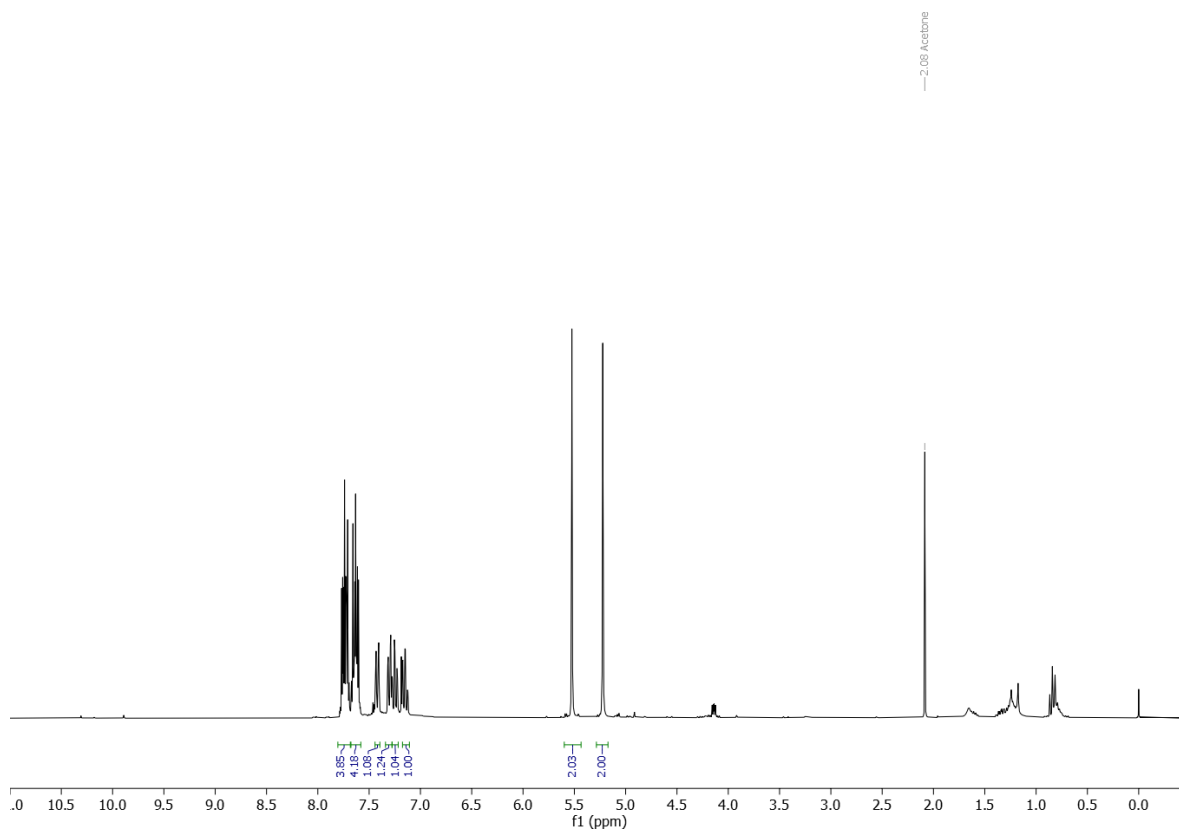
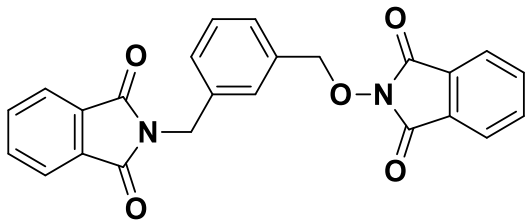
Benzaldehído (1b): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



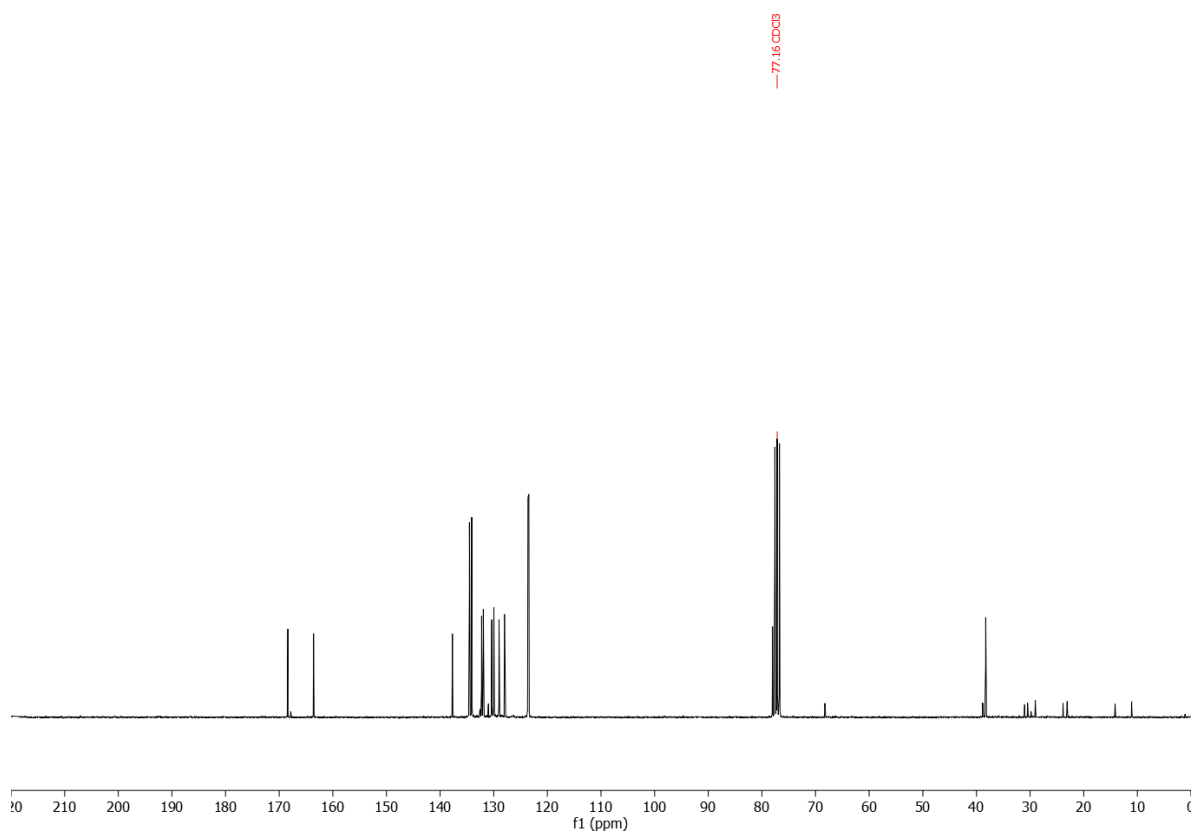
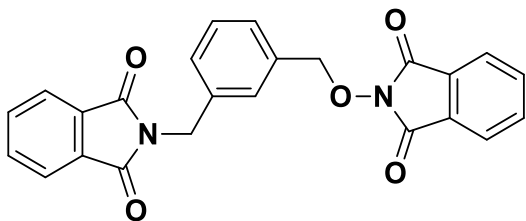
Benzofenona (2b): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



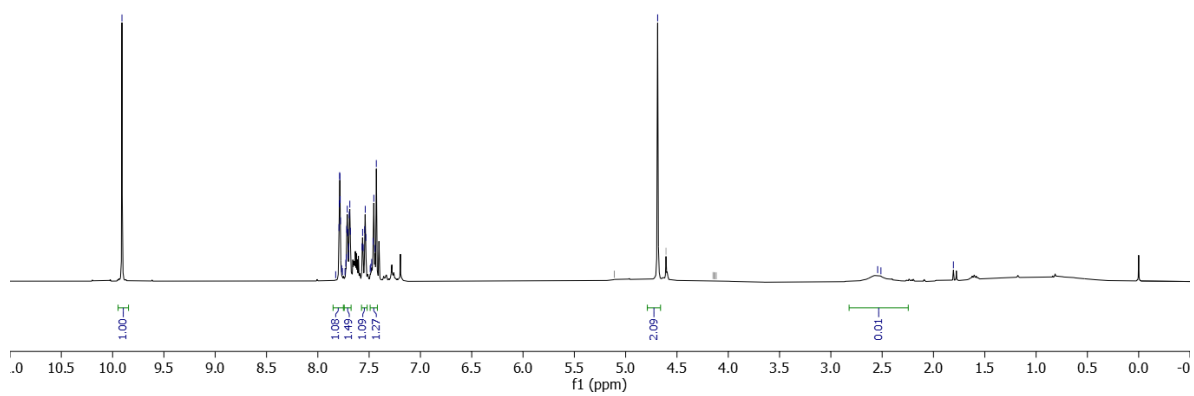
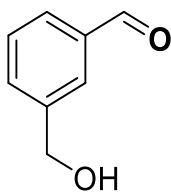
3-(bromometil)benzalhído (3b): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



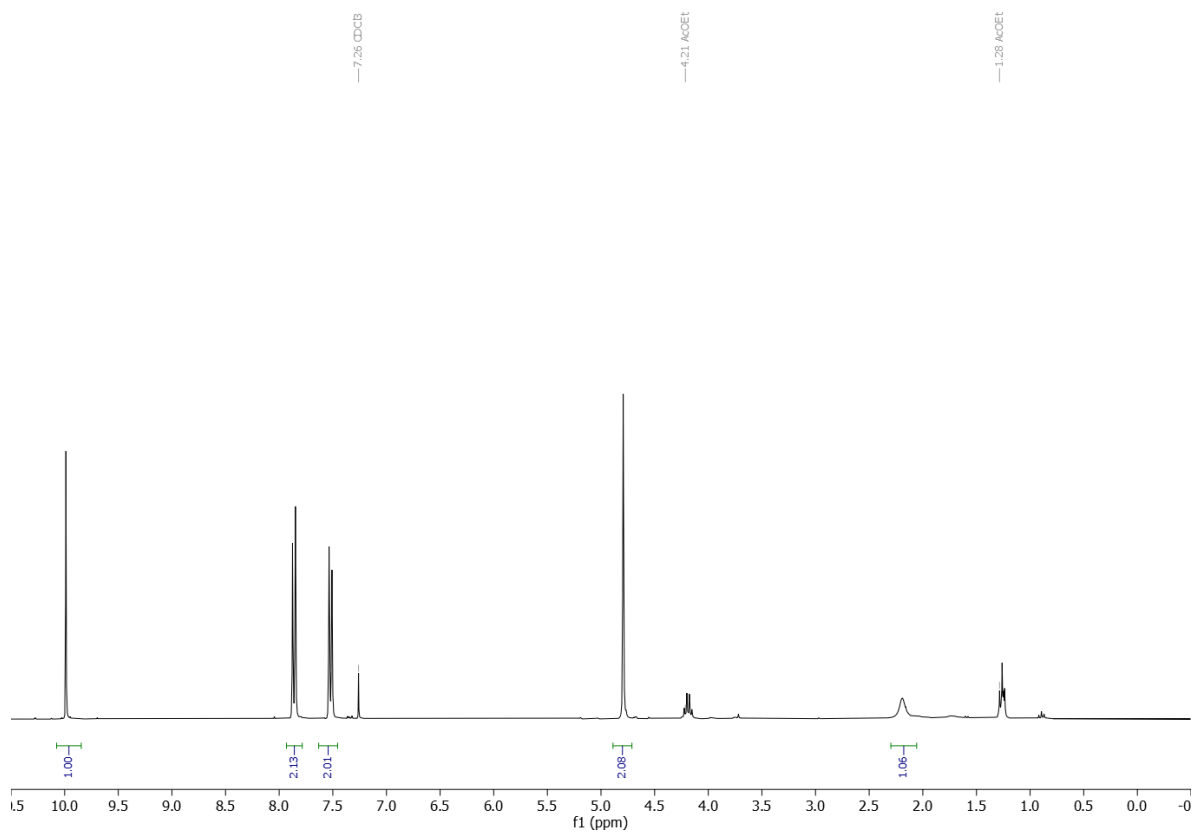
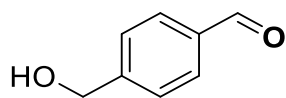
2-((3-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)methyl)benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dione (4c): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



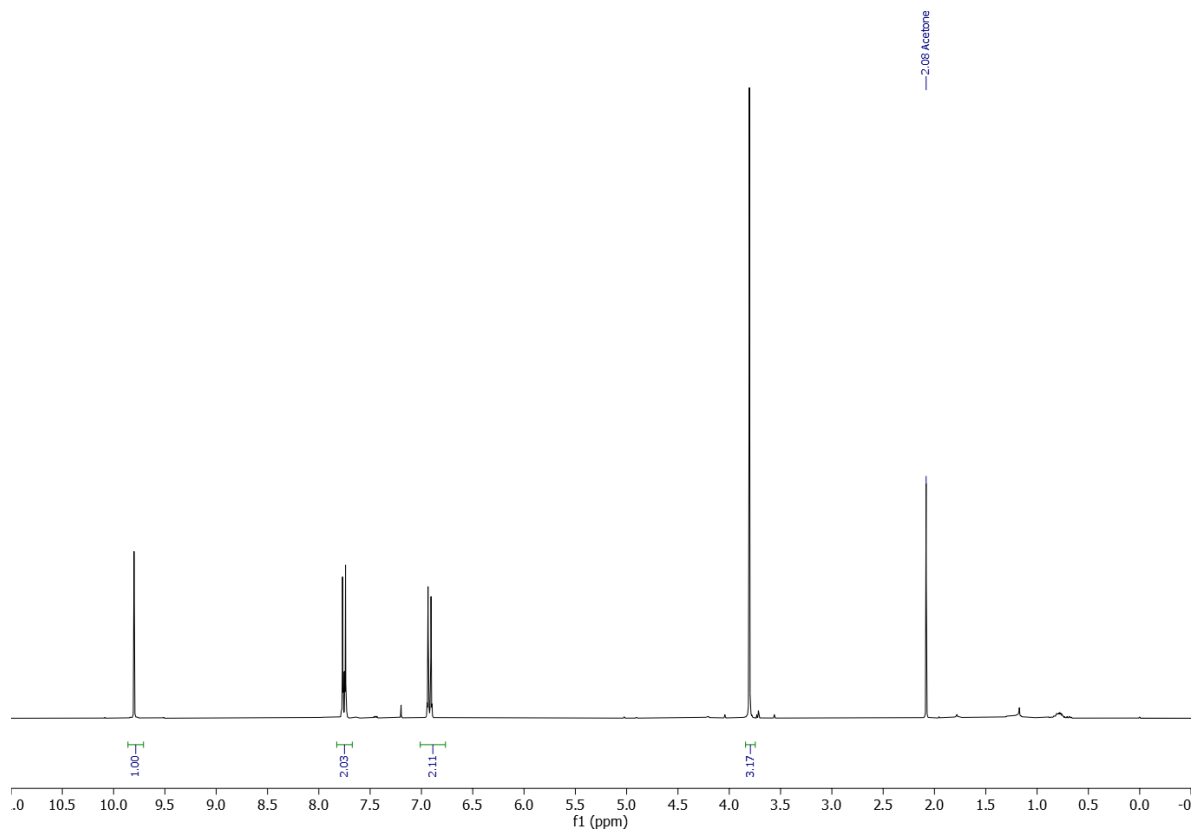
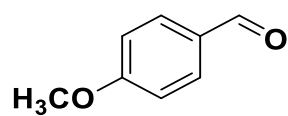
2-((3-((1,3-dioxisoindolin-2-il)metil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (4c): ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)



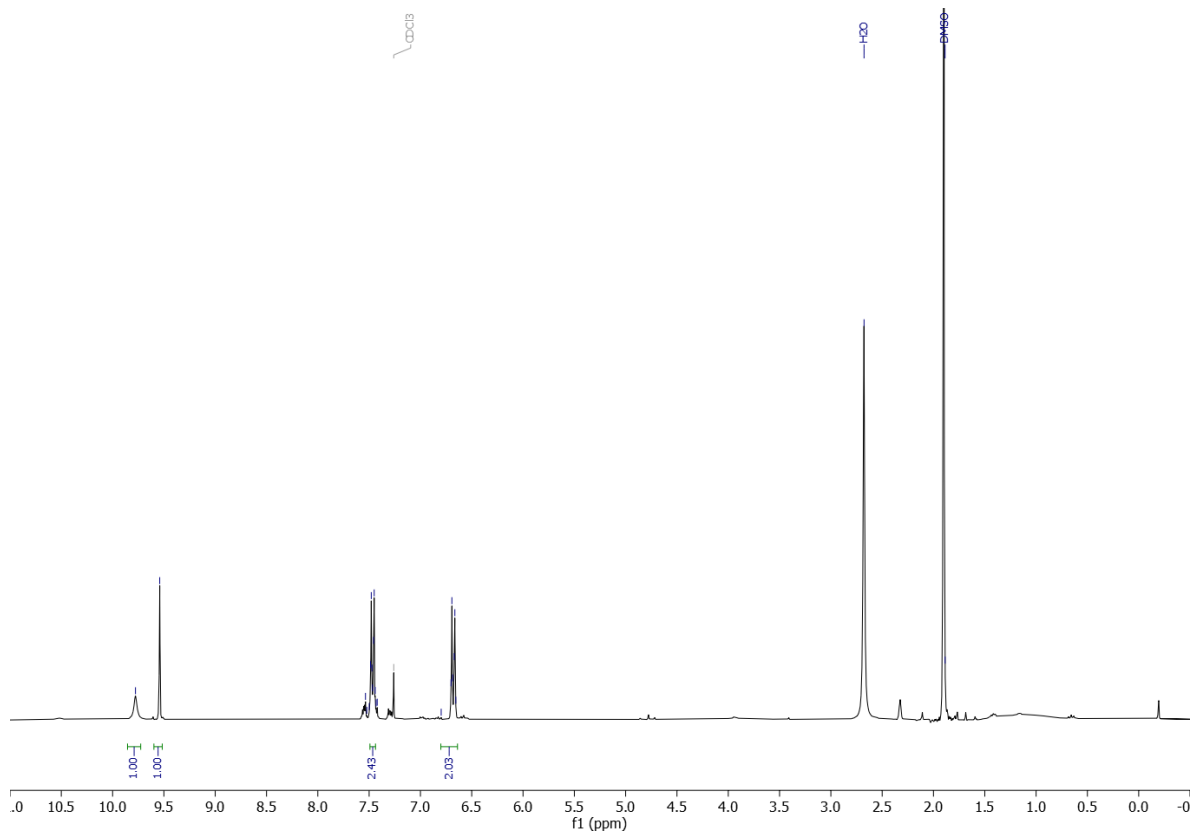
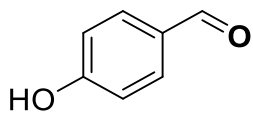
3-(hidroximetil)benzaldehído (5b): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



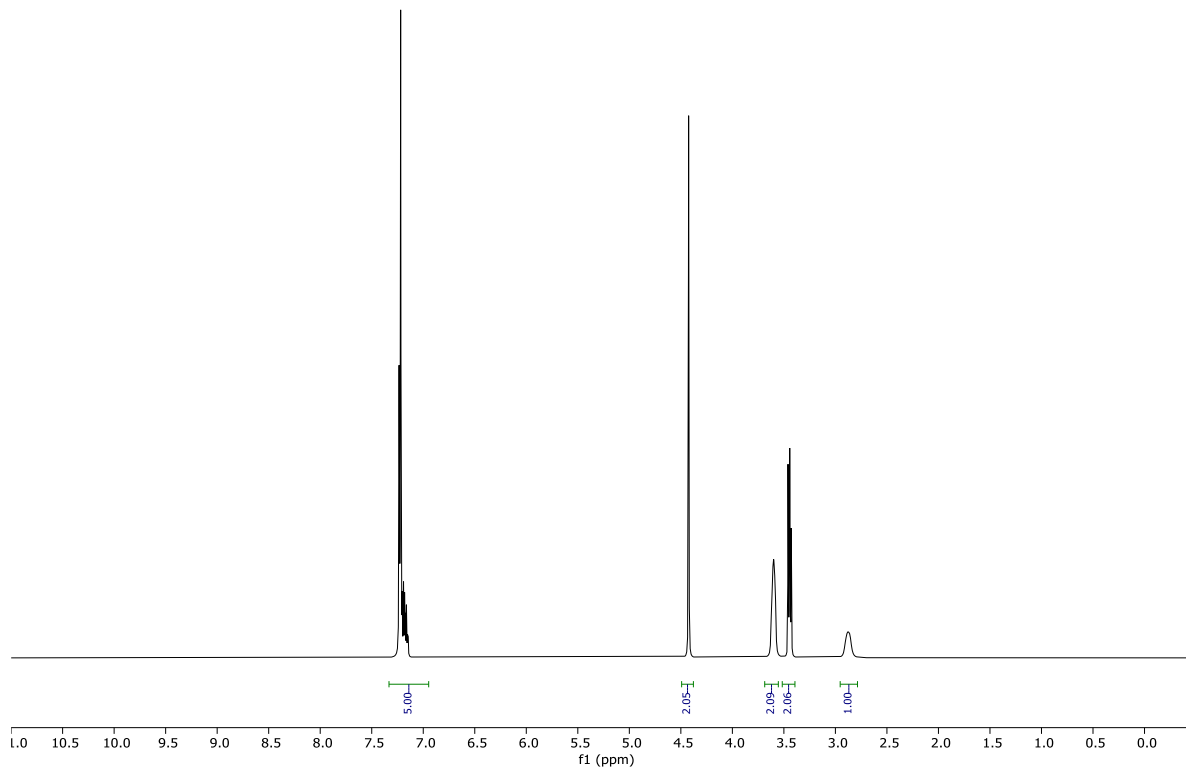
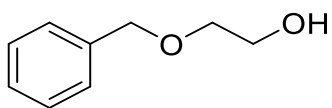
4-(hidroximetil)benzaldehído (5b): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



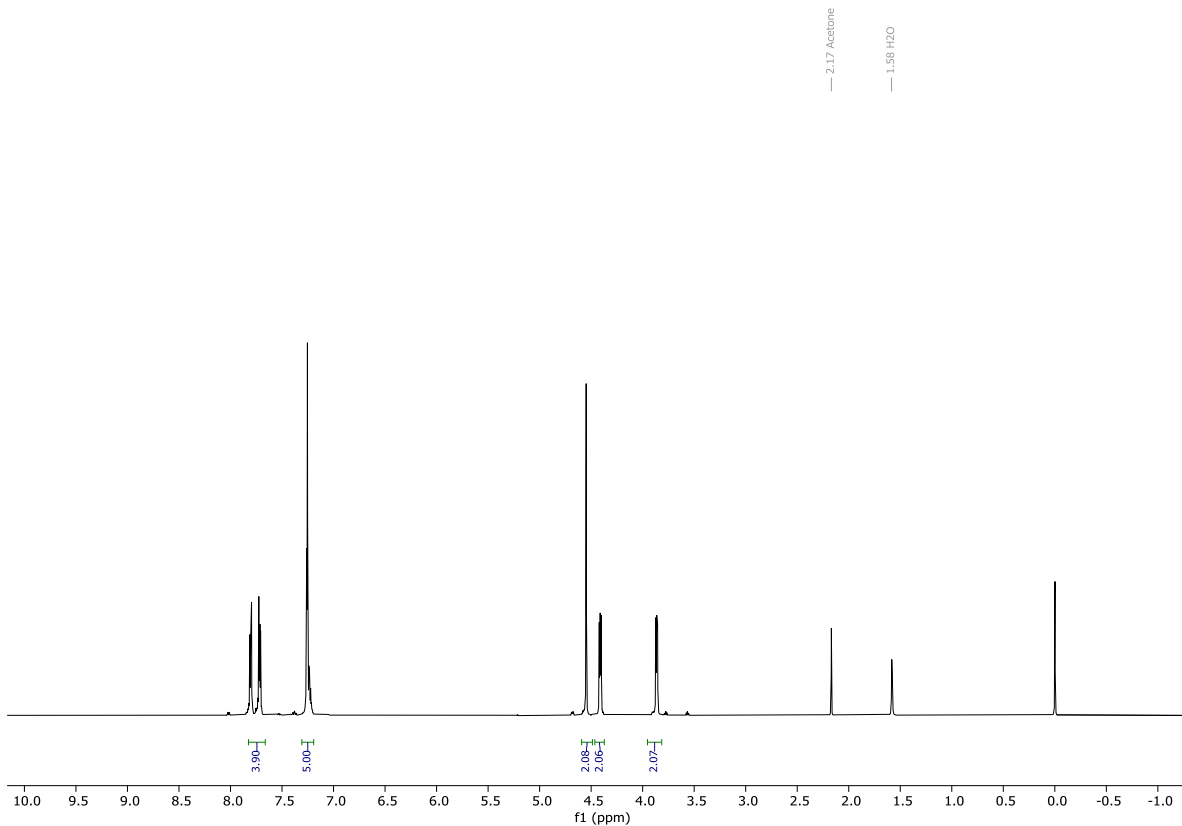
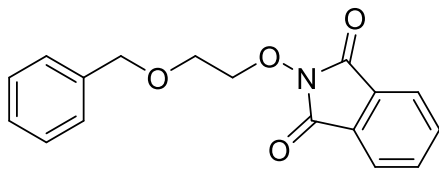
4-metoxibenzaldehído (7b): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



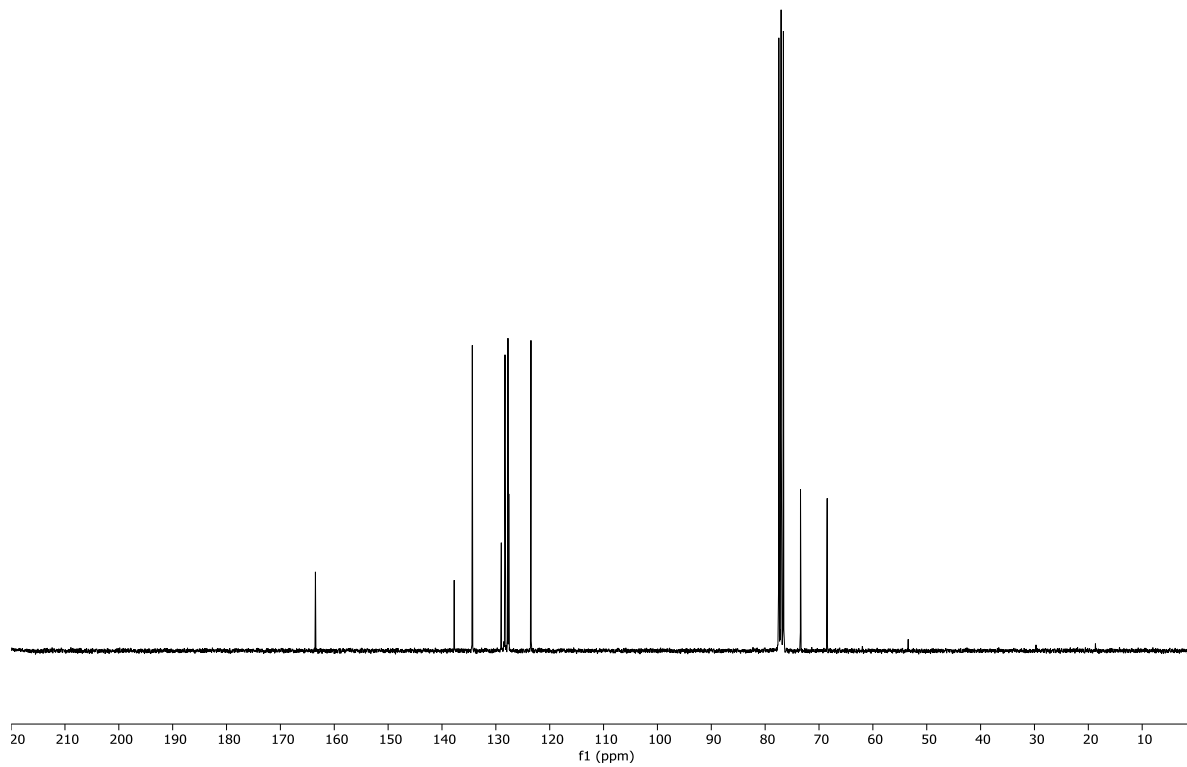
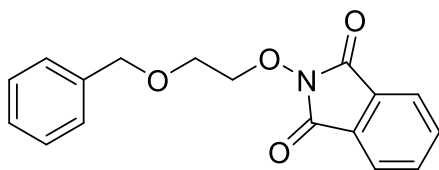
4-hidroxibenzaldehído (8b): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃/DMSO)



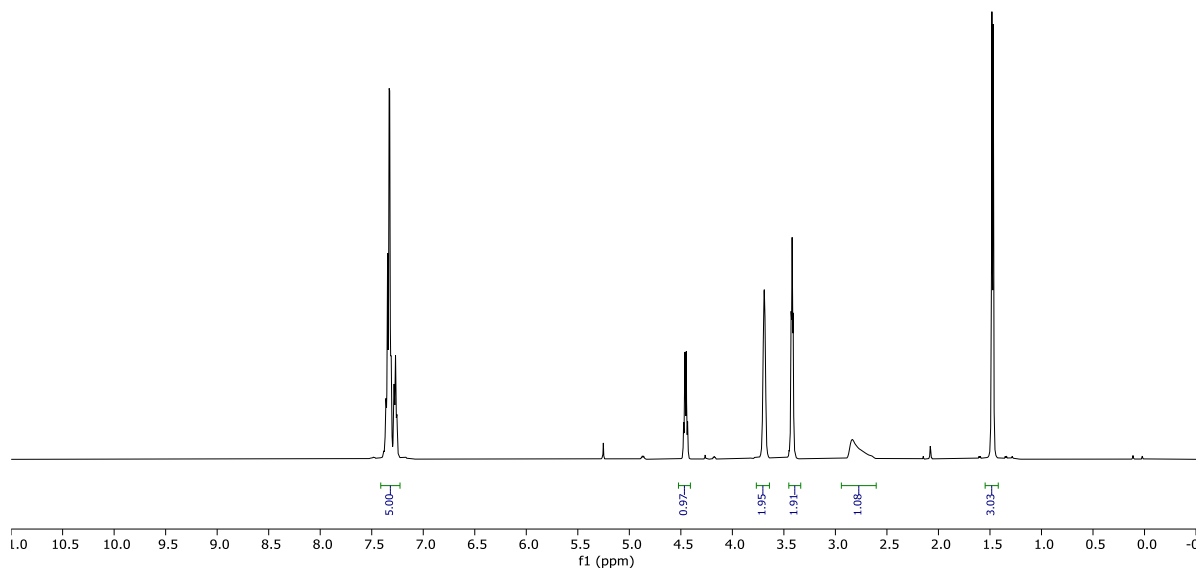
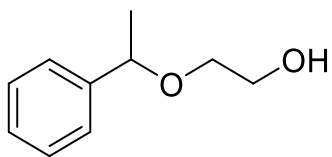
2-Benciloxietanol (10f): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



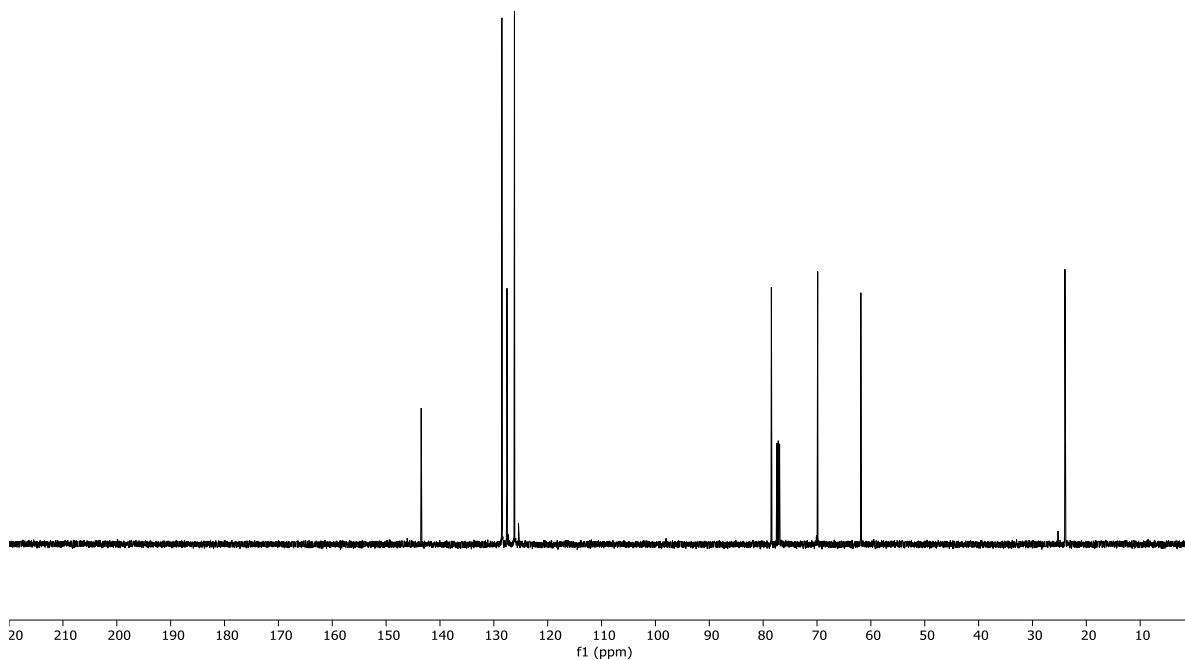
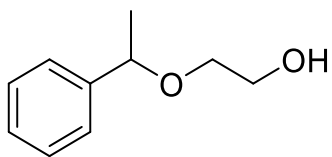
2-(2-(benciloxi)etoxi)isoindolin-1,3-dione (10a): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



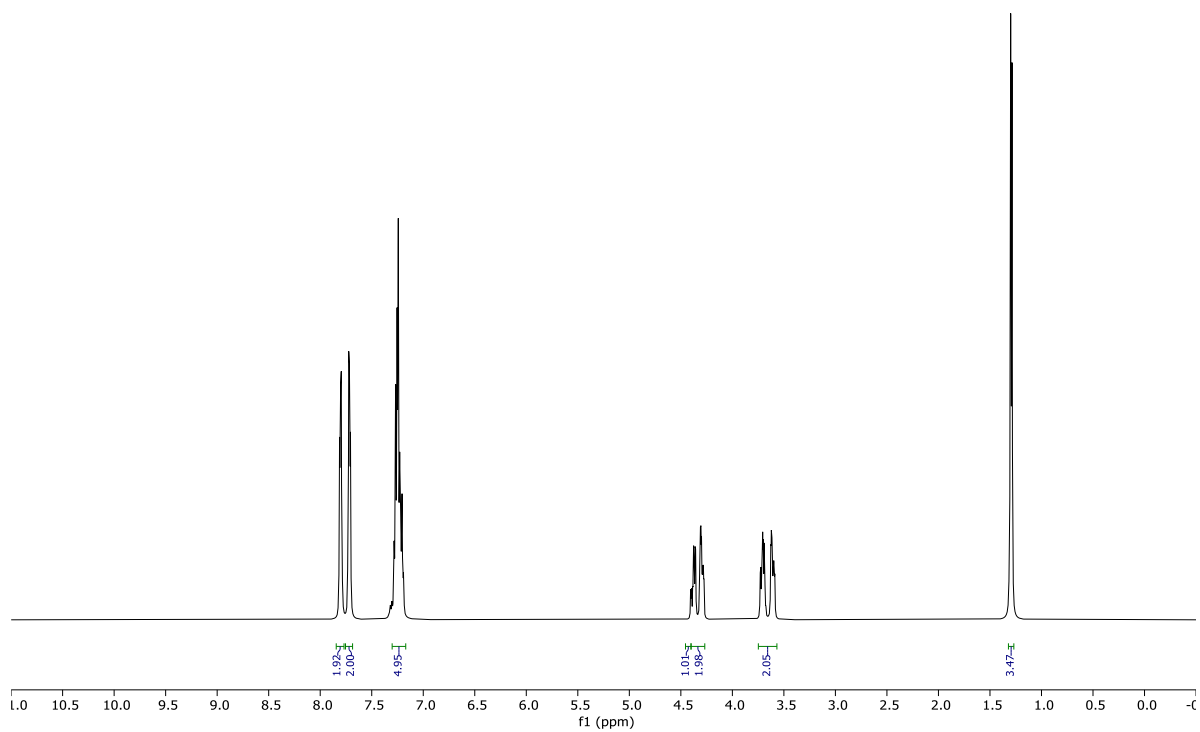
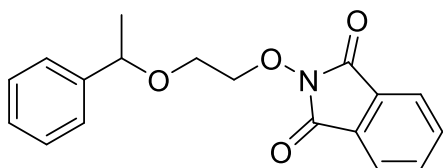
2-(2-(benzylloxi)etoxi)isoindolin-1,3-dione (10a): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



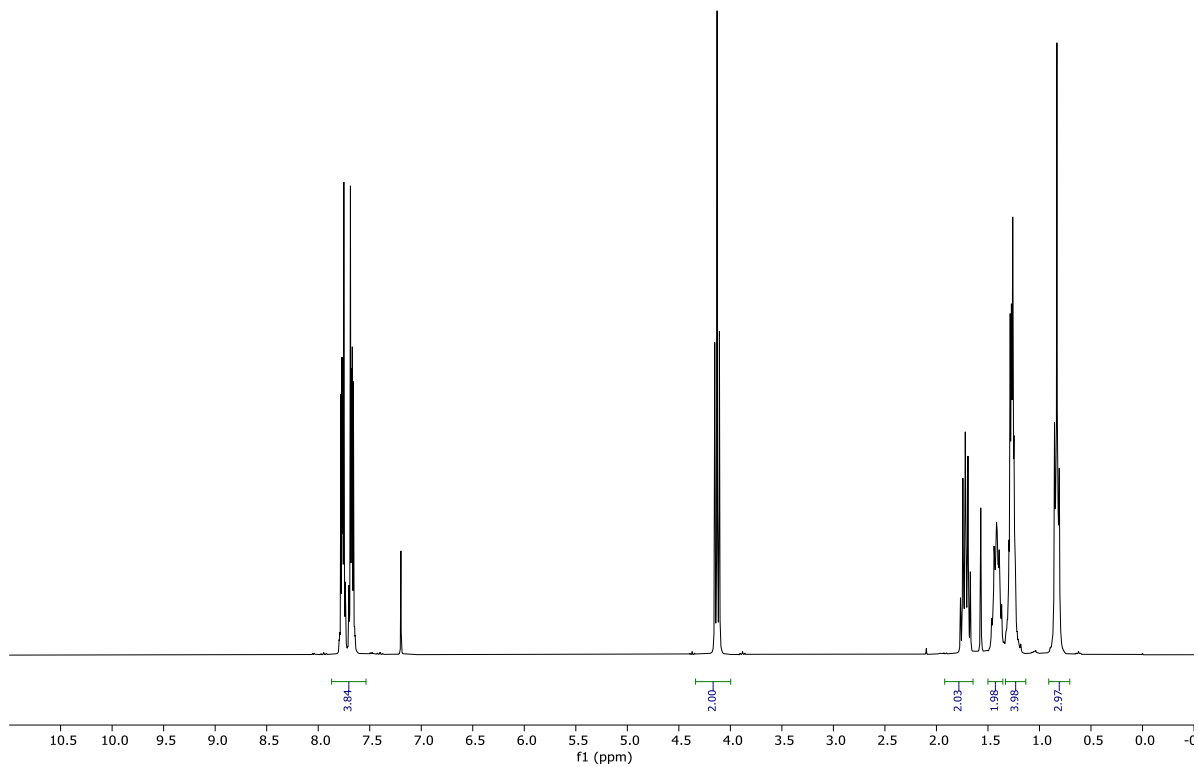
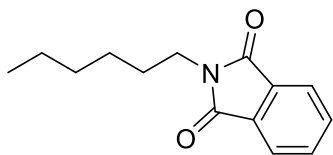
2-(1-phenylethoxy)ethan-1-ol (11f): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)



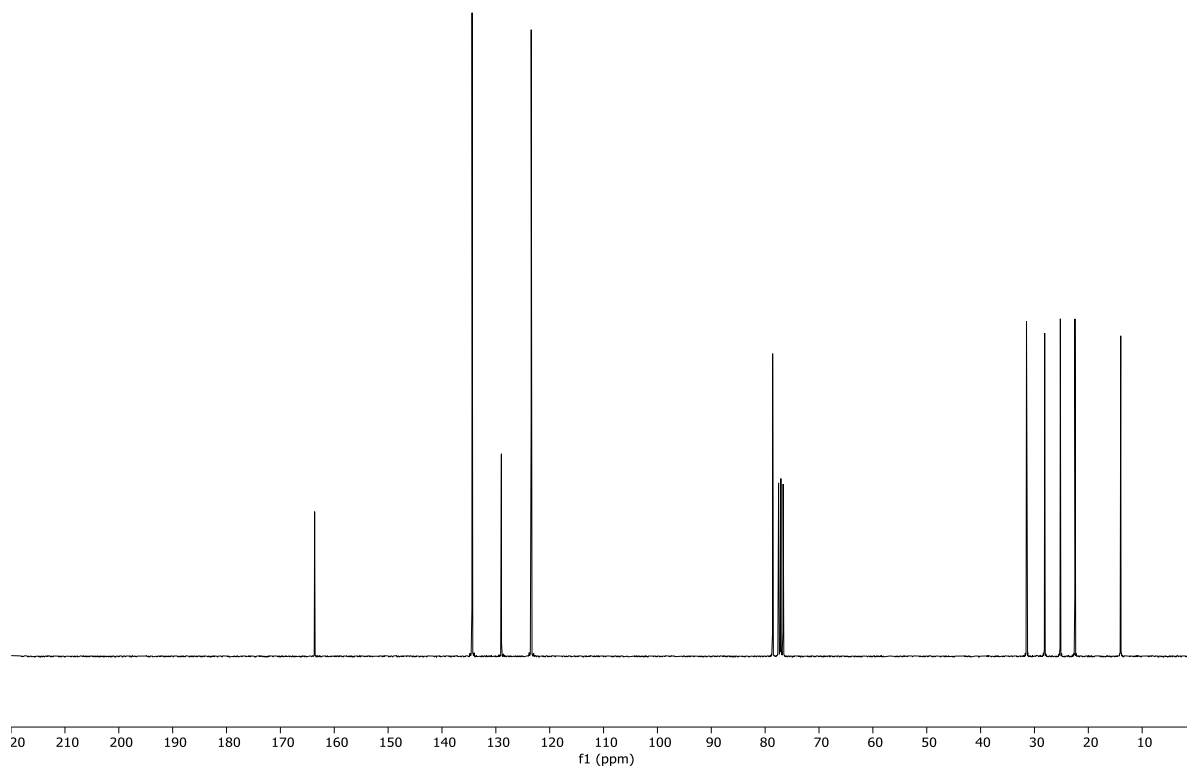
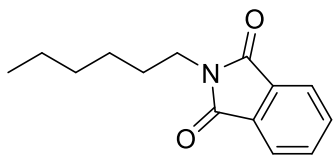
2-(1-phenylethoxy)ethan-1-ol (11f): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



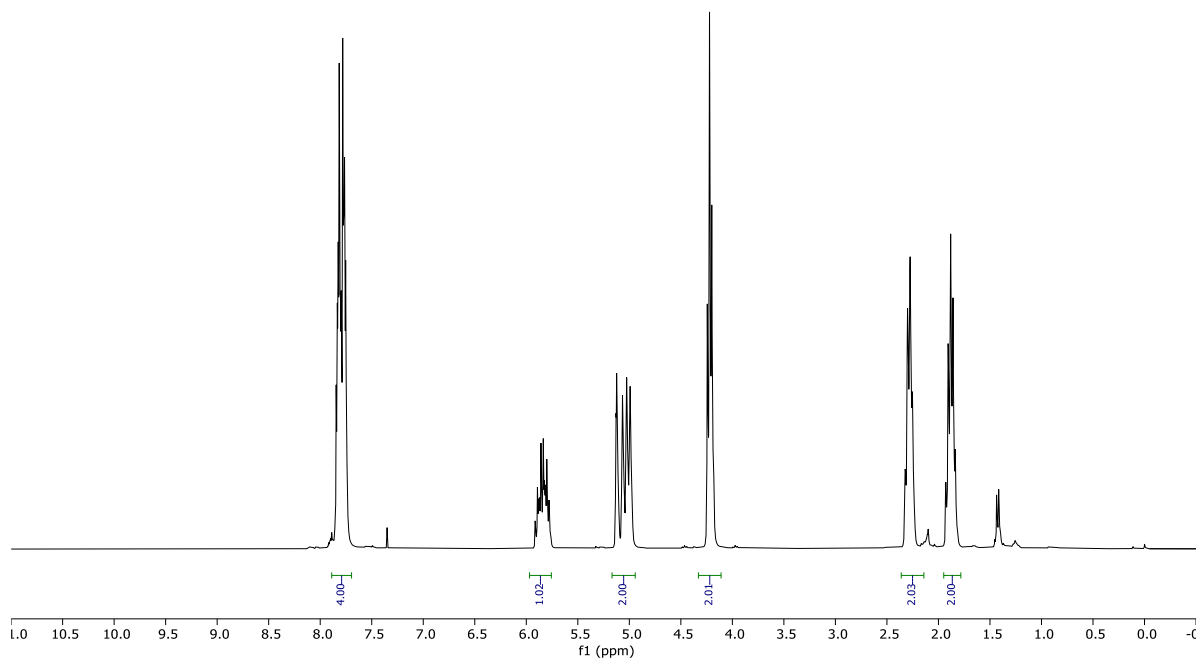
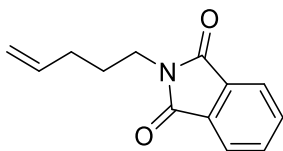
2-(2-(1-phenyletoxi)etoxy)isoindolin-1,3-dione (11a): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



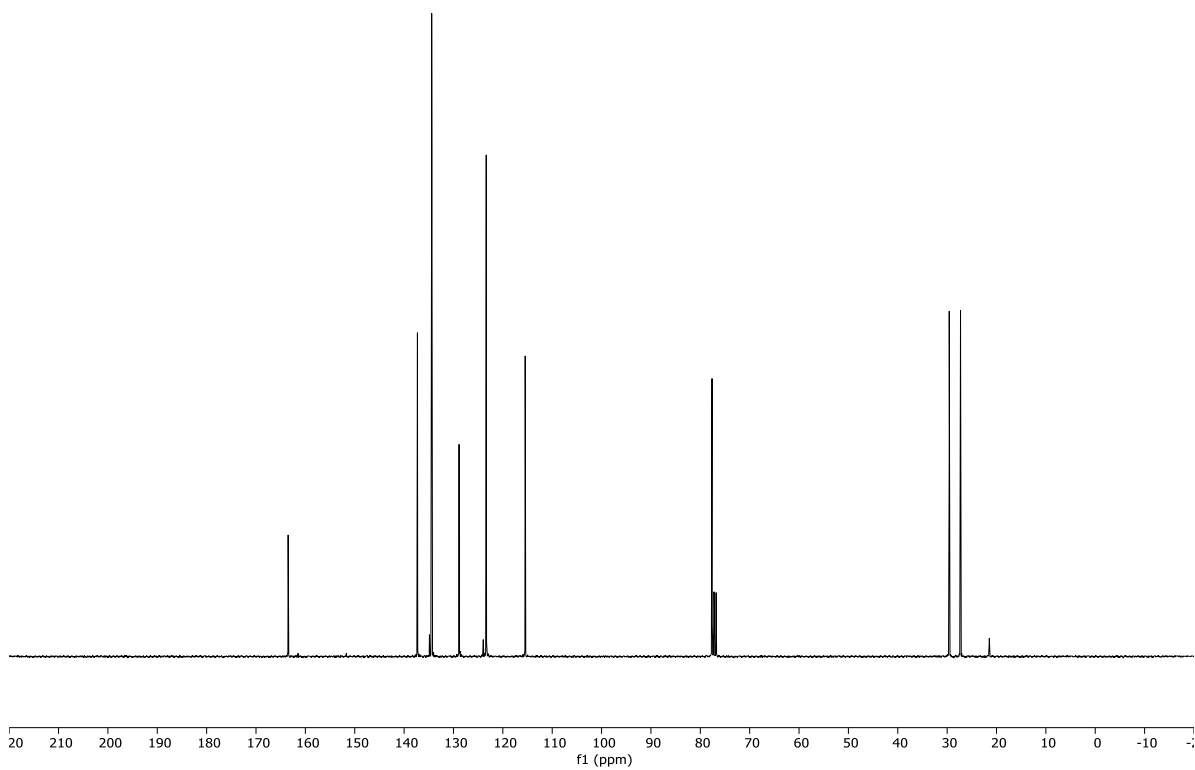
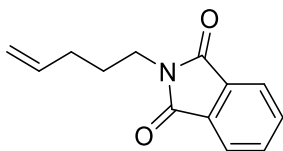
2-(hexyloxy)isoindolin-1,3-dione (12a): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



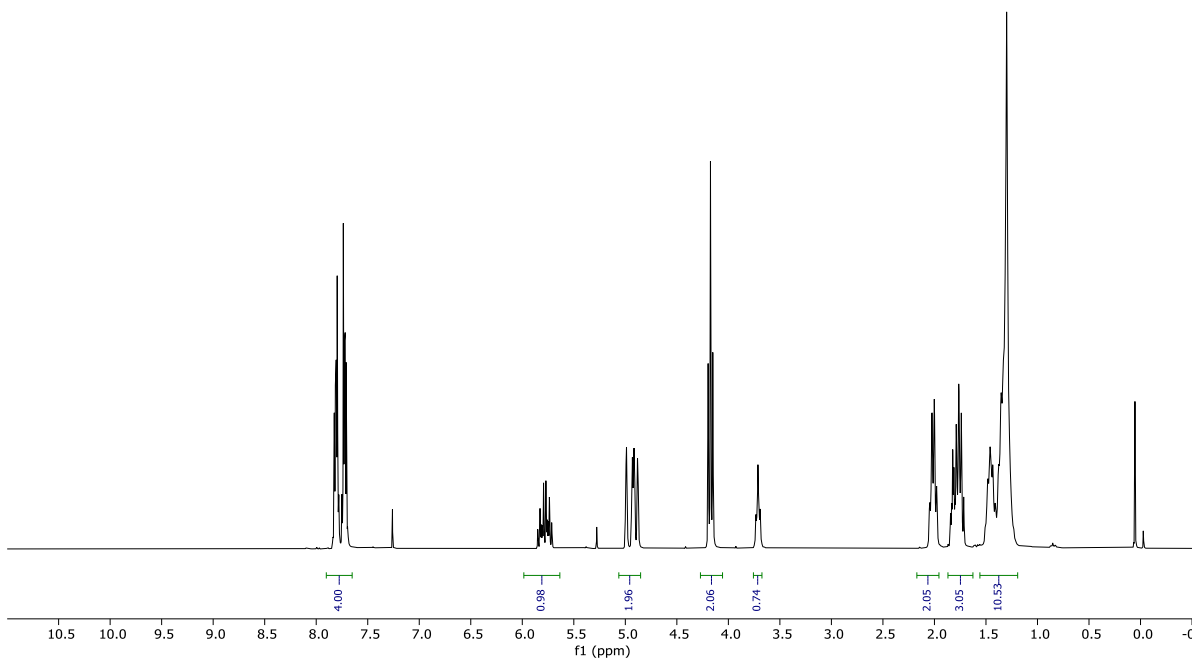
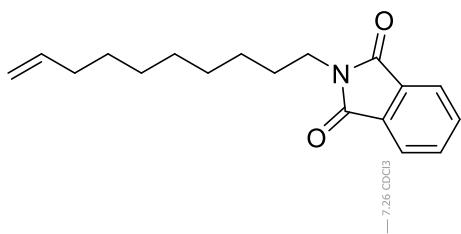
2-(hexyloxy)isoindolin-1,3-dione (12a): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



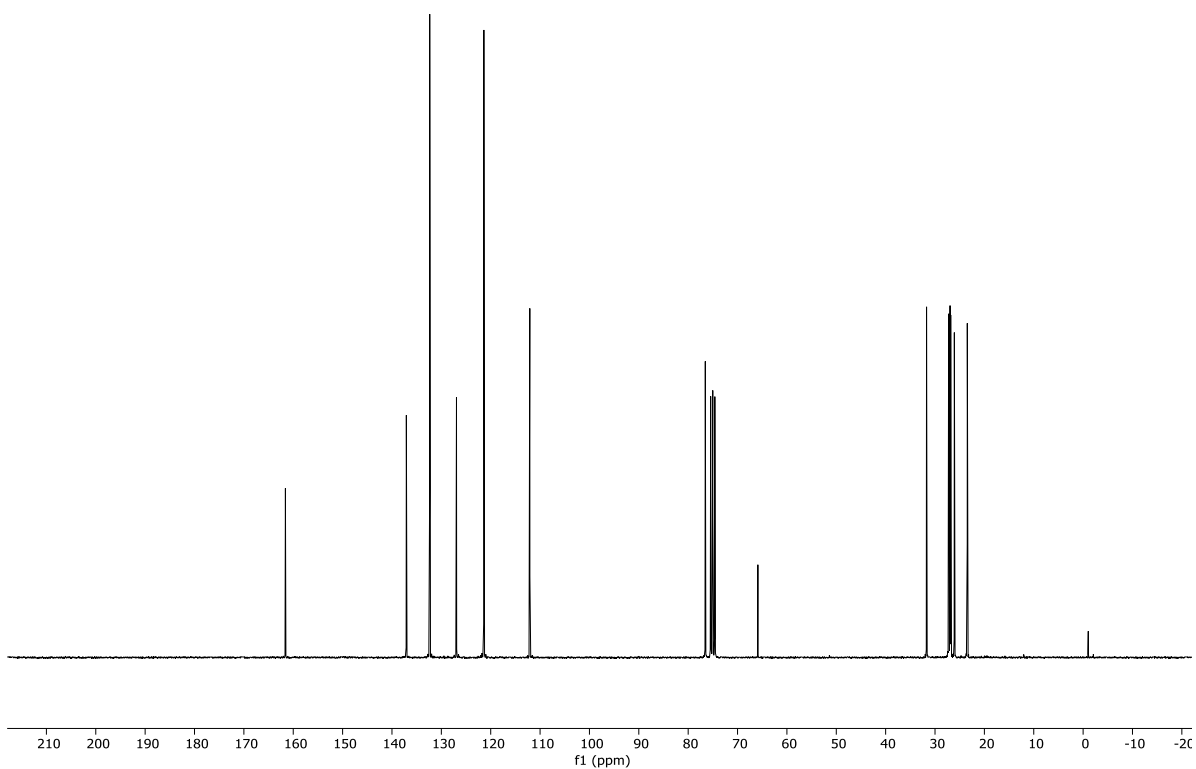
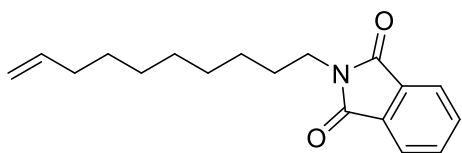
2-(pent-4-en-1-yl)isoindolin-1,3-dione (13a): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



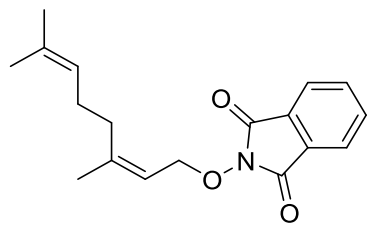
2-(pent-4-en-1-yl)isoindolin-1,3-dione (13a): ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)



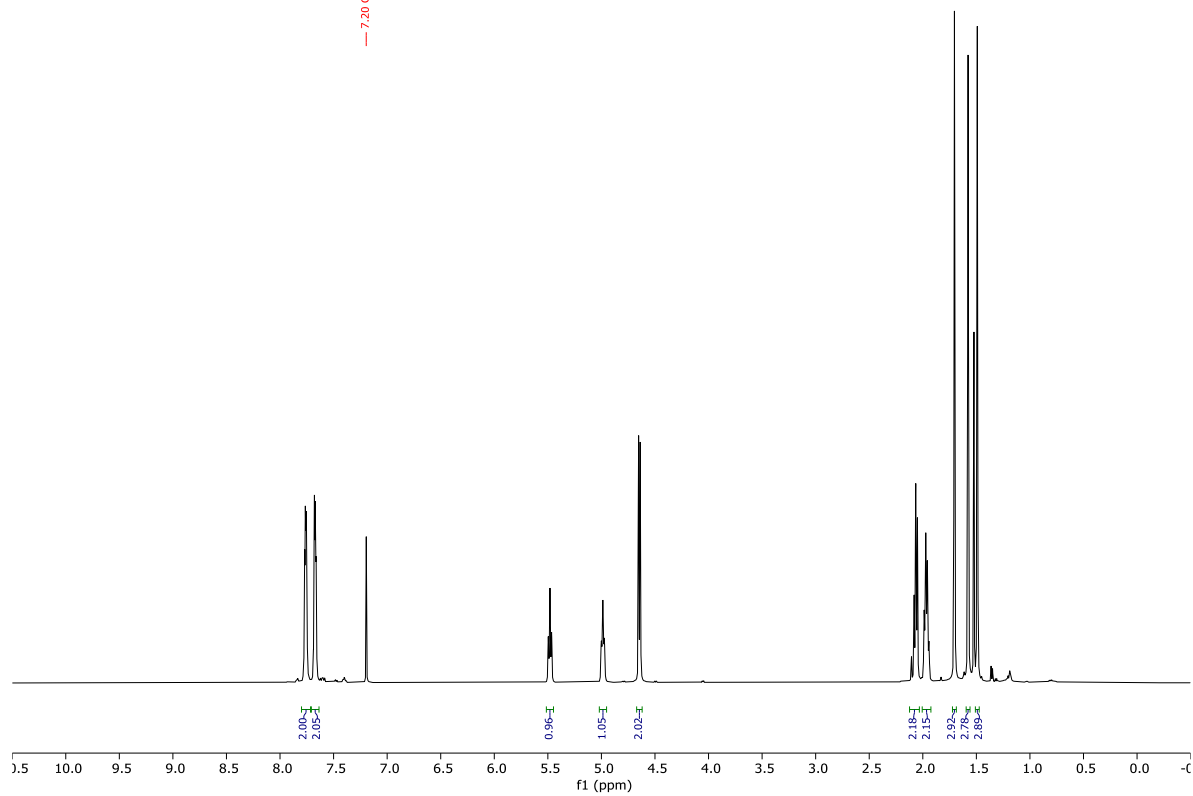
2-(dec-4-en-1-yl)isoindolin-1,3-dione (14a): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



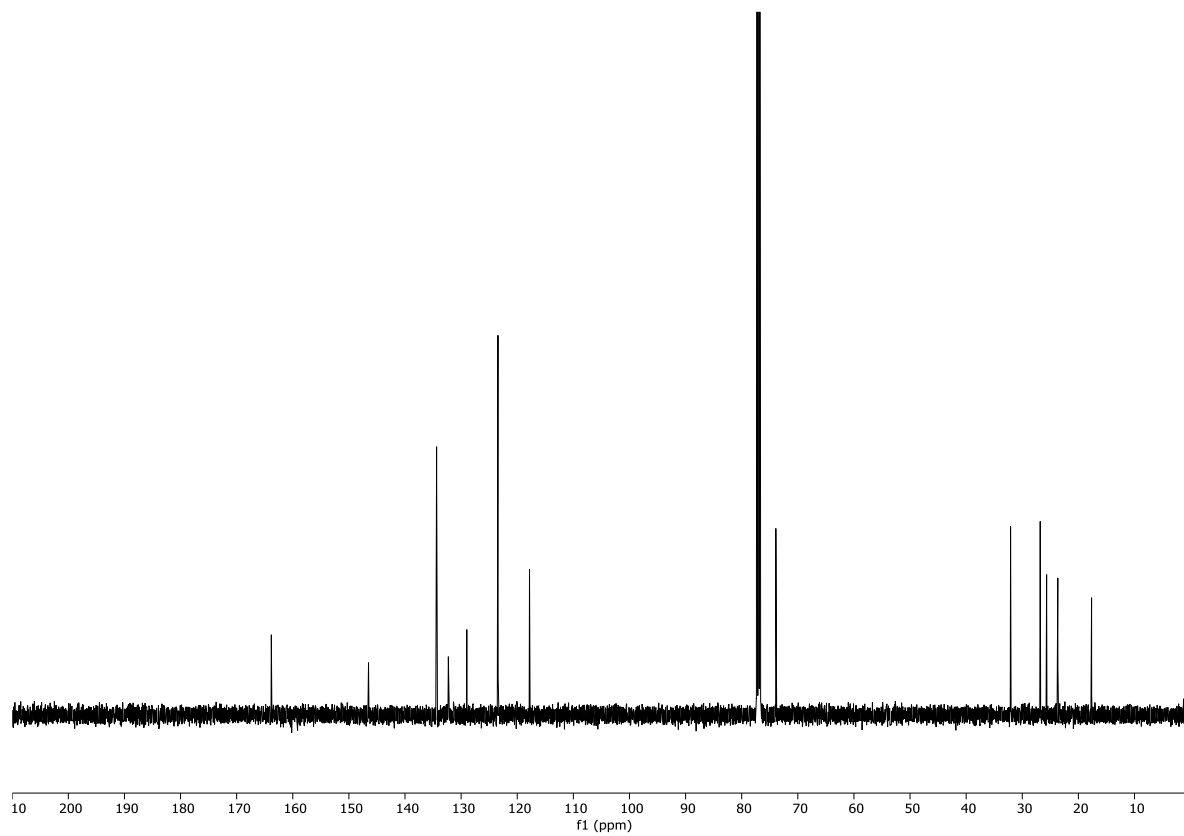
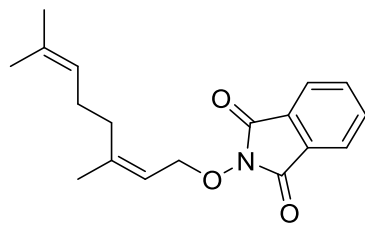
2-(dec-4-en-1-iloxi)isoindolin-1,3-diona (14a): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



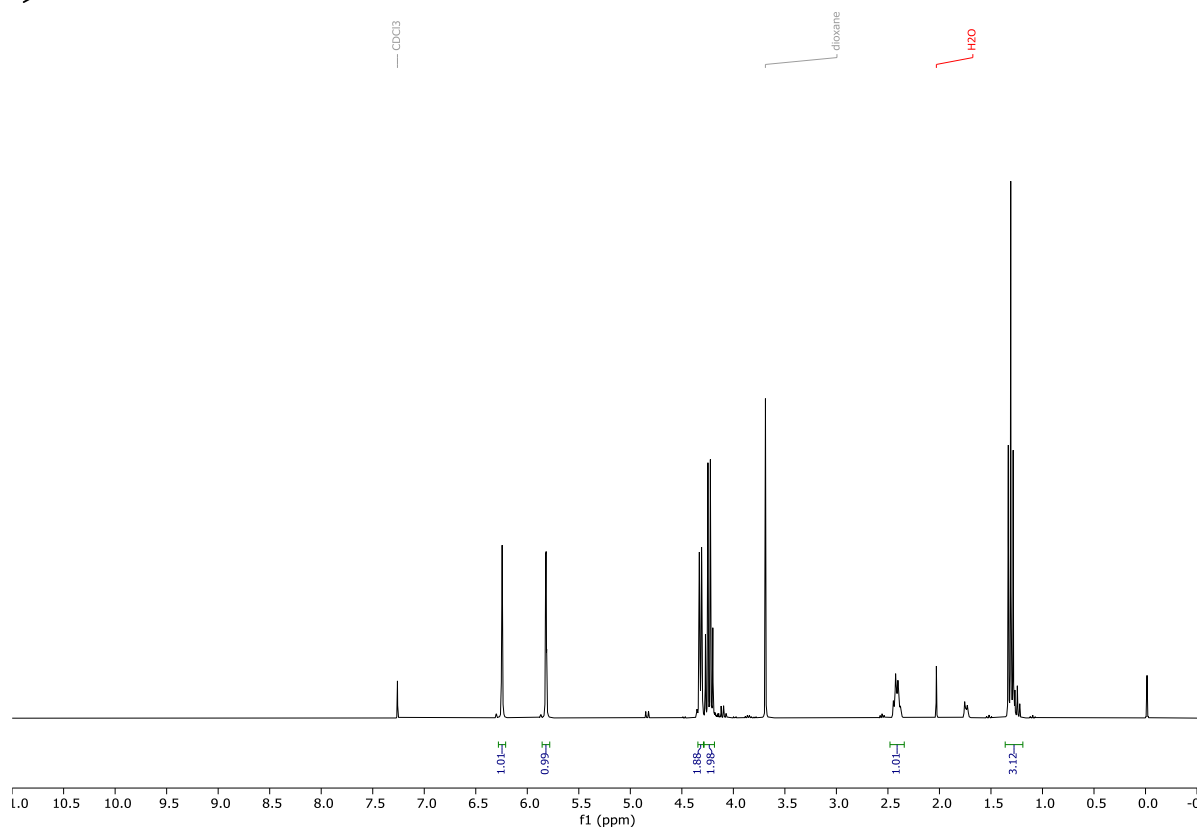
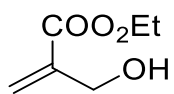
— 7.26 CDCl₃



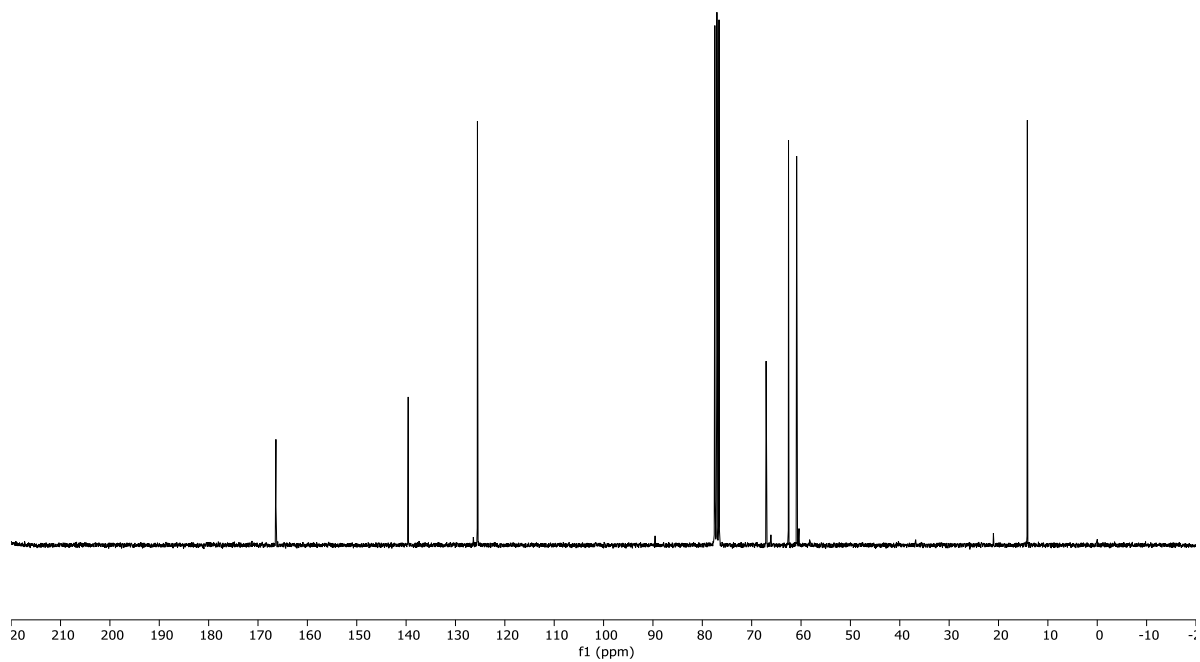
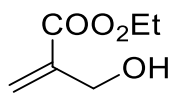
(Z)- 2-((3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)isoindolin-1,3-dione (15a): ¹H-RMN
(300 MHz, CDCl₃)



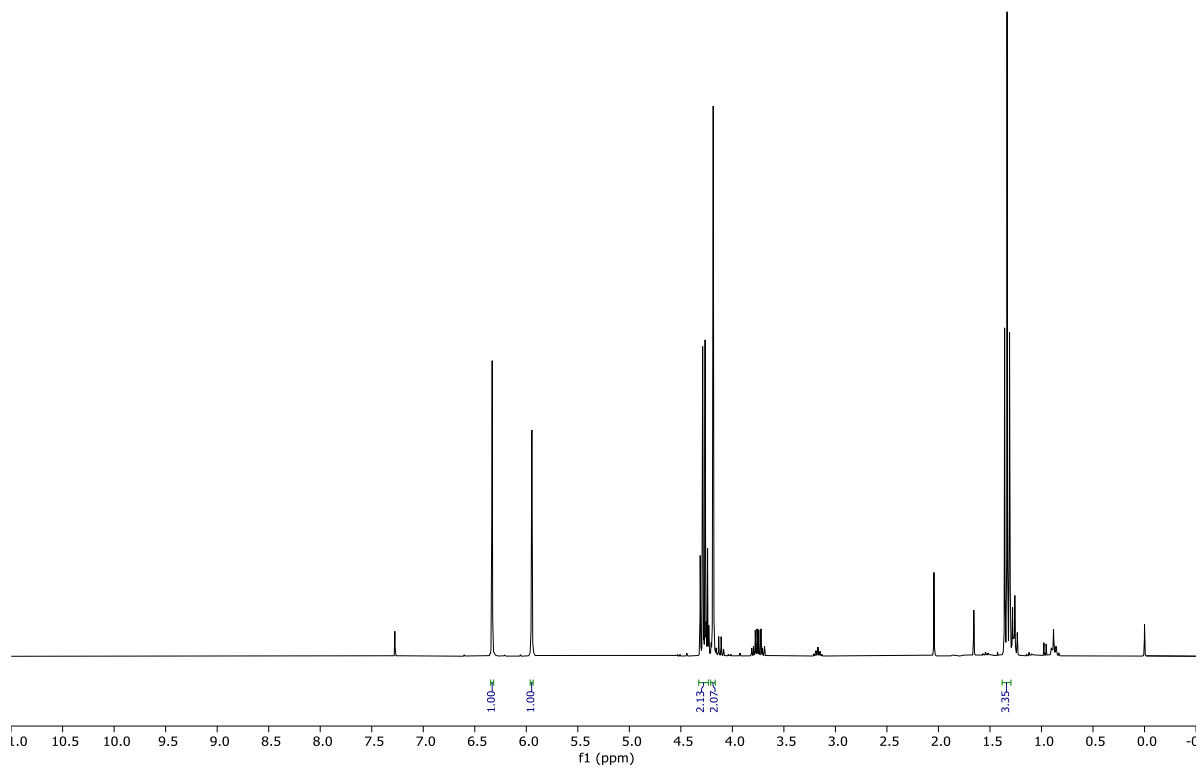
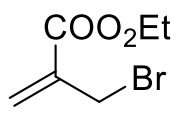
(Z)- 2-((3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)isoindolin-1,3-dione (15a):¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃)



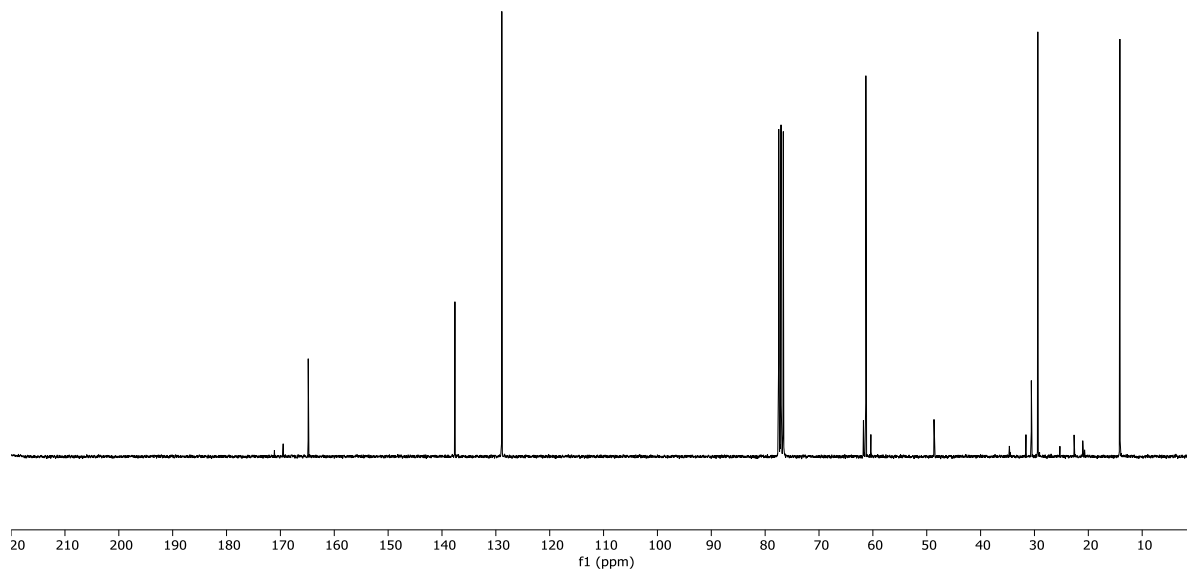
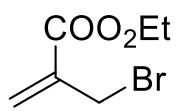
2-(Hidroximetil)acrilato de etilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



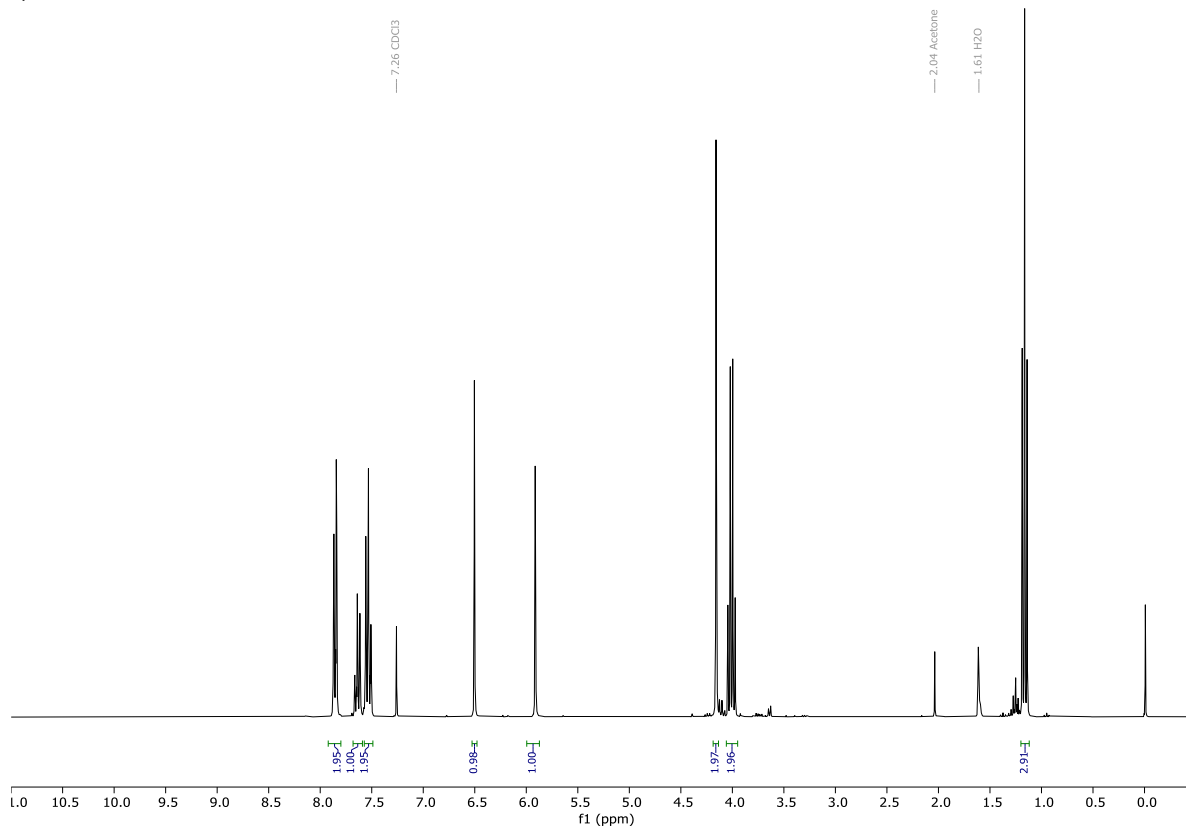
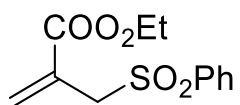
2-(Hidroximetil)acrilato de etilo: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



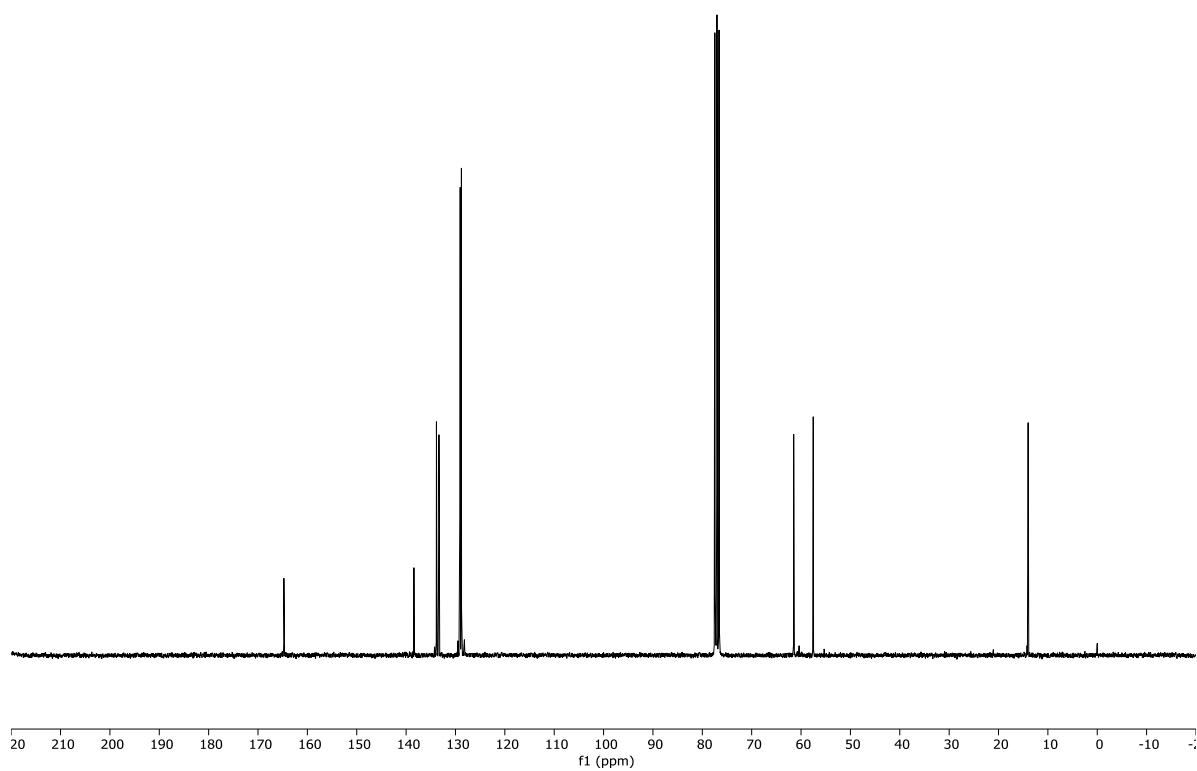
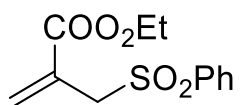
2-(bromometil)acrilato de etilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



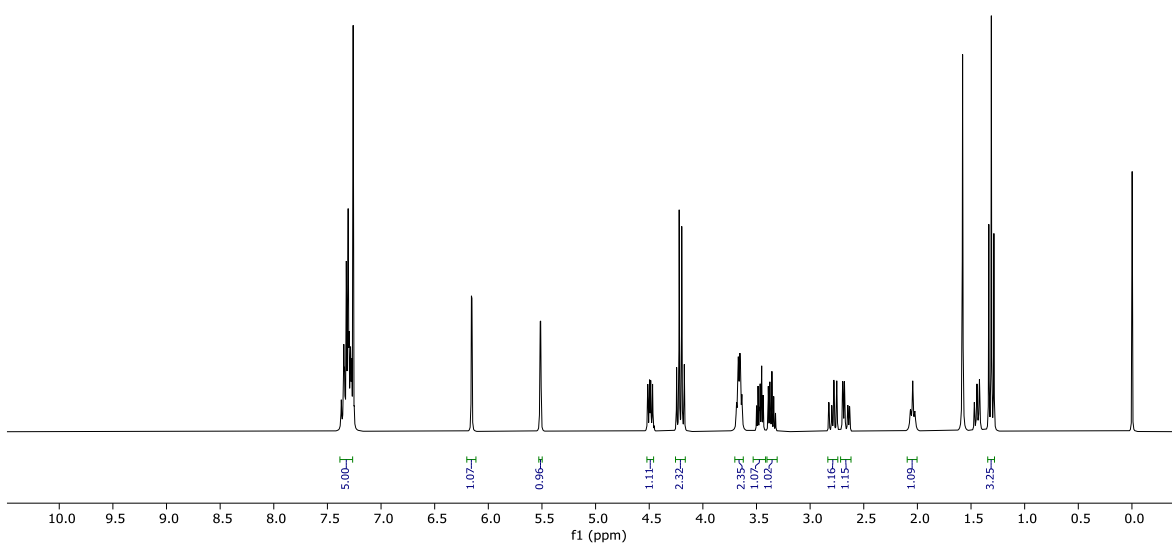
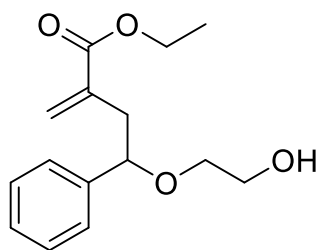
2-(bromometil)acrilato de etilo: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)



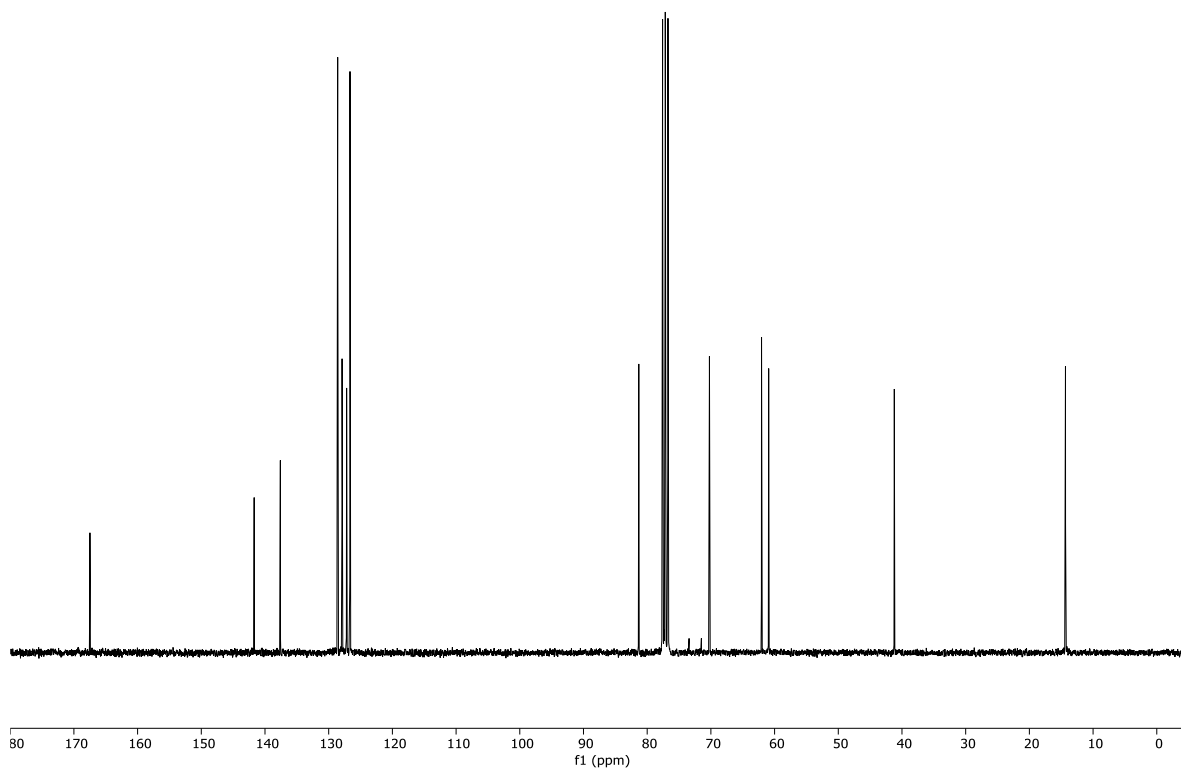
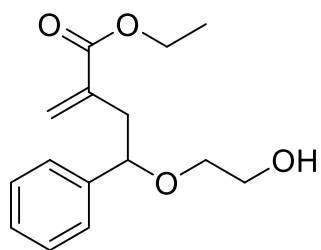
2-((fenilsulfonil)metil)acrilato de etilo (O1):¹³H-RMN (300 MHz, CDCl₃)



2-((fenilsulfonil)metil)acrilato de etilo (O1): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)

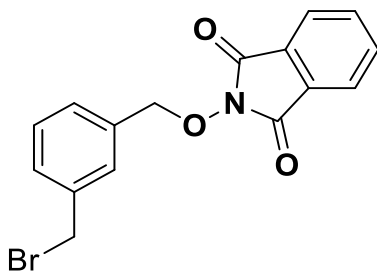


4-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metilen-4-fenilbutanoato de etilo (P1): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3)



4-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metil-4-fenilbutanoato de etilo (P1): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3)

8.2 ESPECTROS DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN

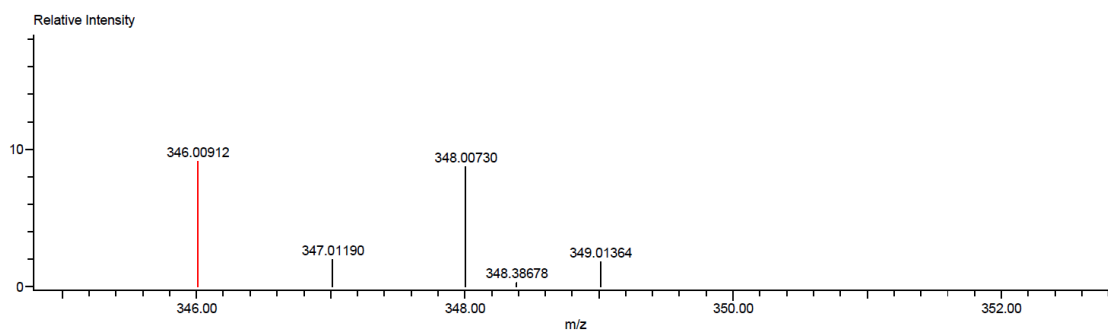


Data:66_STA-3773_DCN3A
 Sample Name:Dr Frontana Bernardo / Operador Carmen Garcia
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Acquired:5/16/2023 3:55:38 PM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal_PEG_600 nuevo
 Created:5/16/2023 4:12:56 PM
 Created by:AccuTOF

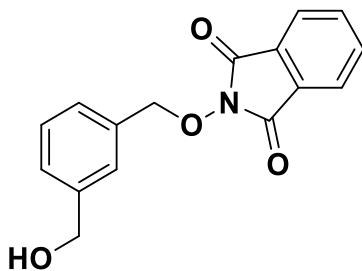
Charge number:1 Tolerance:5.00(mmu)
 Element:¹²C:1 .. 16, ¹H:1 .. 80, ⁷⁹Br:0 .. 1, ¹⁴N:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 5

Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
346.00912	33633.62	346.00788	1.24	3.58	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₃ ⁷⁹ Br ₁ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₃	10.5

2-((3-(bromometil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (3a).



Data:67_STA-3774_DCN5A

Sample Name:Dr Frontana Bernardo / Operador Carmen Garcia

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Acquired:5/12/2023 12:03:55 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:5/18/2023 11:24:33 AM

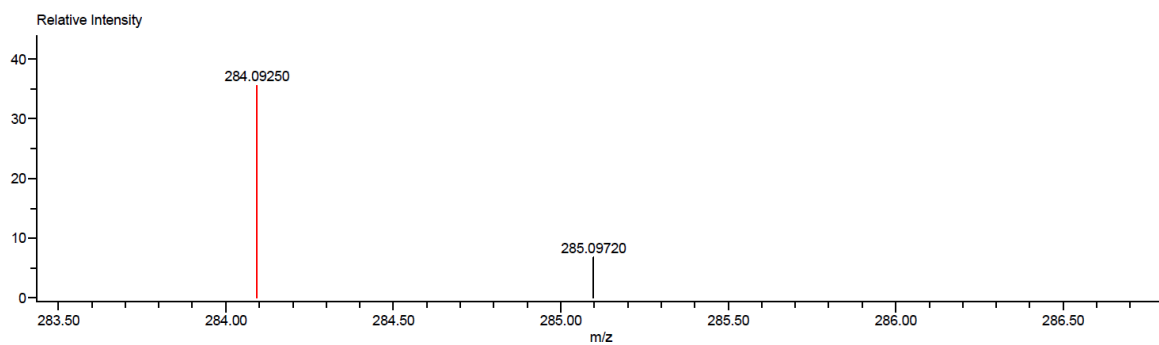
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:2.00(mmu)

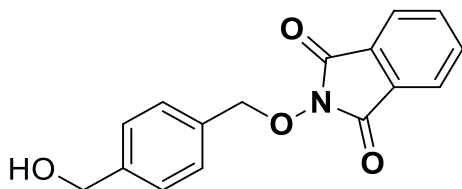
Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:1 .. 16, ¹H:0 .. 14, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 4



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
284.09250	45112.51	284.09228	0.21	0.75	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₄ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₄	10.5

2-((3-(hidroximetil)bensil)oksi)isoindolin-1,3-diona (5a).



Data:94_STA-3800 DCN6A

Sample Name:DR. Frontana Bernardo / Operador: Camen Garcia

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Acquired:6/13/2023 1:24:17 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Ca_PEG_600

Created:6/14/2023 3:52:30 PM

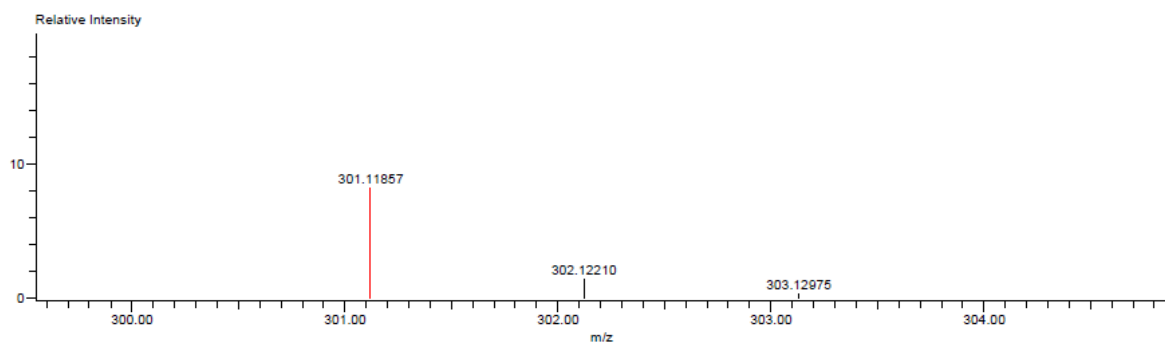
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:1.00(mmu)

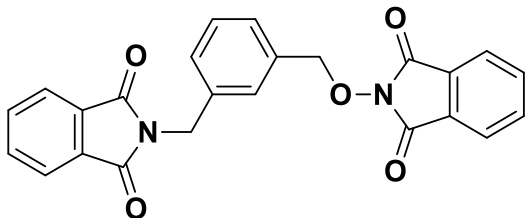
Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 20, ¹H:0 .. 30, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 5



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
301.11857	21197.60	301.11883	-0.26	-0.86	¹² C ₁₆ ¹ H ₁₇ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₄	9.5

2-((4-(hidroximetil)bencil)oxi)isoindolin-1,3-diona (6a).



Data:71_STA-3778_DC3C

Sample Name:Dr Frontana Bernardo / Operator Carmen Garcia

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Acquired:5/12/2023 12:10:59 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Ca_PEG_600

Created:5/18/2023 11:33:03 AM

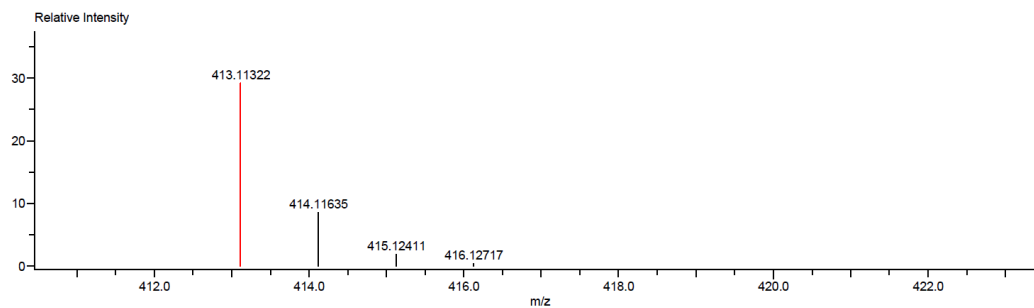
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:2.00(mmu)

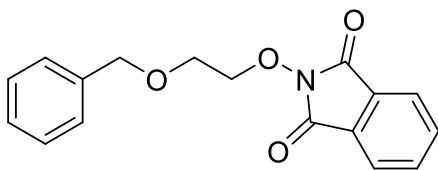
Unsaturation Number:-1.0 .. 60.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:1 .. 24, ¹H:0 .. 17, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 5



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
413.11322	659020.39	413.11375	-0.53	-1.28	¹² C ₂₄ ¹ H ₁₇ ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₅	17.5

2-((3-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)methyl)benzyl)oxy)isoindolin-1,3-dione (4c).



INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Data:214_STA-3936_DFC1

Sample Name:Dr Bernardo Frontana / Operador: Carmen Garcia

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Acquired:11/15/2023 1:22:26 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:11/17/2023 2:21:08 PM

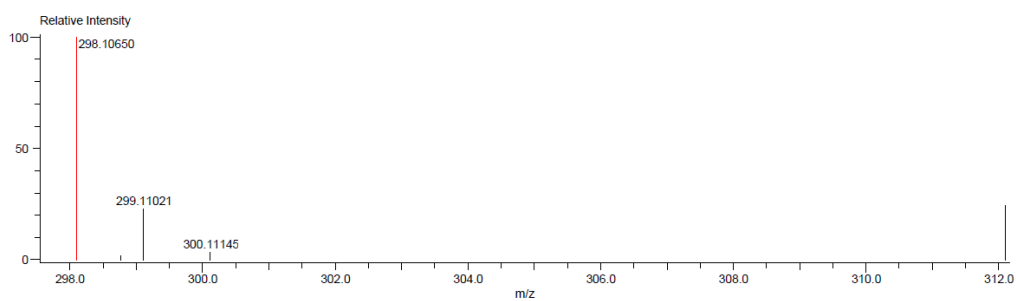
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

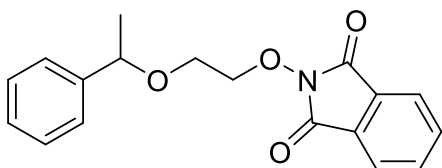
Unsaturation Number:-1.0 .. 70.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 20, ¹H:0 .. 30, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 4



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
298.10650	129381.41	298.10793	-1.43	-4.80	¹² C ₁₇ ¹ H ₁₆ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₄	10.5

2-(2-(benziloxy)ethoxy)isoindolin-1,3-dione (10a)



INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Data:212_STA-3934_DFC6

Sample Name:Dr Bernardo Frontana / Operador: Carmen Garcia

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area],Correct Base[],Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Acquired:11/15/2023 1:19:49 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:11/17/2023 2:26:41 PM

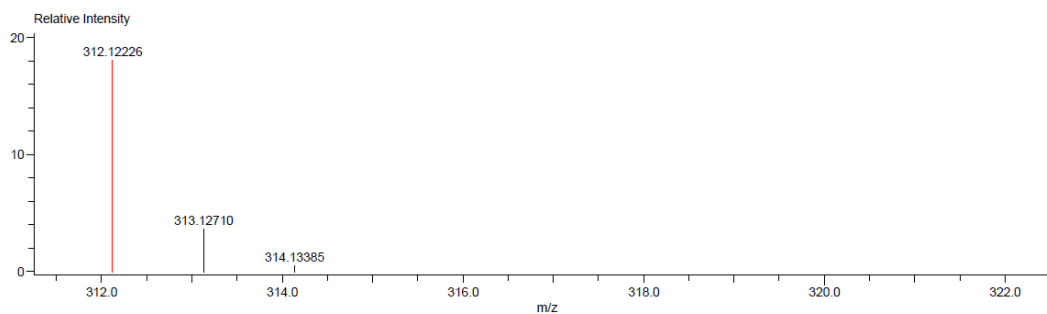
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

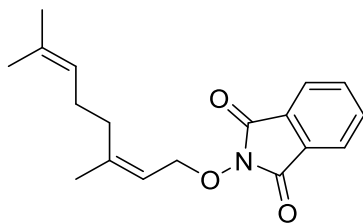
Unsaturation Number:-1.0 .. 70.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 20, ¹H:0 .. 30, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 4



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
312.12226	274735.99	312.12358	-1.32	-4.23	¹² C ₁₈ ¹ H ₁₈ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₄	10.5

2-(2-(1-phenylethoxy)ethoxy)isoindolin-1,3-dione (11a).



INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Data:216_STA-3938_DFC4

Sample Name:Dr Bernardo Frontana / Operador: Carmen Garcia

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Acquired:11/15/2023 1:24:58 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_PEG_600

Created:11/17/2023 2:29:53 PM

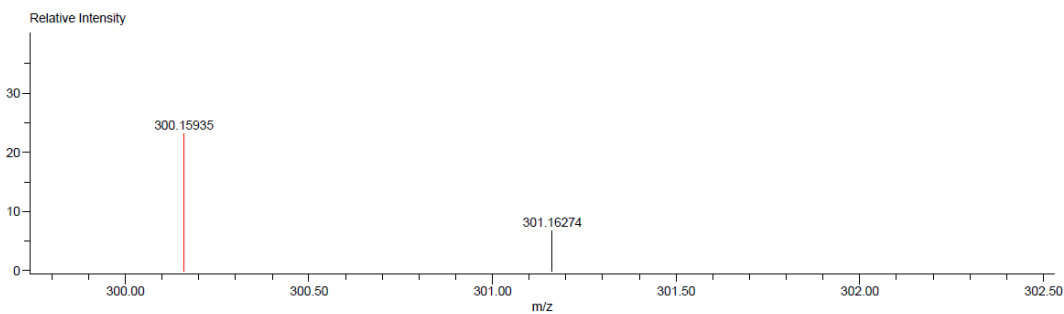
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:5.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

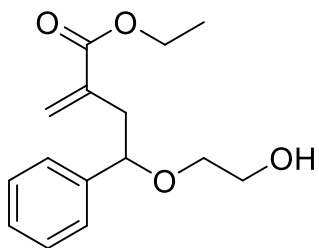
Unsaturation Number:-1.0 .. 70.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 20, ¹H:0 .. 30, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 4



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
300.15935	18831.65	300.15997	-0.62	-2.07	¹² C ₁₈ ¹ H ₂₂ ¹⁴ N ₁ ¹⁶ O ₃	8.5

(Z)- 2-((3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-iloxi)isoindolin-1,3-diona (15a).



INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Data: 15_STA-3972_Goal-1308

Sample Name: Dr Frontana / Operador : Carmen Garcia

Description:

Ionization Mode: ESI+

History: Determine m/z [Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

Acquired: 2/23/2024 2:11:23 PM

Operator: AccuTOF

Mass Calibration data: Cal_PEG_600

Created: 2/26/2024 11:47:20 AM

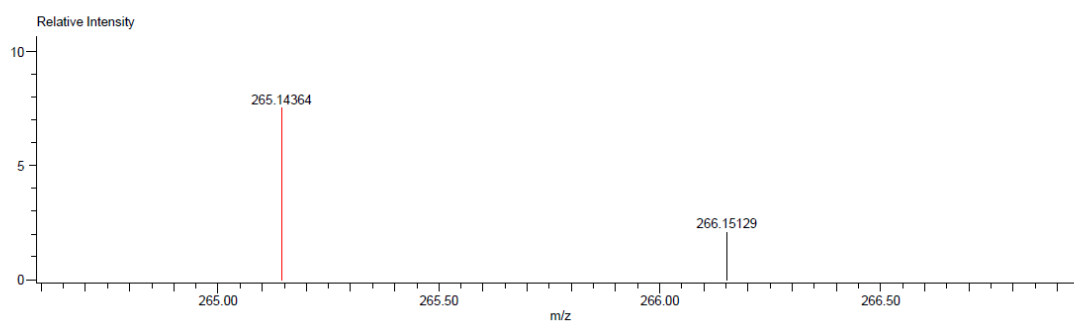
Created by: AccuTOF

Charge number: 1

Tolerance: 2.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

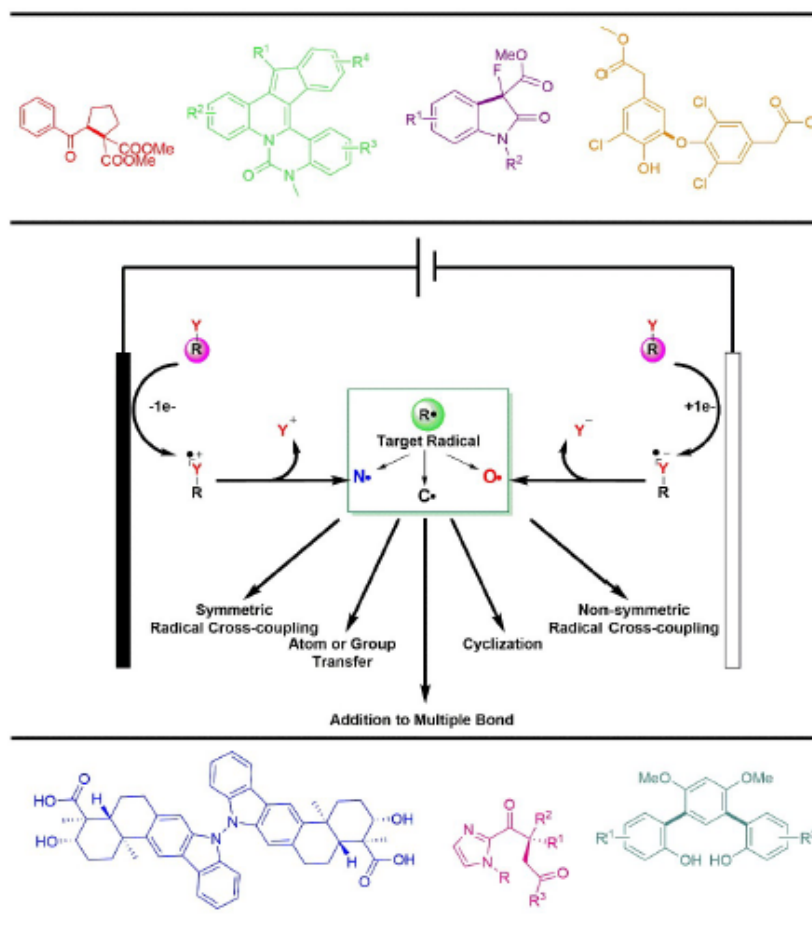
Unsaturation Number: -1.0 .. 20.0 (Fraction:Both)

Element: ¹²C: 0 .. 20, ¹H: 0 .. 60, ¹⁶O: 0 .. 4



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
265.14364	707.87	265.14398	-0.34	-1.28	¹² C ₁₅ ¹ H ₂₁ ¹⁶ O ₄	5.5

4-(2-Hidroxi-etoxi)-2-metilen-4-fenilbutanoato de etilo (P1)

Electrochemical Generation and use in
Organic Synthesis of *C*-, *O*-, and *N*-
Centered RadicalsDiego Francisco Chicas-Baños^[a] and Bernardo A. Frontana-Uribe^[a,b]*Devoted to the memory of Professors Jun-ichi Yoshida and Dennis Peters, both a source of inspiration in my early days as synthetic organic electrochemist*



**Bernardo Antonio
Frontana-Urbe**

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMéx-UNAM
Km 14.5 Carretera Toluca-Itzlahuaca,
Toluca, 50200, Edo. México, México.
Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 04510, México.

bafrontu@unam.mx



Diego Francisco Chicas Baños



José Manuel Ramos Villaseñor

ELECTROSÍNTESIS ORGÁNICA

UNIENDO LA ELECTROQUÍMICA CON LA SÍNTESIS ORGÁNICA

INTRODUCCIÓN

El ritmo de vida actual, con la cantidad de pobladores en el planeta, solo ha sido posible con el uso de la química en todos los ámbitos que nos rodean.

Particularmente, la síntesis de compuestos orgánicos ha sido fundamental para establecer las condiciones favorables para la humanidad, en aspectos como el desarrollo de medicamentos y vacunas, agroquímicos y aditivos que aseguren una producción alimentaria adecuada, productos cosméticos y de cuidado personal, textiles, polímeros, así como muchos otros productos y tecnologías. Sin embargo, los métodos de producción de los recursos anteriores tienen como consecuencia la generación de desperdicios y contaminantes, alto consumo de recursos no renovables y energía, generando así una crisis ambiental, por lo que es urgente establecer nuevos procesos industriales para su producción. En ese sentido, los químicos tienen la responsabilidad de crear alternativas de síntesis de compuestos amigables con el medio ambiente, que permitan mantener la producción de compuestos útiles y necesarios, pero de una manera sostenible a largo plazo.

En las últimas décadas, los químicos sintéticos, han desarrollado protocolos para la obtención de moléculas orgánicas, resolviendo retos en la conversión de grupos funcionales, tomando en cuenta la estereoquímica, selectividad y otros aspectos que hacen más desafiante su obtención, por ello se han desarrollado nuevas metodologías o adaptado las existentes a conceptos de química verde, sustentabilidad y sostenibilidad.¹

En este espacio se abordará una de las técnicas emblemáticas de ese esfuerzo: la *electrosíntesis orgánica*, que nace al fusionar los conceptos de la electroquímica y la síntesis orgánica.² La principal ventaja de la electrosíntesis orgánica es que hace uso del reactivo más sencillo en química: el electrón, esto permite sustituir agentes oxidantes o reductores, generalmente peligrosos, tóxicos o contaminantes en reacciones Redox.³ Esta técnica se basa en transferencia de electrones entre una molécula orgánica en disolución y un electrodo, generando un intermedio más reactivo (radical-ión, radicales libres o iones) que la molécula original, lo que desencadena la reacción deseada (Esquema 1).

La utilización de la electricidad para transformar moléculas orgánicas se remonta al año 1849,⁴ cuando el científico alemán Hermann Kolbe (1818-1884) estudió a detalle una reacción brevemente descrita por Michael Faraday donde al aplicar corriente a una disolución ácido carboxílico en medio básico, se obtenían los productos de dimerización descarboxilativa (Esquema 2).

La *electrólisis de Kolbe* también es reconocida como la primera reacción de electrosíntesis orgánica y de las primeras llevadas a cabo por radicales libres. Más de 170 años han pasado desde entonces (para leer sobre la historia de esta técnica consultar referencia 5) y a pesar del crecimiento exponencial de la tecnología eléctrica electrónica en las décadas recientes, el uso de la electroquímica no había sido tomado en serio como alternativa en los laboratorios de síntesis orgánica e industria. A raíz de la magnitud del problema de contaminación ambiental y necesidad de limitar los desechos químicos, se ha provocado el resurgimiento de esta técnica incluyendo en la construcción de moléculas complejas.⁶



Contents lists available at ScienceDirect

Heliyon

journal homepage: www.cell.com/heliyon

Access to carbonyl compounds *via* the electroreduction of *N*-benzyloxyphthalimides: Mechanism confirmation and preparative applications

Diego Francisco Chicas-Baños^{a,b,*}, Mariely López-Rivas^c, Felipe J. González-Bravo^d, Fernando Sartillo-Piscil^e, Bernardo Antonio Frontana-Uribe^{b,c,**}

^a Universidad de El Salvador (UES), Facultad de Ciencias Naturales y Matemática, Escuela de Química, Final 25 Av. Nte, 1101, San Salvador, El Salvador

^b Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química, Ciudad Universitaria, Mexico City, 04510, Mexico

^c Centro Conjunto Química Sustentable UAEMéx-UNAM, Km 14.5 Carretera Toluca-Ixtlahuaca, Toluca, 50200, Estado de México, Mexico

^d Departamento de Química, Centro de Investigación y Estudios Avanzados, Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, 07360, Mexico City, Mexico

^e Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570, Puebla, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Organic electrocatalysis
Electrochemical catalysis
Aldehyde synthesis
Cyclic voltammetry simulations

ABSTRACT

A method to access carbonyl compounds using reductive conditions was evaluated *via* electrochemical reduction of their corresponding *N*-benzyloxyphthalimide derivatives (NBOPIs). The mechanism of this originally reported electrochemical reaction was proposed based on DFT calculation and is experimentally confirmed herein, contrasting simulated and experimental cyclic voltammetry data. The reaction scope studied in a preparative scale and using redox sensitive functional groups showed good selectivity and tolerance toward oxidation under the reaction conditions with a moderate to good yield (50–71%). Nevertheless, some restrictions with reducible functional groups, like benzyl-brominated and nitro-aromatic derivatives, were observed. The present approach can be considered a self-sustainable electrochemical catalysis for the synthesis of aromatic carbonylic compounds passing through anion radical intermediates produced by a cathodic reaction.

1. Introduction

Although a large variety of efficient approaches exist for transforming benzyl alcohols to their corresponding carbonyl derivatives, only a few follow the green chemistry principles [1–5]. Accordingly, chemists are always looking for suitable mild reaction conditions that could be selectively applied on substrates that contain further oxidizable moieties, avoiding protecting groups. In this way, the synthetic route design should avoid protection-deprotection protocols.

Due to the intrinsic properties of the heterogeneous electron transfer reactions, one of the basics of electrochemical synthesis, it is an excellent choice for developing environmentally friendly oxidation and reduction reactions according to the green chemistry spirit

* Corresponding author Universidad de El Salvador (UES), Facultad de Ciencias Naturales y Matemática, Escuela de Química, Final 25 Av. Nte, 1101, San Salvador, El Salvador

** Corresponding author Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química, Ciudad Universitaria, Mexico City, 04510, Mexico
E-mail addresses: diego.chicas@ues.edu.sv (D.F. Chicas-Baños), bafrontu@unam.mx (B.A. Frontana-Uribe).

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23808>

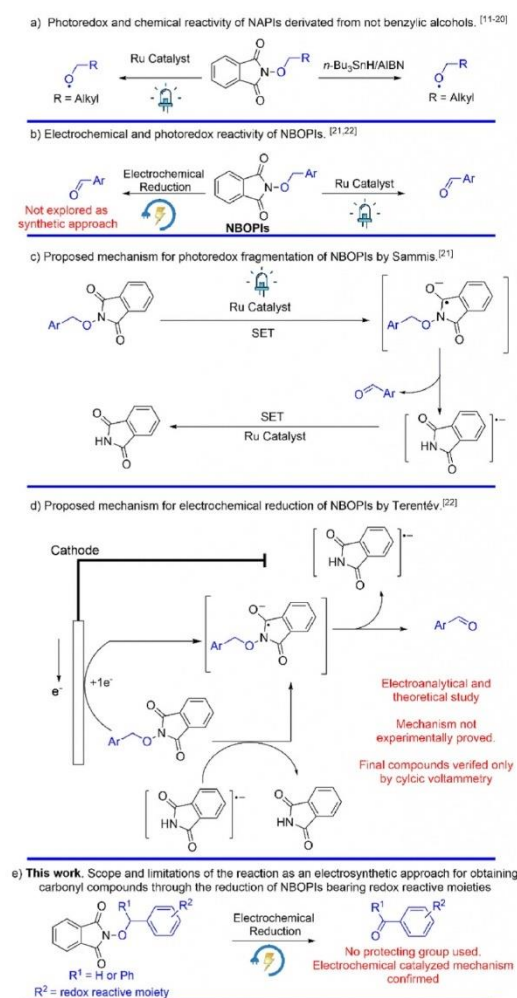
Received 7 August 2023; Received in revised form 10 December 2023; Accepted 13 December 2023

Available online 21 December 2023

2405-8440/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[6]. Electrogeneration of reactive intermediates, like radical ions and free radicals, provides widespread opportunities for designing new organic reactions [7–10].

Since Kim's publication regarding the generation of *O*- and *C*-centered radicals from *N*-alkoxyphthalimides (NAPIs) using organotin reagents (Scheme 1a) [11], various remarkable synthetic strategies have been reported. For example, Sammis published the versatility of the alkoxy radicals in the intramolecular radical addition to olefins [12–15]. Additionally, other groups have reported the use of alkoxy radicals photochemically produced in either the total synthesis of natural products or the synthesis of relevant *O*-heterocyclic compounds [16–20]. Nevertheless, the reactivity of *N*-benzyloxyphthalimides (NBOPis) is quite different. Sammis and coworkers studied the behavior of this family of substrates through a photoredox reaction (Scheme 1b) [21], finding that the fragmentation of the NBOPi radical anion to carbonyl compounds is a highly favorable process. To rationalize this observation, a concerted intramolecular fragmentation process (Scheme 1c) was proposed. Likewise, the electrochemical behavior of NBOPis at only the electroanalytical level was reported by Terent'ev and coworkers (Scheme 1b), describing similar reactivity to the photochemical reaction [22]. The final carbonyl products were identified using cyclic voltammetry (CV) without any other information because the objective of the authors was not a synthetic approach. Therefore, neither preparative reaction was attempted nor isolated yields of the aldehydes obtained were reported [22]. Based on DFT calculations, the latter authors proposed a mechanism that until now has not been experimentally validated. Due to the role of phthalimide in the reaction, the authors described this reaction as a “self-sustaining catalysis” ($n < 1$ e, Scheme 1d).



Scheme 1. Reactivity of NAPIs and NBOPis, chemically, photoredox catalyzed, and electrochemically induced.

Encouraged by these exciting findings and motivated by the synthetic potential and the electro-organic applications of this reaction, the development of a synthetic methodology that enables the access to carbonyl compounds containing other redox reactive moieties, *via* the electroreduction of the corresponding NBOPIs derivatives (Scheme 1e), was envisioned. In addition, cyclic voltammetry simulations of the proposed mechanism and its comparison with the experimental CV behavior were used to revise and validate the originally proposed reaction mechanism reported [22], which can be simplified as an EC₁C₂ mechanism (Scheme 2) [23].

2. Experimental

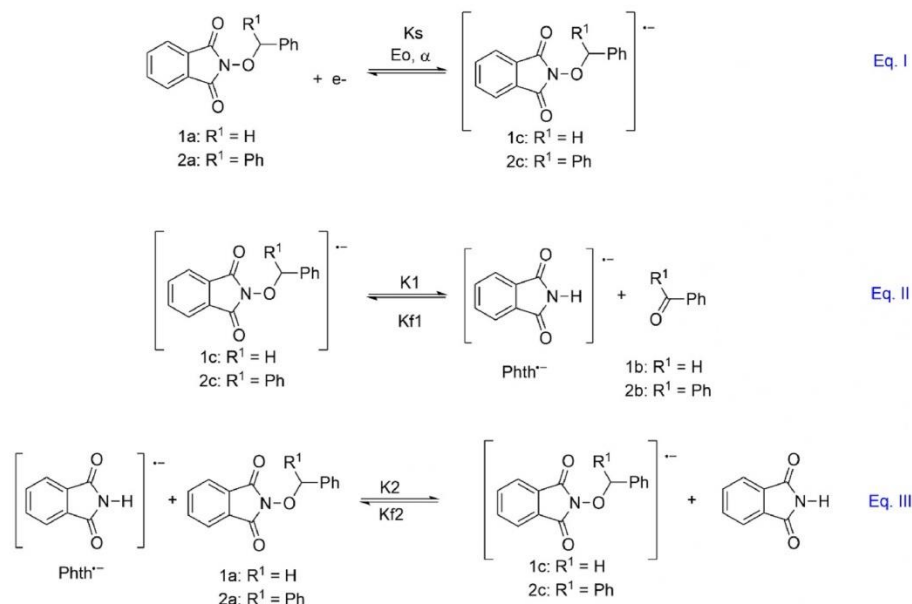
2.1. General considerations

Commercially purchased reagents were used as starting materials without any additional purification steps. The supporting electrolyte salts were dried in the oven for at least one night before use. Anhydrous-grade solvents were used for both Mitsunobu reactions, preparative electrolysis, and cyclic voltammetry experiments. For purification by column chromatography (CC), silica gel (70–230 mesh) and technical grade solvents but previously distilled were used. TLC analysis was carried out using Merck TLC Silica gel 80 F254 aluminum sheets.

2.2. Synthesis of NBOPIs

The following methods for NBOPIs' synthesis were adapted from previous reports [24–27]:

Method A: In a 35-mL vial for Discover SP microwave reactor, 3.3 mmol of DIAD or DEAD were dissolved in 10 mL of anhydrous tetrahydrofuran (THF), and 3.3 mmol of triphenylphosphine (TPP) were added under continuous agitation in an ice-bath. Then, 3.0 mmol of *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) and 3.0 mmol of the corresponding benzylic alcohol were dissolved in 10.0 mL of THF and added to the microwave reactor to immediately carry out the microwave program for the synthesis. The solvent was removed from the reaction crude using rotary evaporation, and the residue was supported on silica gel to be separated using flash column chromatography with a mixture of *n*-hexane and ethyl acetate as eluent. Method B: In a 100-mL round bottom flask, 3.3 mmol of DIAD or DEAD were dissolved in 10 mL of anhydrous tetrahydrofuran (THF), and 3.3 mmol of triphenylphosphine (TPP) were added under continuous agitation in an ice-bath. Then, 3.0 mmol of (NHPI) and 3.0 mmol of the corresponding benzyl alcohol were dissolved in 10.0 mL of THF and added to the microwave reactor to continue agitation until the reaction was finished (usually 30–60 min). The solvent was removed using rotary evaporation and the residue was supported on silica gel to be separated using flash column chromatography with a mixture of *n*-hexane and ethyl acetate as eluent. Method C: In a 100 mL round bottom flask, 3.0 mmol of NHPI and the corresponding benzyl bromide (3 mmol) were dissolved in 20 mL of DMF. Using a dropping funnel, 3.0 mmol of DBU dissolved in 5 mL of DMF were added, drop by drop, to the flask and sonicated for 3–5 h until the reaction was finished. Then, an aqueous solution of



Scheme 2. EC₁C₂ mechanism used to simulate the experimental voltammograms for the electrochemical reduction of **1a** and **2a**.

HCl (10%) was added until neutralization. The insoluble product was filtered and purified using recrystallization or flash column chromatography with a mixture of *n*-hexane and ethyl acetate as eluent.

2.3. Electroanalytical experiments to confirm the mechanism

Cyclic voltammetry (CV) studies were carried out using an Autolab PGSTAT30 controlled by the NOVA 2.1 software, applying positive feedback resistance compensation (385 Ω), using an electrochemical cell containing 10 mL solution of 0.1 M of tetrabutylammonium perchlorate (TBAClO₄) in DMF.

Before the beginning of each experimental run, this solution was purged with N₂ for 10 min. A glassy carbon electrode and a platinum wire were used as working and counter electrodes, respectively. The reference electrode was prepared with a silver wire in a solution of 0.1 M TBAClO₄, 0.01 M AgNO₃ in acetonitrile. The scan rate study was carried out using a 5 mM solution of **1a** and **2a**. The voltammetric responses at 0.1–1.0 V/s were evaluated. In addition, the effect of the concentration of **2a** (1 mM, 2 mM, 5 mM, and 10 mM) on the voltammetric behavior was performed at 0.1 V/s.

2.4. Simulation of the experimental voltammograms

The reaction mechanism depicted in Scheme 2 was used to carry out the simulation tests using the software Digisim 3.03 from Bioanalytical Systems Inc, West Lafayette USA. The reaction sequence was introduced into the software, changing the different thermodynamic and kinetic reaction parameters until the simulated CVs fitted with the experimental ones. In general, the reaction may be described as an EC₁C₂ mechanism, where C₂ is a father-son process (Eq. III in Scheme 2). The CVs of phthalimide and the released carbonyl product were also simulated to describe the complete experimental voltammograms of NBOPis on the larger scale of electrode potential.

2.5. Electrosynthesis setup

The electrosynthesis experiments were carried out in two stages: (1) preparative electrolysis experiments to screen conditions for the synthesis of the carbonyl compounds, and (2) the application of the best conditions found to explore the scope of the reaction. The screening experiments were carried out in the ElectraSync 2.0 equipped with the carousel device for multiple electrolysis. All the reactions were set in a controlled current mode, using carbon electrodes (graphite), varying the solvent, supporting electrolyte, and current density. As general conditions, 8 mL of a 0.1 M solution of the supporting electrolyte was used (TBAPF₆, TBAClO₄, and LiClO₄). Before beginning the electrolysis, this solution was purged with N₂ for 10 min **2a** prepared from benzhydrol (0.5 mmol) was selected to evaluate the corresponding generation of benzophenone (**2b**) and the yield was evaluated using GC-FID.

The scope and limitation of the reaction were evaluated using the ElectraSync 2.0 device and accessories or the four-channel R&S®HMP4000 power supply, applying the best conditions found for benzophenone electrosynthesis. Both carbon electrodes, 3.33 mA/cm² in a solution of 0.1 M TBAPF₆ and 0.1 M of the substrate in anhydrous acetonitrile were used. The reaction progress was monitored using TLC and stopped when the starting material was consumed or after passing a maximum of 1.5 F/mol of charge. The solvent was removed from the reaction's crude using rotary evaporation and supported on silica gel to be separated using flash column chromatography with a mixture of *n*-hexane and ethyl acetate as eluent. The yields of the reactions were also evaluated using NMR spectroscopy in the reaction's crude using benzhydrol as an internal standard.

2.6. Spectroscopy and characterization of the NBOPis

2-(benzyloxy)isoindoline-1,3-dione (1a): [28] white solid, m. p. 142–143 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (4H, dm), 7.47 (2H, m), 7.31 (3H, m), δ_{H} 5.14 (2H, s); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 163.96, 134.92, 134.20, 130.37, 129.82, 129.35, 129.03, 123.96, 80.35.

2-(benzhydroxy)isoindoline-1,3-dione (2a): [29] white solid, m. p. 159–160 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (4H, dm), 7.47 (4H, dd), 7.27 (6H, m), 6.46 (1H, s); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 163.71, 137.89, 134.35, 128.87, 128.76, 128.60, 128.52, 128.40, 128.35, 123.40, 89.66.

2-((3-(bromomethyl)benzyl)oxy)isoindoline-1,3-dione (3a): white solid, m. p. 119–120 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (4H, dm), 7.56 (1H, t), 7.48 (1H, dt), 7.39 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.49 (2H, s); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 163.47, 138.24, 134.55, 134.43, 130.39, 130.03, 129.86, 129.15, 128.87, 123.58, 79.43, 33.03, HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₂BrNO₃+H⁺: 346.00788 [M+H]⁺; found: 346.00912.

2-((2-(bromomethyl)benzyl)oxy)isoindoline-1,3-dione (4a): [30] cream solid, m. p. 133–134 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (4H, dm), 7.44 (1H, d), 7.41 (1H, td), 7.30 (1H, td), 5.37 (2H, s), 4.99 (2H, s); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 163.50, 138.63, 134.57, 132.27, 132.03, 130.95, 130.41, 128.91, 128.82, 123.60, 77.14, 30.98.

2-((3-(hydroxymethyl)benzyl)oxy)isoindoline-1,3-dione (5a): white solid, m. p. 144–146 °C; ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO/DMSO-D₆): δ = 7.85 (4H, dm), 7.55 (1H, s), 7.39 (3H, m), 5.21 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.38 (1H, br); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 164.44, 144.49, 135.95, 135.52, 130.40, 129.52, 129.31, 129.08, 128.50, 124.40, 80.86, 64.58. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₃NO₄+H⁺: 284.09228 [M+H]⁺; found: 284.09250.

2-((4-(hydroxymethyl)benzyl)oxy)isoindoline-1,3-dione (6a): white solid, m. p. 157–159 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/DMSO-D₆): δ = 7.77 (4H, m), 7.36 (4H, M), 7.39 (3H, m), 5.09 (2H, s), 4.85 (1H, br), 4.54 (2H, d); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃/DMSO-D₆): δ =

168.13, 148.32, 139.41, 137.03, 134.56, 133.48, 131.51, 128.21, 84.39, 68.47. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{13}NO_4 + NH_4^+$: 301.11883 [M + NH_4^+] $^+$; found: 301.11857.

2-((4-methoxybenzyl)oxy)isoindoline-1,3-dione (7a): [31] white solid, m. p. 135–136 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 (4H, 2 m), 7.35(2H, d), 6.77 (2H, d), 5.05 (2H, s), 3.69 (3H, t); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 163.59, 160.48, 134.44, 131.69, 128.93, 125.90, 123.48, 113.96, 79.53, 55.29.

2-((4-hydroxybenzyl)oxy)isoindoline-1,3-dione (8a): [27] white solid, m. p. 185–188 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3/DMSO-D_6$) δ = 9.35 (1H, t, br), 7.74(4H, m), 7.23 (2H, m), 6.71 (2H, m), 4.97 (2H, d); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3/DMSO-D_6$) δ = 162.89, 158.06, 134.10, 131.20, 128.25, 123.73, 122.87, 115.03, 79.16.

2-((4-nitrobenzyl)oxy)isoindoline-1,3-dione (9a): [32] green solid, m. p. 196–197 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.12 (2H, d), 7.73(6H, m), 5.26 (2H, s). ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3/DMSO-D_6$) δ = 163.31, 148.82, 140.90, 134.75, 130.0, 128.66, 123.75, 123.73, 78.29.

Benzaldehyde (1b): [33] yellow oil, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.99 (1H, s), 7.80 (2H, m), 7.55 (1H, t), 7.47 (2H, t).

Benzophenone (2b): [33] white solid, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78 (4H, m), 7.54 (2H, m), 7.81 (2H, dt), 7.43 (4H, m).

3-(Bromomethyl)benzaldehyde (3b): [34] yellow oil, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.02 (1H, s), 7.80 (1H, ddd), 7.81 (1H, dt), 7.65 (1H, dt), 7.53 (1H, t), 4.80 (2H, s).

2-[[2-[(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)methyl] phenyl] methoxy] -1H-isoindole-1,3(2H)-dione (4c): white solid, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.74 (4H, m), 7.63 (4H, m), 7.42 (1H, d), 7.27 (2H, m), 7.15 (1H, td), 5.52 (2H, s), 5.22 (2H, s), ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 167.96, 163.18, 137.28, 134.10, 133.67, 131.83, 131.48, 129.94, 129.55, 128.59, 127.56, 123.20, 123.02, 77.59, 37.85. HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{24}H_{16}N_2O_5 + H^+$: 413.11375 [M+H] $^+$; found: 413.11322.

3-(Hydroxymethyl)benzaldehyde (5b): [35] white solid, m. p. 116–118 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.97 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.67(1H, d), 7.49 (1H, t), 4.75 (2H, s), 2.61 (1H, br).

4-(Hydroxymethyl)benzaldehyde (6b): [36] colorless oil, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.99 (1H, s), 7.87 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.67(2H, s), 2.19 (1H, br).

4-Methoxybenzaldehyde (7b): [33] colorless oil, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.80 (1H, s), 7.75 (2H, dt), 6.92 (2H, dt), 3.80 (3H, s).

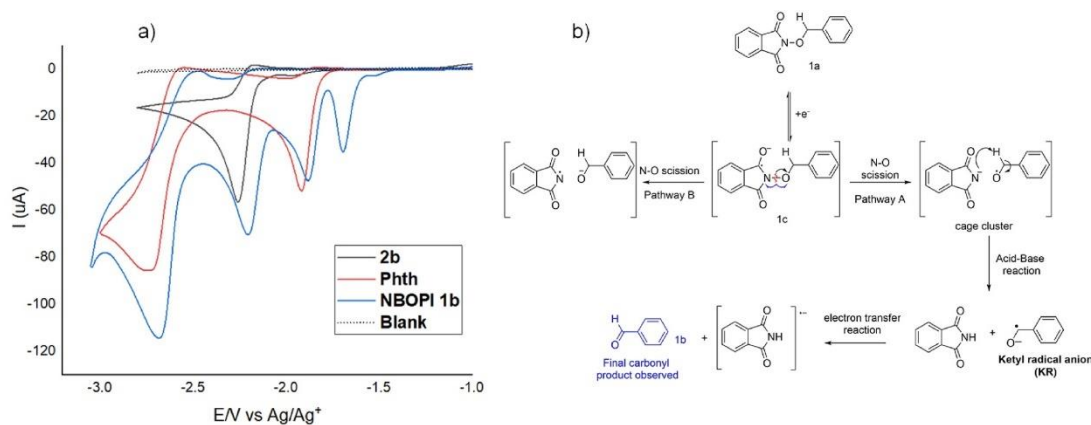
4-Hydroxybenzaldehyde (8b): [37] white solid, m. p. 120–122 °C, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3/DMSO-D_6$): δ = 10.43 (1H, br), 10.18 (1H, s), 8.12 (2H, d), 7.33 (2H, d).

3. Results and discussion

3.1. Mechanistic studies and CV simulations

A previous report widely discussed whether an *O*-centered or an *N*-centered radical is formed during the *N*-*O* scission of the radical anion formed (1c) during the reduction of 1a [22]. Based on DFT calculations, these authors found that during the scission of the *N*-*O* bond, the alkoxy radical is more likely to be formed instead of the *N*-radical, which eventually leads to the carbonyl compound 1b (Scheme 3).

To experimentally confirm the mechanism proposed in Scheme 2, the comparison between the simulated and experimental CVs of 2a was carried out (Fig. 1). Accordingly, benzophenone (2b) and phthalimide (Phth) are the cathodic reduction products (Scheme 4). As can be observed, mechanism of Scheme 2 is a simplification of the complete mechanism shown in Scheme 3, and equation 2 is a



Scheme 3. (a) Cyclic voltammetry of 1a (5 mM), benzaldehyde (5 mM) and phthalimide (5 mM), 0.1 M TBAClO₄ in DMF, at 0.1 V s⁻¹. WE: Glassy carbon, CE: Pt, RE: Ag/Ag⁺. IR_{drop} = 95%. (b) Complete electrochemical decomposition pathway of NBOPIs proposed by Terent'ev [22].

simplification containing three rapid simple steps: the homolytic N–O scission, an acid-base reaction, and the electron transfer between the last two species; it was considered that the three reactions occur rapidly.

Fig. 1 shows the CV behavior of NBOPI **2a** on a wide potential scale (blue line). This voltammetric pattern is compared with the voltammograms of benzophenone (**2b**) and phthalimide (**Phth**). The peak i_c corresponds to the reduction of **2a**.

The chemical nature of the species corresponding to peaks ii_c , iii_c – iii_a , and iv_c – iv_a was inferred from the voltammetric behavior of pure samples of phthalimide (ii_c and iv_c – iv_a) and benzophenone (iii_c – iii_a). Benzophenone is a reversible one-electron redox system in anhydrous conditions (iii_c – iii_a), thus, it is the cathodic peak that can be used to calibrate the electron transfer of **2a**. The quotient of currents for **2a** and benzophenone is lower than 1, which supports the intervention of the self-consumption of **2a** in equation III of Scheme 2. In this framework, the simulation of the experimental features of the voltammogram of **2a** requires a preliminary simulation of the voltammograms of benzophenone and phthalimide.

Fig. 2 shows the voltammetric behavior of benzophenone at different scan rates (continuous lines). This compound is reduced following a simple quasi-reversible one-electron transfer process, as deduced from the peak-to-peak separation ($\Delta E_p > 56.7$ mV at 25 °C). These experimental voltammograms were simulated and the agreement with the simulated curves (dotted lines) was highly satisfactory, which means that the parameters used for this step (see Table S1, supplementary data) can be used for the subsequent simulation of NBOPI **2a** electroreduction. In the case of phthalimide, the voltammetric behavior shows a partially reversible pattern, which is typical of the intervention of a slow coupled chemical reaction following the electron transfer activation step (Fig. 3). The reduction mechanism for this compound was theoretically analyzed by Amatore and coworkers [38], and it corresponds to a self-protonation process with a fractional electronic stoichiometry (2/3). Nevertheless, herein the full voltammetric behavior at different scan rates is reported for the first time, and the mechanism and the thermodynamic and kinetic data used for simulation are in supplementary data (Table S2). Even though this reaction mechanism is more complex than that of benzophenone, the parameters used for the simulation generated an excellent fitting of the simulated voltammograms with the experimental ones.

Considering both reduction mechanisms of benzophenone and phthalimide and their kinetic and thermodynamic parameters obtained from previous simulations, a full description through the simulation of the mechanism of NBOPI **2a** electroreduction can be calculated now.

To simplify the procedure, the simulation was first performed for the first reduction peak of **2a** (Fig. 4a) and later including a wider potential scale, where the corresponding peaks of phthalimide and benzophenone were included (Fig. 4b). The experimental and simulated voltammograms of both anodic and cathodic first peaks of **2a** at different scan rates showed good fitting. The parameters that were applied for the extended mechanism simulation, which includes the electrochemical behavior of **2b** and **Phth**, are compiled in the supplementary data (Table S3). The CV simulation of **2a** in the cathodic scan agrees with the proposal of Terent'ev, where benzophenone and phthalimide are formed during the electroreduction; the mechanism also agrees with the EC_1C_2 process proposed in Scheme 2 for **2a**. Nevertheless, despite the good fitting of the cathodic peaks, the anodic peaks are not well reproduced, which makes sense because, during the scan towards the highest electrode potentials, powerful reducing species like benzophenone and phthalimide radical anions are formed. These species are therefore able to disturb all the mechanism simulated patterns after the inversion potential. Hence, the cathodic matching of the CV curve is strong evidence to confirm the mechanism proposed by Terent'ev, simulated herein and depicted in Scheme 2. Thus, it can be affirmed that NBOPIs electrochemical reduction forms the corresponding radical anion (Eq. I), which undergoes decomposition forming the desired carbonyl compound and a reduced phthalimide radical anion (Eq. II). The last can trigger the starting material reduction (Eq. III) because it has a higher reduction potential ($E^\circ = -1.87$ V for phthalimide vs. $E = -1.69$ V for **2a**), generating an extra-reducing pathway that diminishes the total charge per mole used, increasing the Faradaic efficiency during the electrochemical reaction.

According to Francke and Little, this kind of mechanism can be classified as an “electrochemical catalysis” due to the fulfillment of

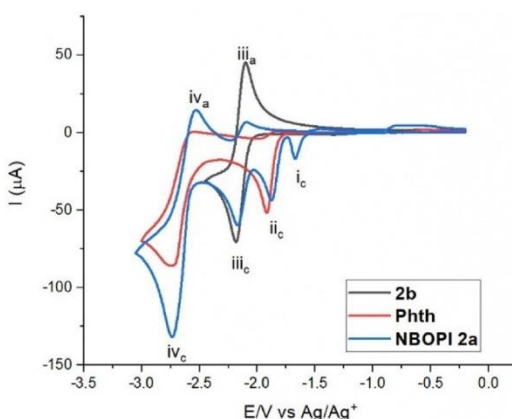


Fig. 1. Cyclic voltammetry of **2a** (5 mM), benzophenone (5 mM), and phthalimide (5 mM); 0.1 M TBAClO₄ in DMF, at 0.1 V s⁻¹. WE: Glassy carbon, CE: Pt, RE: Ag/Ag⁺. IR_{drop} = 95%.



Scheme 4. Electrochemical reduction of 2a.

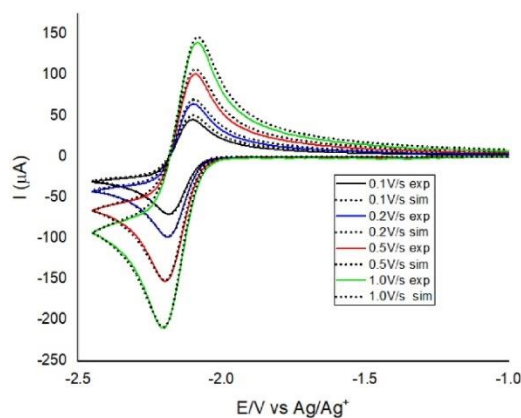


Fig. 2. Comparison between simulated (dotted lines) and experimental CV (continuous lines) for benzophenone (5 mM) at different scan rates 0.1 M TBAClO₄ in DMF, at 0.1 V s⁻¹. WE: Glassy carbon, CE: Pt, RE: Ag/Ag⁺. IR_{drop} = 95%.

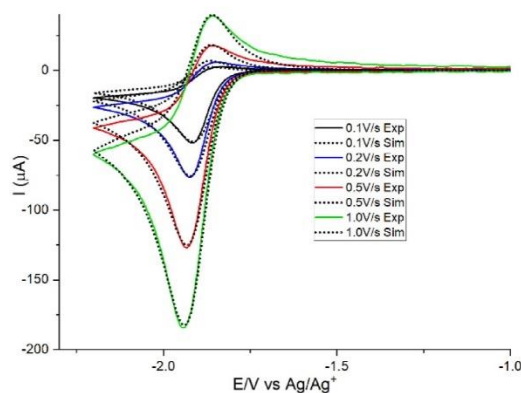


Fig. 3. Comparison between simulated (dotted lines) and experimental CV (continuous lines) for 5 mM phthalimide, at different scan rates 0.1 M TBAClO₄ in DMF, at 0.1 V s⁻¹. WE: Glassy carbon, CE: Pt, RE: Ag/Ag⁺. IR_{drop} = 95%.

the following four requirements [39]:

1. The catalytic reduction of the reduced phthalimide (PhthH⁻) to the starting NBOPI is thermodynamically favored due to the suitable potential difference ($E_{2a} < E_{PhthH^-}$).
2. The Brønsted basic character of the generated radical anion does not prevent triggering the chain reaction. In contrast, the radical anion undergoes N–O scission, yielding the alkoxy radical and the phthalimide anion. The basicity of the anion formed allowed obtaining the desired carbonyl product (Scheme 3).
3. In the case of 1a and 2a, no addition or substitution reaction is feasible.
4. Finally, the data obtained for the simulation confirm that there is no reason to propose that the chain reaction is being suppressed by radical reaction as recombination or HAT (in the case of 1a and 2a).

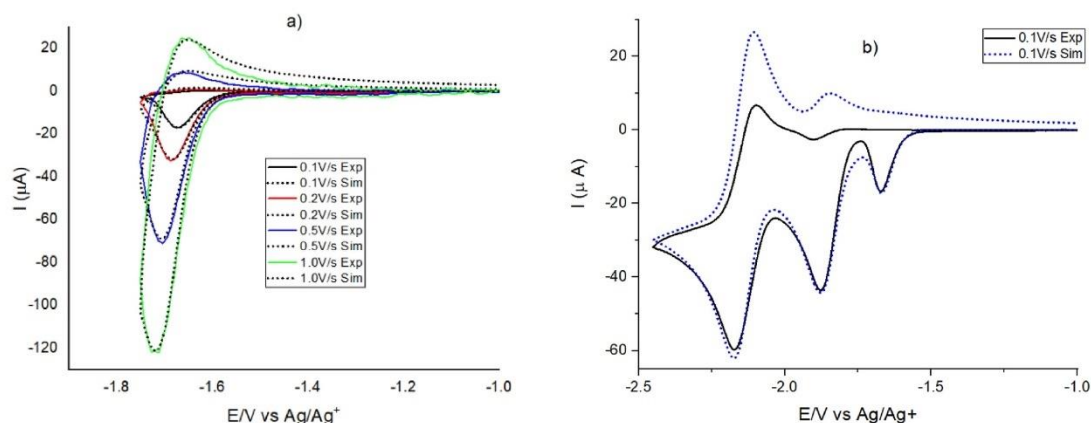


Fig. 4. Cyclic voltammetry of **2a**, 0.1 M TBAClO₄ in DMF, at 0.1 V s⁻¹. WE: Glassy carbon, CE: Pt, RE: Ag/Ag⁺. (a) Comparison between simulated and experimental CV of the first reduction peak of **2a** at different scan rates. (b) Simulated and experimental CV of **2a**. Ru_{dtop} = 95.

Due to the scarcity in the literature on this kind of mechanism, it can be considered appropriate to establish that the cathodic reduction of NBOPs is an example of a formally named “electrochemical catalyzed reaction”, even if the Terent’ev group named it self-sustainable electrochemical reaction [22].

3.2. Preparative electrolysis experiments

Once the mechanism of the carbonyl formation through the NBOPs reduction was clarified, the electrochemical potential of this reaction for preparative transformations was evaluated. The compound **2a** was selected for screening reaction conditions, changing solvent, supporting electrolyte, and current density in a non-divided cell (Table 1). The maximum amount of charge (1.5 F/mol) was selected in function of the previous electroanalytical experiments, and the reaction’s advance was monitored using TLC. The best yield of **2b** was obtained in entry 9, but it was decided not to use perchlorate salts to prevent the possibility of an explosion when perchlorates are overheated in organic media, nor DMF due to the normal workup complications and toxicity associated with this solvent. Thus, the conditions of entry 2 (Table 1) which gave 72% yield were selected to carry out the synthetic experiments for exploring the

Table 1
Screening condition for optimization reaction.

Entry	Supporting Electrolyte	<i>J</i> (mA/cm ²)	Charge (F/mol)	Solvent	Yield of 2b ^[a]
1	LiClO ₄	3.33	1.5	MeCN	17.8
2	TBAPF ₆	3.33	0.8	MeCN	72.0
3	LiClO ₄	10	1.5	MeCN	17.1
4	TBAPF ₆	10	1.5	MeCN	61.4
5	LiClO ₄	6.67	1.5	DMF	55.7
6	TBAPF ₆	6.67	1.5	DMF	28.7
7 ^[b]	LiClO ₄	6.67 (1.67) ^[8]	1.5	THF	25.7
8 ^[c]	TBAPF ₆	6.67 (3) ^[8]	1.5	THF	45.2
9	TBAClO ₄	3.33	0.8	DMF	78.6
10	TBAClO ₄	10	1.5	DMF	27.9
11 ^[c]	TBAClO ₄	10 (3) ^[8]	1.5	THF	53.6
12	TBAClO ₄	6.67	1.0	MeCN	70.5
13	TBAPF ₆	3.33	1.0	THF MeCN (70–30)	57.0
14	TBAPF ₆	6.67	1.0	THF MeCN (70–30)	60.4
15 ^[d]	TBAPF ₆	3.33	0.8	MeCN	68.8
16 ^[e,f]	TBAPF ₆	-1.70 V	0.6	MeCN	60.0

^[a] Yield determined from crude of reaction using GC-FID.

^[b] Current density up to 1.67 mA/cm².

^[c] Current density up to 3 mA/cm².

^[d] MeCN analytical reagent quality and electrolyte not dried.

^[e] Constant potential electrolysis in a divided cell.

^[f] Isolated yield.

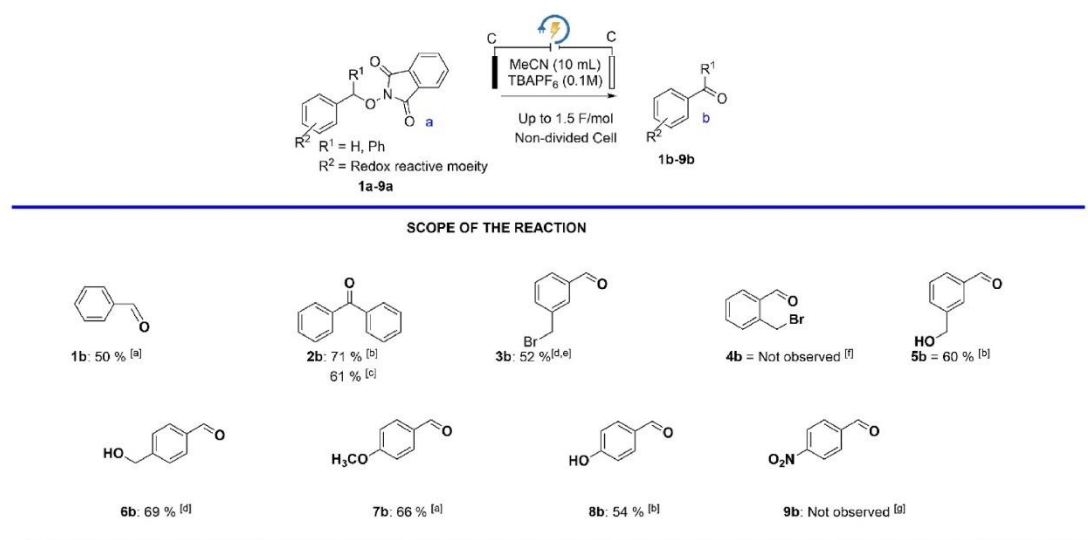
^[8] In parenthesis is reported the possible current to *J* be applied.

scope of the reaction using MeCN as the solvent and TBAPF₆ as the supporting electrolyte in galvanostatic conditions (3.3 mA/cm²). Concerning the selection of the cathode material for preparative experiments, graphite plate electrodes proved to be highly suitable for preparative cathodic transformations. This suitability arises from their favorable overpotential for the hydrogen evolution reaction (HER) in most organic media. This attractive characteristic, together with their lower cost and greater accessibility in comparison to other electrode materials like platinum, boron-doped diamond (BDD), or nickel, made them the primary factors guiding the choice of the cathode.

The production of **2b** in the cathodic compartment of a divided cell demonstrates that the formation of the carbonyl compound is exclusively a cathodic process, without involving the anode. When THF was used, resistance limitations were observed and it was impossible to achieve the desired current densities (entries 7, 8, and 11), reaching **2b** in moderated yields. The low dielectric constant of THF (8 F/m) in comparison to other solvents such as DMF (37 F/m) and MeCN (38 F/m) was assumed as the reason for this behavior. Nevertheless, when acetonitrile is used as a co-solvent (30 %), the conductivity of the cell is improved and so does the yield of **2a** (entries 13 and 14). Thus, this mixture may be used when a NBOPI is not completely soluble in MeCN, but is in THF, providing alternative conditions to carry out the reaction. Entry 15 was carried out using an analytical reagent quality solvent instead of an anhydrous, without a drying supporting electrolyte, showing that small quantities of water in the electrochemical cell do not inhibit the reaction, but slight erosion of the yield occurs. The yield obtained demonstrated that the reaction is robust despite a small presence of water in the system, indicating that the NBOPI radical anion decomposition to the carbonyl derivative is a very fast reaction, which agrees with the electrochemical response depicted in Fig. 4a. The reactions in general required among 0.8–1.5 F/mol to consume **2a**, which indicates that secondary reactions, besides the mechanism proposed by Terent'ev, are present during the macroelectrolysis. These reactions are not observed in electroanalytical experiments, where theoretically less than 1.0 F/mol of charge would be required to complete the reaction. Thus, the Faradaic efficiency, when considering 1.0 F/mol as the standard amount of charge for this reaction, fluctuates between 125% and 67% for this stage.

The scope and limitations of the described approach were evaluated by applying the selected conditions to NBOPIs bearing redox reactive moieties in either reduction or oxidation (Scheme 5). Fig. 5 presents the CVs of the selected compounds to attain the scope. As the voltammograms show, all substrates presented the characteristic reduction peak in the –1.6 to –1.7 V range corresponding to the NBOPI system's initial reduction. As expected, this cathodic activation triggered the breaking of the N–O bond. For **3a**, **5a**, **6a**, and **7a**, the first phthalimide reduction is observed in the CVs of the compounds, at a potential near 1.8 V. Moreover, in all the cases the second phthalimide reduction peak was observed before the cathodic limit (around –3.0 V). For **4a** and **8a**, the number of cathodic peaks does not correspond with the rest of the examples, suggesting that even if the presence of a different functional group may change the cathodic pattern observed, the breaking of the N–O bond should occur.

The corresponding carbonyl derivative of the substrates **1a**, **2a**, **7a**, and **8a** was obtained in moderate to good yields using the standard conditions depicted in Scheme 5. **7a** showed the pinacol coupling product from the over-reduction of carbonyl in low yield. Switching the electrolysis to a divided cell, **3b**, **5b**, and **6b** are achieved as well, avoiding the anode oxidation of the redox moiety. A remarkable example of the scope of the reaction is the simple access to **5b** and **6b**, which previous reports obtained via the hydrogenation of phthalaldehyde catalyzed by palladium in a pressure vessel [40], or using NaBH₄ as a reducing agent [41]. The value of this



Scheme 5. Scope of the NBOPIs reduction bearing a redox reactive moiety. [a] Yield determined from the crude reaction using NMR. [b] Isolated yield. [c] Gram scale, synthesis. [d] Isolated yield using a divided cell. [e] 80% of starting material; **3a** recovered using standard conditions. [f] 75% of starting material **4a** recovered using standard conditions. [g] **9a** not recovered.

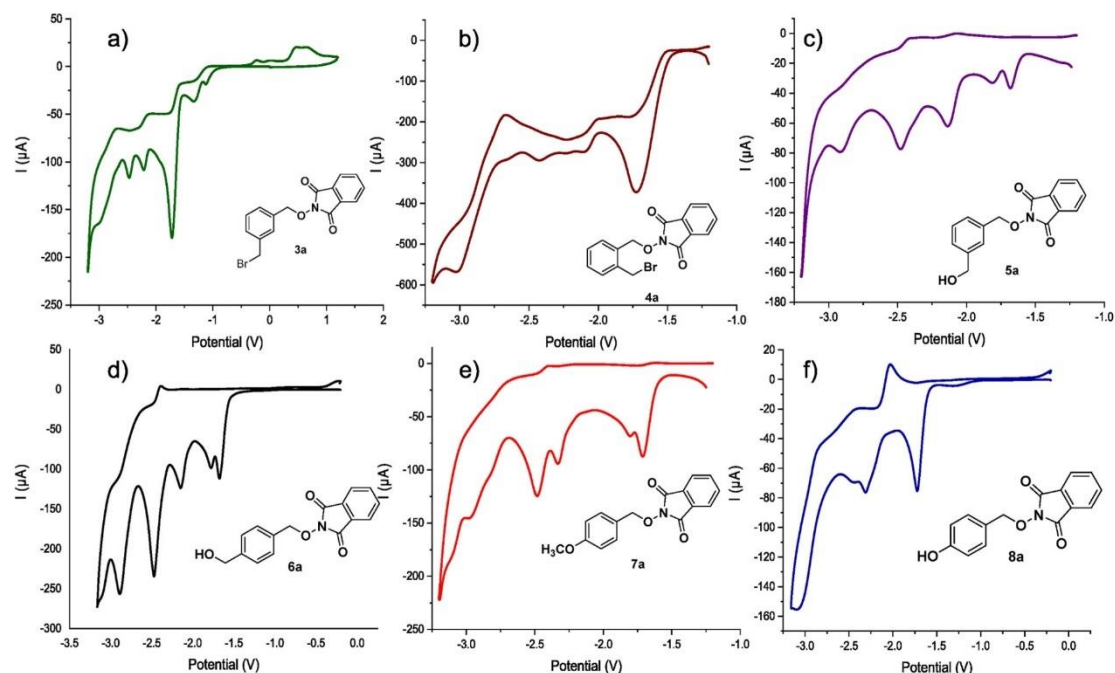


Fig. 5. Cyclic voltammetry of selected NBOPIs: (a) **3a**. (b) **4a**. (c) **5a**. (d) **6a**. (e) **7a**. (f) **8a**. TBAClO₄ 0.1 M in DMF, at $\nu = 0.1 \text{ V s}^{-1}$. WE: Glas sy carbon, CE: Pt, RE: Ag/Ag⁺.

electrosynthesis may be evaluated by consulting, for example, the commercial price of **5b**, which can be purchased for 3.33 USD/mg, indicating the complexity of its synthesis by other routes [42]. In general, the aldehydes bearing diverse moieties are valuable synthetic intermediates of pharmaceuticals and are generally obtained using two or more reaction steps [40,41,43–47]. In most cases, electroreduction of the obtained carbonyl compounds (over-reduction) can be avoided by monitoring the consumption of the initial NBOFI. Since the reduction potential of the NBOFI is sufficiently lower than the produced carbonyl compound, the selective reactivity is feasible as long as the charge applied is well controlled. A gram-scale electrolysis was carried out to prove the synthetic application of the reaction. The electro-reduction of **2a** was easily scaled up to gram quantity in a 61% yield (7.6 mmol scale).

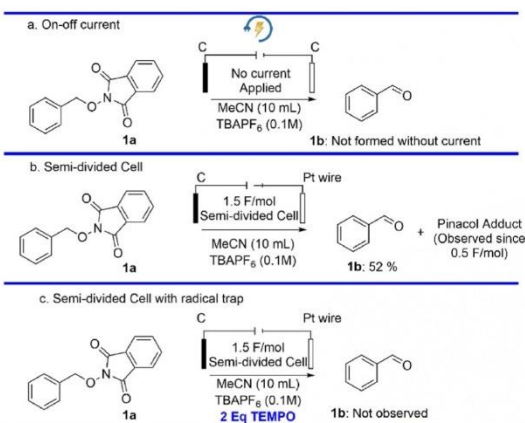
Regarding the challenges of the reaction, benzylic bromides are electrochemical reactive moieties that, in cathodic conditions, trigger the formation of benzylic radicals [23,48,49]. When the electrolysis of **3a** and **4a** was carried out, reduction of the brominated group was the competitive reaction. However, the final product is affected by the type of cell used. When an undivided cell is employed, the reduction of the substrates undergoes the formation of bromide anions, which are oxidized in the anode rendering an orange-colored solution due to the liberation of Br₂. The color disappears when the thiosulfate ion is added, confirming the presence of Br₂ in the solution. Alternatively, the corresponding aldehyde can be isolated when a divided cell is used for the electrolysis of **3a**, but a complex mixture of compounds is produced in the same conditions for **4a** (see supplementary data). The result of the electrolysis of **9a** indicates an incompatibility of the reduction of NBOPIs in the presence of a nitro group, albeit the CV apparently reveals the same pattern observed in the other substrates (see supplementary data). Nevertheless, the carbonyl product is not observed during electrolysis, and the solution turns into a dark color, indicating the competing reduction of the nitro group.

Some control experiments are presented in Scheme 6. Electrolysis of **1a** was conducted in the absence of a power source, and no conversion was observed. Then, the current was alternated on and off for 10 min, but the starting material **1a** was not completely consumed. This indicates that the electrochemical transformation must run continuously with electricity, despite its catalytic nature.

Finally, it was evaluated the reaction's behavior in the presence of a radical trap; TEMPO persistent radical was chosen to demonstrate the existence of free radical intermediates involved in the reaction [50,51]. As expected, after 1.5 F/mol had been passed, most of **1a** was consumed, but no **1b** was observed (Scheme 6, entry c). This result, and the formation of pinacol even when less than 0.5 F/mol of charge had been passed, suggests that the ketyl radical anion (Scheme 3, KR) is present in the medium before the aldehyde reduction, confirming its presence, as it was previously suggested.

4. Conclusion

In summary, the access to carbonyl products through the electrochemical reduction of the corresponding *N*-benzyloxyphthalimides obtained from benzylic alcohols was achieved in moderate to good yields (50–71%). The carbonyl compounds are valuable



Scheme 6. Control experiments.

intermediates and are usually limited to be accessed through oxidative methods. Our approach can be applied to substrates containing oxidizable moieties, compatible with an electrochemical reductive conditions. Considering that phthalimide is an important byproduct obtained during the electrolysis process, it is necessary to explore its potential recovery and recycling for synthesizing NHPI, as detailed in existing reports [52]. Although the Terent'ev group was the first in reporting this reaction and proposed a putative reaction mechanism [22], the current work explores its synthetic application as a sort of orthogonal oxidizing reaction. Additionally, the proposed mechanism was contrasted and confirmed using simulated and experimental CV, validating that this process is an electrochemical catalyzed reaction.

Data availability statement

The data associated with this study has not been deposited into any publicly available repository but is available in the Supplementary Data. Additional data can be provided upon request.

CRedit authorship contribution statement

Diego Francisco Chicas-Baños: Writing – review & editing, Writing – original draft, Investigation, Formal analysis. **Mariely López-Rivas:** Investigation, Formal analysis. **Felipe J. González-Bravo:** Writing – review & editing, Validation, Software, Investigation, Formal analysis. **Fernando Sartillo-Piscil:** Writing – review & editing, Resources, Project administration, Conceptualization. **Bernardo Antonio Frontana-Urbe:** Writing – review & editing, Supervision, Resources, Project administration, Methodology, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to CONACyT project A1-S-18230 for the financial support granted and for the doctoral scholarship (CVU: 1077008) for the development of this research, to N. Zavala-Segovia, L. Triana-Cruz, A. Nuñez-Pineda, U. Hernández-Balderas, C. Martínez-Soto, J. Pérez-Flores, and M.C. García-González for the technical support provided.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23808>.

References

- [1] R.A. Sheldon, L.W.C.E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijkstra, Green, Catalytic oxidations of alcohols, *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 774–781, <https://doi.org/10.1021/ar010075n>.
- [2] R.A. Sheldon, Recent advances in green catalytic oxidations of alcohols in aqueous media, *Catal. Today* 247 (2015) 4–13, <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2014.08.024>.
- [3] M. Uyanik, K. Ishihara, Hypervalent iodine-mediated oxidation of alcohols, *Chem. Commun.* (2009) 2086, <https://doi.org/10.1039/b823399c>.
- [4] Z. Shen, Y. Hu, B. Li, Y. Zou, S. Li, G. Wilma Busser, X. Wang, G. Zhao, M. Muhler, State-of-the-art progress in the selective photo-oxidation of alcohols, *J. Energy Chem.* 62 (2021) 338–350, <https://doi.org/10.1016/j.jechem.2021.03.033>.
- [5] A.E. Wendlandt, S.S. Stahl, Quinone-catalyzed selective oxidation of organic molecules, *Angew. Chem. Int. Ed.* 54 (2015) 14638–14658, <https://doi.org/10.1002/anie.201505017>.
- [6] B.A. Frontana-Uribe, R.D. Little, J.G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano, Organic electrocatalysis: a promising green methodology in organic chemistry, *Green Chem.* 12 (2010) 2099–2119, <https://doi.org/10.1039/c0gc00382d>.
- [7] D.F. Chicas-Baños, B.A. Frontana-Uribe, Electrochemical generation and use in organic synthesis of C-, O-, and N-centered radicals, *Chem. Rec.* 21 (2021) 2538–2573, <https://doi.org/10.1002/tr.202100056>.
- [8] C. Kingston, M.D. Palkowitz, Y. Takahira, J.C. Vantourout, B.K. Peters, Y. Kawamata, P.S. Baran, A survival guide for the “electro-curious,” *Acc. Chem. Res.* 53 (2020) 72–83, <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00539>.
- [9] D. Pollok, S.R. Waldvogel, Electro organic synthesis a 21st century technique, *Chem. Sci.* 11 (2020) 12386–12400, <https://doi.org/10.1039/d0sc01848a>.
- [10] M. Zhang, D. Hu, Y. Chen, Y. Jin, B. Liu, C.H. Lam, K. Yan, Electrocatalytic reductive amination and simultaneous oxidation of biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural, *Ind. Eng. Chem. Res.* 61 (2022) 1912–1919, <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.1c04508>.
- [11] S. Kim, T.A. Lee, Y. Song, Facile Generation of alkoxy radicals from *n*-alkoxyphthalimides, *Synlett* (1998) 471–472, <https://doi.org/10.1055/s-1998-1711>, 1998.
- [12] H. Zhu, J.G. Wickenden, N.E. Campbell, J.C.T. Leung, K.M. Johnson, G.M. Sammis, Construction of carbo- and heterocycles using radical relay cyclizations initiated by alkoxy radicals, *Org. Lett.* 11 (2009) 2019–2022, <https://doi.org/10.1021/ol900481e>.
- [13] M. Rueda-Becerril, J.C.T. Leung, C.R. Dunbar, G.M. Sammis, Alkoxy radical cyclizations onto silyl enol ethers relative to alkene cyclization, hydrogen atom transfer, and fragmentation reactions, *J. Org. Chem.* 76 (2011) 7720–7729, <https://doi.org/10.1021/jo200992n>.
- [14] H. Zhu, J.C.T. Leung, G.M. Sammis, Strategies to control alkoxy radical-initiated relay cyclizations for the synthesis of oxygenated tetrahydrofuran motifs, *J. Org. Chem.* 80 (2015) 965–979, <https://doi.org/10.1021/jo502499a>.
- [15] M. Zlotorzynska, H. Zhai, G.M. Sammis, Chemoselective oxygen-centered radical cyclizations onto silyl enol ethers, *Org. Lett.* 10 (2008) 5083–5086, <https://doi.org/10.1021/ol802142k>.
- [16] F. Sartillo-Piscil, M. Vargas, C. Anaya De Parrodi, L. Quintero, Diastereoselective synthesis of 1,2-O-isopropylidene-1,6-dioxaspiro[4,4]nonane applying the methodology of generation of radical cations under non oxidizing conditions, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 3919–3921, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00817-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00817-7).
- [17] O. Cortezano Arellano, L. Quintero, F. Sartillo Piscil, Total synthesis of cephalosporolide E via a tandem radical/polar crossover reaction. The use of the radical cations under nonoxidative conditions in total synthesis, *J. Org. Chem.* 80 (2015) 2601–2608, <https://doi.org/10.1021/jo502757c>.
- [18] C.G. Francisco, A.J. Herrera, A. Martín, D. Melián, I. Pérez-Martín, L.M. Quintanal, E. Suárez, Intramolecular 1,8-hydrogen-atom transfer reactions in (1→4)-O disaccharide systems: conformational and stereochemical requirements, *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 10369–10381, <https://doi.org/10.1002/chem.200801414>.
- [19] E.I. León, A. Martín, I. Pérez Martín, E. Suárez, Reductive Radical cascades triggered by alkoxy radicals in the β -cyclodextrin framework, *Org. Lett.* 20 (2018) 3385–3389, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01308>.
- [20] Á. Martín, I. Pérez-Martín, L.M. Quintanal, E. Suárez, Intramolecular 1,8-hydrogen atom transfer. Stereoselectivity of the hexopyranos-5'-yl radical reactions in Hexp-(1→4)-Hexp disaccharide systems, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 7710–7720, <https://doi.org/10.1021/jo801499d>.
- [21] M. Zlotorzynska, G.M. Sammis, Photoinduced electron-transfer-promoted redox fragmentation of *N*-alkoxyphthalimides, *Org. Lett.* 13 (2011) 6264–6267, <https://doi.org/10.1021/ol202740w>.
- [22] M.A. Syroeshkin, I.B. Krylov, A.M. Hughes, I.V. Alabugin, D.V. Nasybullina, M.Y. Sharipov, V.P. Gulyai, A.O. Terent'ev, Electrochemical behavior of *N*-oxyphthalimides: cascades initiating self-sustaining catalytic reductive N–O bond cleavage, *J. Phys. Org. Chem.* 30 (2017) 1–15, <https://doi.org/10.1002/poc.3744>.
- [23] O. Hammerich, B. Speiser, *Organic Electrochemistry*, 5th Edition: Revised and Expanded, fifth ed., CRC Press, 2015 <https://doi.org/10.1201/b19122>.
- [24] S.X. Wang, X.W. Li, J.T. Li, Synthesis of *N*-alkoxyphthalimides under ultrasound irradiation, *Ultrason. Sonochem.* 15 (2008) 33–36, <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2007.07.005>.
- [25] K.M.K. E.K.R. Jae Young Kim, Improved synthesis of *N*-alkoxyphthalimides, *Synth. Commun.* 22 (1992) 1427–1432, <https://doi.org/10.1080/00397919308020392>.
- [26] D.L. Hughes, The Mitsunobu reaction, *Org. React.* (1992) 335–656, <https://doi.org/10.1002/0471264180.OR042.02>.
- [27] C. Yoshida, K. Tanaka, Y. Todo, R. Hattori, Y. Fukuoka, M. Komatsu, I. Saikawa, Studies on monocyclic β -lactam antibiotics IV. Synthesis and antibacterial activity of (3S, 4R)-3-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(O-substituted oxymino)acetamido]-4-methyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)-2-azetidiones, *J. Antibiot.* 39 (1986), <https://doi.org/10.7164/antibiotics.39.90>, 90–100.
- [28] Y. Lv, K. Sun, T. Wang, G. Li, W. Pu, N. Chai, H. Shen, Y. Wu, NBu₄Ni-catalyzed intermolecular C–O cross-coupling reactions: synthesis of alkoxyamines, *RSC Adv.* 5 (2015) 72142–72145, <https://doi.org/10.1039/c5ra12691f>.
- [29] L. Dian, S. Wang, D. Zhang-Negreire, Y. Du, Organocatalytic Radical involved oxidative cross-coupling of *N*-Hydroxyphthalimide with benzylic and allylic hydrocarbons, *Adv. Synth. Catal.* 357 (2015) 3836–3842, <https://doi.org/10.1002/adsc.201500623>.
- [30] A. Bartovic, P. Netchitaño, A. Dañch, B. Decroix, A facile fused-dioxaza-ring synthesis from *N*-hydroxyphthalimide, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 2117–2120, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00144-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00144-6).
- [31] A.O. Terent'ev, I.B. Krylov, M.Y. Sharipov, Z.M. Kazanskaya, G.I. Nikishin, Generation and cross coupling of benzyl and phthalimide *N* oxyl radicals in a cerium (IV) ammonium nitrate/*N*-hydroxyphthalimide/*ArCH₂R* system, *Tetrahedron* 68 (2012) 10263–10271, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.10.018>.
- [32] M. Z. Wang, H. Xu, T. W. Liu, Q. Feng, S. J. Yu, S. H. Wang, Z. M. Li, Design, Synthesis and Antifungal Activities of Novel Pyrrole Alkaloid Analogs, 2011, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.031>.
- [33] X. Wang, R. Liu, Y. Jin, X. Liang, TEMPO/HCl/NaNO₂ Catalyst: a transition metal free approach to efficient aerobic oxidation of alcohols to aldehydes and ketones under mild conditions, *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 2679–2685, <https://doi.org/10.1002/chem.200701818>.
- [34] A. Tuley, Y.J. Lee, B. Wu, Z.U. Wang, W.R. Liu, A genetically encoded aldehyde for rapid protein labelling, *Chem. Commun.* 50 (2014) 7424–7426, <https://doi.org/10.1039/C4CC02000F>.
- [35] V.P. Baillargeon, J.K. Stille, Palladium-catalyzed formylation of organic halides with carbon monoxide and tin hydride, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 452–461, <https://doi.org/10.1021/ja00263a015>.
- [36] I. Mandal, A.F.M. Kilbinger, Practical Route for Catalytic Ring-Opening Metathesis Polymerization, 2022, <https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00566>.
- [37] U.K. Warghane, R.P. Dhankar, Novel biosynthesis of silver nanoparticles for catalytic oxidation of Alcohols containing aromatic ring, *Mater. Today Proc.* 15 (2019) 526–535, <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.04.117>.
- [38] A. Matzeit, H.J. Schäfer, C. Anatore, Radical Tandem Cyclizations by Anodic Decarboxylation of Carboxylic Acids, *Stuttg.*, Synthesis, 1995, pp. 1432–1444, <https://doi.org/10.1055/s-1995-4112>, 1995.
- [39] R. Francke, R.D. Little, Electrons and holes as catalysts in organic electrocatalysis, *ChemElectrochem* (2019), <https://doi.org/10.1002/CELC.201900432>.
- [40] A.P. Dunlop, E. Sherman, J.P. Wuskell, United States Patent Office (1974), 3845138.

- [41] K. Tong, R. Zhang, F. Ren, T. Zhang, J. He, J. Cheng, Z. Yu, F. Ren, Y. Zhang, W. Shi, Synthesis and evaluation of novel α -aminoamides containing benzoheterocyclic moiety for the treatment of pain, *Molecules* 26 (2021) 1–14, <https://doi.org/10.3390/molecules26061716>.
- [42] Merck, 3-(Hydroxymethyl)benzaldehyde AldrichCPR 939760-33-5, (n.d.), <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/product/aldrich/ph017016>. (Accessed 28 May 2023).
- [43] N. Aljaar, J. Conrad, U. Beifuss, Synthesis of 2-aryl-1,2-dihydrophthalazines via reaction of 2-(bromomethyl)benzaldehydes with arylhydrazines, *J. Org. Chem.* 78 (2013) 1045–1053, <https://doi.org/10.1021/jo302491x>.
- [44] L. Dai, S. Ye, NHC catalyzed ϵ -umpolung via *p*-quinodimethanes and its nucleophilic addition to ketones, *ACS Catal.* 10 (2020) 994–998, <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b04409>.
- [45] D. Janssen-Müller, S. Singha, T. Olyschläger, C.G. Daniliuc, F. Glorius, Annulation of *o*-quinodimethanes through *N*-heterocyclic carbene catalysis for the synthesis of 1-isochromanones, *Org. Lett.* 18 (2016) 4444–4447, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02335>.
- [46] G. Xu, Z. Wang, Y. Shao, J. Sun, Copper catalyzed tandem cross coupling and alkynglogous aldol reaction: access to chiral exocyclic α allenols, *Org. Lett.* 23 (2021) 5175–5179, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01712>.
- [47] M. Li, L.P. Cheng, W. Pang, Z.J. Zhong, L.L. Guo, Design, synthesis, and biological evaluation of novel acylhydrazone derivatives as potent neuraminidase inhibitors, *ACS Med. Chem. Lett.* 11 (2020) 1745–1750, <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00313>.
- [48] A.J. Fry, J.M. Porter, P.F. Fry, Electrochemical formation and dimerization of α -substituted benzyl radicals. steric effects on dimerization, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 3191–3194, <https://doi.org/10.1021/jo951577f>.
- [49] D. Vasudevan, Direct and indirect electrochemical reduction of organic halides in aprotic media, *Russ. J. Electrochem.* 41 (2005) 310–314, <https://doi.org/10.1007/S11175-005-0067-2>, 2005 413.
- [50] C. Wang, Y. Yu, W.L. Liu, W.L. Duan, site tunable Csp^3H bonds functionalization by visible light induced radical translocation of *N* alkoxyphthalimides, *Org. Lett.* 21 (2019) 9147–9152, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03524>.
- [51] L.L. Chai, Y.H. Zhao, D.J. Young, X. Lu, H.X. Li, Ni(II)-Mediated photochemical oxidative esterification of aldehydes with phenols, *Org. Lett.* 24 (2022) 6908–6913, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02560>.
- [52] C. Einhorn, J. Einhorn, C. Marcadal-Abadi, Mild and convenient one pot synthesis of *N*-hydroxyimides from *n*-unsubstituted imides, *Synth. Commun.* 31 (2001) 741–748, <https://doi.org/10.1081/SCC-100103264>.