



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

”Electrocatalisis en una celda excell con un análogo de TEMPO⁺ para la oxidación selectiva de alcoholes a carbonilos”

TESIS

Que para obtener el grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Presenta:

Q.F.B. Edgar Ortíz López

Dirigido por:

Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe

Dr. Erick Cuevas Yáñez

Dr. Juan Manuel Peralta Hernández

Toluca, Estado de México, Enero de 2018.



Esta tesis fue registrada con número MSCSQS-4016, ante la Secretaría de Investigación de la UAEMéx con título: **Electrocatalisis en una celda excell con un análogo de TEMPO⁺ para la oxidación selectiva de alcoholes a carbonilos**. Esta tesis se realizó en el Centro Conjunto en Química Sustentable UAEMéx-UNAM, en el laboratorio de electroquímica y electrosíntesis.

Agradecimiento a Conacyt por la beca otorgada para este proyecto con número de CVU 703163.

Agradecimientos a el Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe por permitirme desarrollar este proyecto, su gran apoyo y los conocimientos y experiencias compartidas, al Dr. Erick Cuevas Yañez por su apoyo, asesoramiento, guía para el proyecto. Al Dr. Juan Manuel Peralta Hernández, por su dirección y orientación en el proyecto.

AGRADECIMIENTOS

A Dios mi creador, por impulsarme en esta vida y no dejarme caer, apoyarme en todo momento.

A mi madre Concepción López Feria por su apoyo amor incondicional, cariño y guiarme por el camino de la vida.

A Svetlana Bondarenko por su apoyo incondicional, por todo su amor y por iluminar mi camino hacia Dios.

A mis padrinos Manuel Hernández Luna y Ana Leticia Tamayo Salcedo, por su apoyo incondicional, por las enseñanzas de la vida y por ser un ejemplo a seguir en mi vida.

A mis hermanos Araceli, Edson y Eduardo, por toda la felicidad, apoyo y cariño que me brindan día a día.

A mi papá Jorge Ortíz por sus consejos sobre la vida y ser un ejemplo a seguir para mí.

A mis primos Eliud, Diego, Eric, Pedro, Emanuel por todo su apoyo y las alegrías pasadas al lado de ellos, a Arleth Ortíz, Belem Ortíz, Lidia Ortíz, Luis Ortíz, Emanuel Ortíz, Carlos Ortíz, Carlos López, Edwin López.

A mis tíos y abuelos: Reynaldo, Jaime, Meche, Nicha, Ángel, Enedina, Benito, Victoria, Alberto.

A mis amigos de toda la vida, José Luis Martínez, Edgar Camacho, Sergio Chong, Alma Espinoza, Jesús Valdez, Victor Isaak, Yahir Nolazco, Uriel Gutierrez,, Raúl Arellano., Javier (Pollito)..

A la gente querida de Capulhuac de Mirafuentes por impulsarme y motivarme cada día por realizar el sueño de concluir los estudios.

A mis amigos del CCIQS por su apoyo en todo momento: Osmar Alí, Ernesto López, Sergio López, Dora Mariana, M en C. Gerarado Salinas, Dr. Esdrey, Dr. Alfredo del Oso.

A los técnicos: M. en C. Nieves Zavala Segovia, M. en C. Lizbeth Triana Cruz, Lic. Citlalli Martínez Soto y M. en C. Alejandra Núñez Pineda, por brindarme su asesoría, durante el desarrollo del proyecto.

RESUMEN

Las especies oxidadas del TEMPO (Radical 2,2,6,6 tetrametilpiperidinil-*N*-oxilo) y TEMPOL (Radical 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-*N*-oxilo) son agentes oxidantes suaves (que permiten la oxidación de alcoholes primarios a aldehídos) que se han empleado para la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos y de alcoholes secundarios a cetonas. Una desventaja de estos compuesto es que presentan solubilidad en medio acuoso y medio orgánico, es difícil su recuperación y también su empleo como agentes oxidantes reusables.

La síntesis del sulfatotempo Na[TEMPO-SO₃] es una alternativa a solucionar estos problemas, dado que la polaridad de este sustrato permitirá que se encuentre presente en fase acuosa.

En el capítulo I se menciona los antecedentes de los diferentes análogos del TEMPO y TEMPOL, el uso de estos análogos en medios orgánicos, bifásicos y electroquímicos para la oxidación de alcoholes a compuestos carbonílicos. En este mismo capítulo se presentan las diferencias entre celdas electroquímicas in cell y excell.

En el capítulo II se indica la justificación, hipótesis y objetivos del proyecto.

En el capítulo III, se muestra el material, los reactivos y síntesis de materia prima para la realización del proyecto.

En el capítulo IV, se presenta la síntesis química del sulfatotempo, su caracterización electroquímica, la comparación en solubilidad con el TEMPOL, la catálisis electroquímica que presenta el sulfatotempo y algunas reacciones de oxidación de alcoholes bencílicos, primarios y secundarios.

ABSTRACT

The oxidized species of TEMPO (Radical 2,2,6,6 tetramethylpiperidinyl-*N*-oxyl) and TEMPOL (Radical 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-*N*-oxilo) are mild oxidizing agents that have been used for the selective oxidation of primary alcohols to aldehydes and alcohols secondary to ketones. A disadvantage of these compounds is that they present solubility in aqueous

medium and organic medium, their recovery is difficult and also their use as reusable oxidizing agents.

The synthesis of sulfatotempo Na [TEMPO-SO₃] is an alternative to solve these problems, since the polarity of this substrate will allow it to be present in the aqueous phase.

Chapter I mentions the background of the different TEMPO and TEMPOL analogues, the use of these analogs in organic, biphasic and electrochemical media for the oxidation of alcohols to carbonyl compounds. In this same chapter the differences between electrochemical cells in cell and excell are presented.

Chapter II indicates the justification, hypothesis and objectives of the project.

In chapter III, the material, the reagents and synthesis of raw material for the realization of the project are shown.

In chapter IV, the chemical synthesis of sulfatotempo, its electrochemical characterization, the comparison in solubility with TEMPOL, the electrochemical catalysis presented by sulfatotempo and some reactions of oxidation of benzylic, primary and secondary alcohols are presented.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

TEMPO	Radical	2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-N-oxilo	CAN	Nitrato cerico amoniacal
TEMPOL	Radical	4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-N-oxilo	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCM	Diclorometano		DMSO	Dimetilsulfóxido
t.a	Temperatura ambiente		H	Átomo de Hidrógeno
eq.	Equivalente		EtOAc	Acetato de etilo
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio		min	Minutos
ACN	Acetonitrilo		TMDP	N,N,N',N'-Tetrametil- <i>p</i> -fenilendiamina
PEG	Polietilenglicol		CV	Carbón vítreo
mL	Mililitros		CE	Contraelectrodo
[bmim] [PF₆]	1-butil-3-metilimidazolio hexafluorofosfato		ET	Electrodo de trabajo
nm	Nanómetros		MeOH	Metanol
E°	Potencial formal de oxidación		TEMPO⁺-[SO₃⁻]	ion oxoamonio del sulfatotempo
RE	Electrodo de Referencia			

FIGURAS Y TABLAS

Figuras

- Figura 1. TEMPO y su oxidación al correspondiente ion oxoamonio (Ref. 6).
- Figura 2. Reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO/ TBAB/H₅IO₆/alúmina (Ref. 8).
- Figura 3. Reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO/PhIO/ Yb(OTf)₃ (Ref. 9).
- Figura 4. Reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO/ CuCl en líquido iónico (Ref. 10).
- Figura 5. Reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO/ Ioduro/piridina (Ref. 11).
- Figura 6. Reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO/CAN (Ref. 12).
- Figura 7. Reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO/ Cu (ClO₄)₂ / TMDP / DABCO (Ref. 13).
- Figura 8. Reacción de oxidación de alcoholes con Cu (ClO₄)₂ / acetamido-TEMPO / DMAP (Ref. 14).
- Figura 9. Reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO/ PhICl₂ (Ref. 15).
- Figura 10. Reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO, FeCl₃ y L - valina (Ref. 16).
- Figura 11. Reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO/ Fe (NO₃)₃ · 9H₂O/ NaCl (Ref. 17).
- Figura 12. Reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO/ Cu/ DMAP (Ref. 18).
- Figura 13. Reacciones de oxidación de alcoholes empleando un catalizador de TEMPO perfluoroalquilado a) sistema sin metales, b) sistema con metales (Ref. 20 y 21).
- Figura 14. Reacción de oxidación de alcoholes con AZADO y 1-Me-AZADO (Ref. 22).
- Figura 15. Reacción de oxidación de alcoholes con [4-hidroxi-TEMPO + NaCl] / SiO₂ (Ref. 23).
- Figura 16. Reacción de oxidación de la Metil α-D-glucopiranosido (Ref. 24).
- Figura 17. PEG-TEMPO (Ref. 25).
- Figura 18. Síntesis del PEG-TEMPO (Ref. 25).
- Figura 19. Reacción de electrooxidación del 4-fenil-butanol (Ref. 26).
- Figura 20. WS-TEMPOS aniónicos a) izquierda y b) derecha (Ref. 26).
- Figura 21. Sistema de electrooxidación de alcoholes con WS-TEMPOS Aniónicos (Ref. 26).
- Figura 22. Reacción de electrooxidación del 1-(4-clorofenil)etanol (Ref. 26).
- Figura 23. Celda no dividida (izquierda) y celda dividida (derecha) (Ref. 6).
- Figura 24. Celda in cell
- Figura 25. Celda excell.
- Figura 26. Autolab PGSTAT302N Potenciostato-Galvanostato.
- Figura 27. Celda electroquímica empleada (izquierda) para la realización de Voltamperometría cíclica. Electrodo de carbón vítreo (derecha).
- Figura 28. Síntesis del epoxitempo
- Figura 29. Epiclorihidrina
- Figura 30. Reacción de Tempo y trietilamina
- Figura 31. Síntesis del sulfatotempo (TEMPO-OSO₃⁻).
- Figura 32. Reacción de reducción del sulfatotempo.
- Figura 33. Estrategia de síntesis para análogos aniónico y catiónico de TEMPO
- Figura 34. Reacción de Hidroxitempo (TEMPOL) con diferentes electrófilos
- Figura 35. Voltamperograma del Tempol y sulfatotempo, iniciando el barrido de potencial de corriente nula (E_{i-0}= 0.002 V) en sentido anódico a una velocidad de 50 mV/s.
- Figura 36. Voltamperograma del Tempol y sulfatotempo, iniciando el barrido de potencial de

corriente nula ($E_i=0=0.002\text{ V}$) en sentido anódico a una velocidad de 250 mV/s.
Figura 37. Voltamperograma del Tempol y sulfatotempo, iniciando el barrido de potencial de corriente nula ($E_i=0=0.002\text{ V}$) en sentido anódico a una velocidad de 500 mV/s.
Figura 38. Gráfico donde se muestra la I_{pa}/I_{pc} vs mV/s del Hidroxitempo y Sulfatotempo.
Figura 39. Mecanismo electrocatalítico
Figura 40. Voltamperograma en el cual se muestra el incremento de la corriente anódica al ir adicionando el alcohol *p*-metoxibencílico a 5 mM de sulfatotempo.
Figura 41. Voltamperograma en el cual se muestra el incremento de la corriente anódica al ir adicionando el alcohol MeOH a 5 mM de sulfatotempo.
Figura 42. Voltamperograma en el cual se muestra el incremento de la corriente anódica al ir adicionando el alcohol *p*-nitrobencílico a 5 mM de sulfatotempo.
Figura 43. Gráfico que relaciona la adición de alcoholes a sulfatotempo.
Figura 44. Reacción de transformación del sulfatotempo (TEMPO-[SO₃-]) a ión oxoamonio (TEMPO⁺-[SO₃-]).
Figura 45. Espectro de UV/Vis de la electrolisis de sulfatotempo 50 mg a 20 mA, 1V y diferentes tiempos.
Figura 46. Imágenes del cambio de color al realizar la electrolisis de sulfatotempo.
Figura 47. Espectro de UV/ Vis de la electrolisis de sulfatotempo.

Tablas

Tabla 1. Comparación condiciones para la oxidación de diversos alcoholes en medio bifásico (Ref. 19).
Tabla 2. Rendimiento por ciclo en la reutilización del PEG-TEMPO (Ref. 25).
Tabla 3. Experimentos para la electrooxidación de diversos alcoholes (Ref. 26).
Tabla 4. Diferentes condiciones para la reacción del epoxitempo con trietilamina
Tabla 5. Comparación de solubilidad del sulfatotempo, tempol y epoxitempo.
Tabla 6. Resultados de la electrolisis de alcoholes bencílicos.
Tabla 7. Resultados de la electrolisis de pregnenolna.

ÍNDICE	Páginas
Introducción.....	12
CAPITULOS	
1. Antecedentes	
1.1 Oxidaciones de alcoholes con TEMPO,.....	16
1.1.1 Oxidaciones de alcoholes con TEMPO en medios orgánicos.....	16
1.1.2 Oxidaciones de alcoholes con TEMPO en medios bifásicos.....	21
1.1.3 Oxidaciones de alcoholes con TEMPO soportado.	23
1.2 Electrooxidaciones con TEMPO´s solubles en agua.....	23
1.3 Celda electroquímicas.....	28
1.4 Celda electroquímica in cell y excell.....	29
2. Justificación, objetivos e hipótesis	31
3. Desarrollo experimental.....	34
4. Resultados y discusión de resultados.....	43
4.1 Síntesis del análogo de tempo soluble en agua.....	43
4.2 Estudio por voltamperometría cíclica del análogo de tempo.....	47
4.2.1 Análisis de la reversibilidad del sulfatotempo y tempol.....	47
4.2.2 Influencia del grupo sulfato en E° (potencial formal de oxidación).....	49
4.2.3 Reversibilidad de los compuestos sulfatotempo y tempol.....	49
4.3 Electrocatálisis.....	51
4.4 Catálisis de diversos alcoholes.....	53
4.5 Caracterización por UV y electrólisis de sulfatotempo.....	56
4.6 Electrooxidaciones de alcoholes.....	59
4.7 Electrooxidación de pregnenonlona a progesterona.....	60
5. Conclusiones.....	62
6. Anexos.....	65
7. Bibliografía.....	83

INTRODUCCIÓN

La electroquímica orgánica se enfoca en la síntesis de moléculas orgánicas, mediante reacciones redox, empleando al electrón como reactivo, así la electroquímica orgánica puede ser una alternativa sostenible para hacer química sintética.

El presente estudio se enfocó en la búsqueda de las condiciones para llevar a cabo reacciones de oxidación de diversos alcoholes primarios y secundarios a partir de un derivado soluble en medio acuoso del TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-*N*-oxilo), el cual es regenerado en una celda tipo excell,¹ Posteriormente se buscó la aplicación de esta metodología en la reacción de oxidación de la pregnenolona a progesterona, ya que a nivel industrial la se emplean reactivos tóxicos y peligrosos el ser humano y el medio ambiente. Este paso de oxidación. La sustitución de los reactivos clásicos CrO₃, Br₂ y Zn ha sido explorada por el sistema catalítico TEMPO/BAIB (Bis-acetoxiidobenceno) como oxidante.² Sin embargo, la posibilidad de usar electricidad como agente oxidante permitiría simplificar el sistema catalítico. El TEMPO y sus derivados son empleados actualmente como oxidantes verdes, sin embargo son poco solubles en agua, por lo que se realizó la síntesis de análogos de TEMPO funcionalizados con una cabeza polar para poder usar una celda de regeneración tipo excell con reactor redox bifásico. Esta forma de trabajar permite una fácil separación del catalizador y los compuestos orgánicos, ya que mediante una separación con disolvente orgánico, se tiene el crudo de reacción. Se logró sintetizar el Na[TEMPO-SO₃] o sulfatotempo un análogo del TEMPOL (4- hidroxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-*N*-oxilo) empleado principalmente para la oxidación selectiva de alcoholes a aldehídos o cetonas. El Na[TEMPO-SO₃] es altamente soluble en medio acuoso por lo cual su recuperación y reciclado es fácil después de llevar a cabo la electrólisis de alcoholes bencílicos a corriente controlada. Por otra parte el TEMPOL presenta alta solubilidad en medio acuoso y orgánico y su recuperación es difícil. Se determinó por voltamperometría cíclica el valor del potencial de oxidación del radical al catión oxoamonio del Na[TEMPO-SO₃] y este valor se comparó contra el TEMPOL. Después se llevaron a cabo experimentos en los cuales el Na[TEMPO-SO₃] realizó catálisis para la oxidación de diversos alcoholes. Finalmente se realizaron electrólisis a corriente controlada de dos alcoholes bencílicos: el alcohol 4-metoxibencílico y 4-nitrobencílico. Las oxidaciones se dieron con buenos rendimientos y el medio de reacción con el catalizador se recicló fácilmente para realizar más oxidaciones.

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES

Antecedentes

El evidente incremento de contaminantes y los múltiples problemas que se derivan de ello, han obligado al ser humano a preocuparse por la conservación ambiental; en la actualidad la química tiene que hacer uso de los 12 principios de la química verde, los cuales se encuentran encaminados al diseño e implantación de productos y procesos químicos que reducen los desechos e intentan eliminar la generación de sustancias peligrosas.³ Las restricciones en materia ambiental que los gobiernos de distintos países han impuesto a la calidad de las aguas y gases residuales industriales, ponen a la industria química en la búsqueda de rutas de síntesis más eficientes y menos contaminantes.⁴

Una alternativa para la síntesis orgánica tradicional es el empleo de la electroquímica orgánica, la cual emplea el electrón como catalizador de las reacciones químicas, se usan sustancias menos tóxicas con el medio ambiente, se pueden realizar las reacciones a condiciones de temperatura ambiente y presión ambiental, además el potencial de electrodo puede ser manipulado y a si modificar la velocidad de la reacción electroquímica. La electroquímica orgánica también se ha empleado en síntesis orgánica sino también en áreas como: catálisis, bioquímica, química medicinal y química ambiental.⁵

Las oxidaciones de alcoholes son importantes, ya que gracias al oxidarlos se logran desarrollar compuestos carbonílicos (aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos), los cuales son la materia prima para la síntesis de nuevas moléculas con diversas aplicaciones. La oxidación del alcohol en la pregnenolona que genera la progesterona (cetona), una hormona empleada durante la etapa de gestación en las mujeres. Otro ejemplo es el alcanfor una cetona que se ha usado como analgésico.

1.1 Oxidación de alcoholes con TEMPO

El TEMPO (2,2,6,6 tetrametilpiperidinil-*N*-oxilo) es un radical persistente estable al medio ambiente y se usa como un pro-reactivo para llevar a cabo reacciones de oxidación. El TEMPO no es la especie oxidante, si no el ion oxoaminio (TEMPO⁺), el cual es formado *in situ* en la mayoría de los casos, a partir de la oxidación del TEMPO con un co-oxidante en cantidad estequiométrica, como el ácido *m*-cloroperbenzoico, metales de transición, bromuro de sodio, hipoclorito de sodio, *N*-clorosuccinimida o [bis(acetoxi)yodo]benceno (BAIB).^{5,6,7}

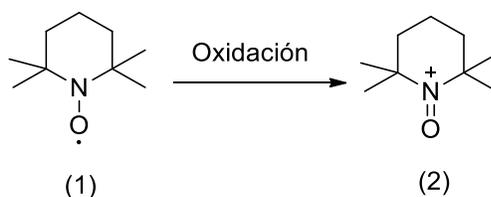


Figura 1. TEMPO y su oxidación al correspondiente ion oxoammonio (Ref. 6).

El radical TEMPO es un catalizador empleado en diversas aplicaciones de la síntesis orgánica que incluyen la oxidación de alcoholes, sulfuros y compuestos organometálicos. En general tales oxidaciones pueden llevarse a cabo ya sea en disolventes orgánicos, en sistemas bifásicos e incluso en agua.

1.1.1 Oxidaciones de alcoholes con TEMPO en medios orgánicos.

En la literatura se describen reacciones de oxidación con TEMPO o análogos de este en medios orgánicos.

La oxidación de alcoholes primarios y secundarios, utilizando cantidades catalíticas de TEMPO y bromuro de tetrabutilamonio en combinación con ácido peryódico y alúmina húmeda en diclorometano, es compatible con una amplia gama de grupos funcionales y grupos protectores sensibles a los ácidos. El sistema también permite una oxidación quimioselectiva de alcoholes secundarios en presencia de alcoholes primarios.⁸

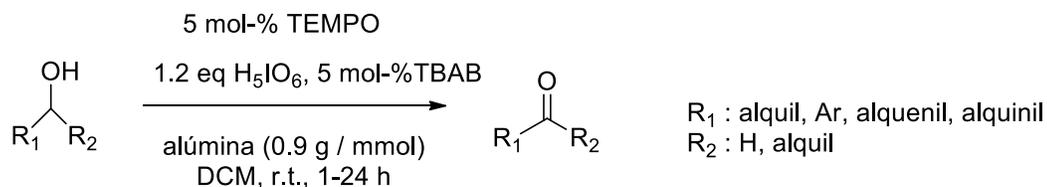


Figura 2. Oxidación de alcoholes con TEMPO/ TBAB/H₅IO₆/alúmina (Ref. 8).

Por otra parte una oxidación rápida de alcoholes primarios y secundarios utilizando cantidades catalíticas de TEMPO y Yb(OTf)₃ en combinación con una cantidad estequiométrica de yodosilbenceno dio compuestos carbonílicos con excelentes rendimientos sin sobreoxidación. La oxidación de alcoholes primarios en presencia de alcoholes secundarios procedió con buena selectividad.⁹

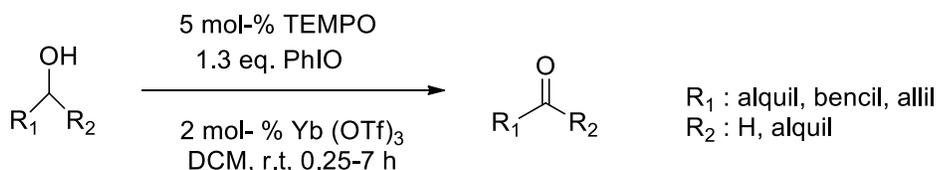


Figura 3. Oxidación de alcoholes con TEMPO/PhIO/ Yb(OTf)₃ (Ref. 9).

Se ha desarrollado una oxidación aeróbica de alcoholes primarios y secundarios a aldehídos y cetonas utilizando TEMPO-CuCl como catalizador en el líquido iónico [bmim] [PF₆]. El sistema no necesita burbujas de O₂ debido a su buena solubilidad en el líquido iónico. Los aldehídos resultantes (sin trazas de ácidos carboxílicos) y cetonas pueden extraerse con disolventes orgánicos. El líquido iónico puede reutilizarse después de lavado con agua y secado bajo alto vacío (8 ciclos para la oxidación del alcohol bencílico: rendimientos del 72%, 70, 68, 70, 65, 64, 62 y 60).¹⁰

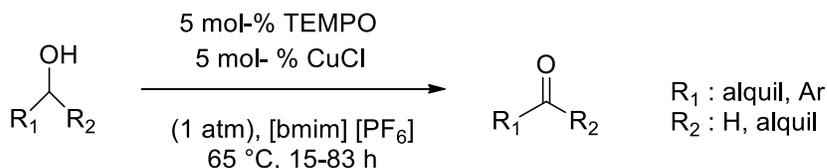


Figura 4. Oxidación de alcoholes con TEMPO/ CuCl en líquido iónico (Ref. 10).

Esta reacción catalizada por 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil (TEMPO) es eficiente utilizando 1-cloro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona como oxidante reciclable que permite la conversión de varios alcoholes a sus correspondientes compuestos carbonílicos generando rendimientos de altos a excelentes, empleando temperatura ambiente y como disolvente acetato de etilo.¹¹

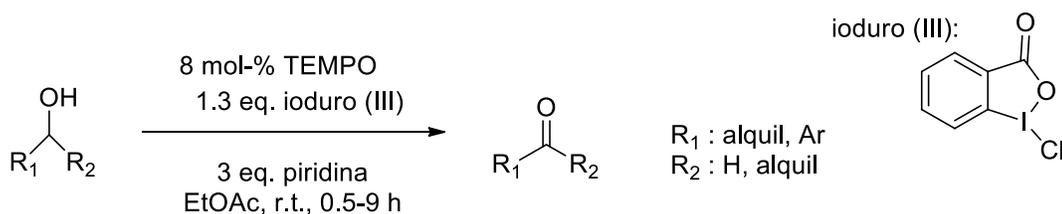


Figura 5. Oxidación de alcoholes con TEMPO/ Ioduro/piridina (Ref. 11).

La combinación de TEMPO y CAN puede utilizarse para la oxidación aeróbica de alcoholes bencílicos y alílicos a sus correspondientes compuestos carbonílicos. Sin embargo, se ha observado que el impedimento estérico impide la reacción con algunos sistemas alílicos sustituidos. El presente método es superior a otros actualmente disponibles debido a sus tiempos de reacción relativamente cortos y excelentes rendimientos.¹²

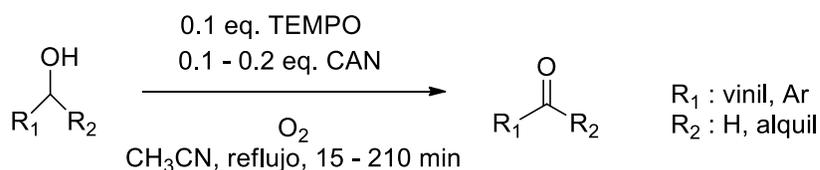


Figura 6. Oxidación de alcoholes con TEMPO/CAN (Ref. 12).

El sistema de cuatro componentes acetamido-TEMPO / Cu (ClO₄)₂ / TMDP / DABCO en DMSO permite una oxidación eficiente de alcoholes a aldehídos o cetonas, a temperatura ambiente con buenos rendimientos de reacción. El sistema catalítico puede ser reciclado.¹³



Figura 7. Oxidación de alcoholes con TEMPO/ Cu (ClO₄)₂ / TMDP / DABCO (Ref. 13).

El sistema Cu (ClO₄)₂ / acetamido-TEMPO / DMAP cataliza la oxidación aeróbica a temperatura ambiente de alcoholes primarios a aldehídos en el líquido iónico [bmpy] PF₆. Los catalizadores se pueden reciclar y reutilizar.¹⁴

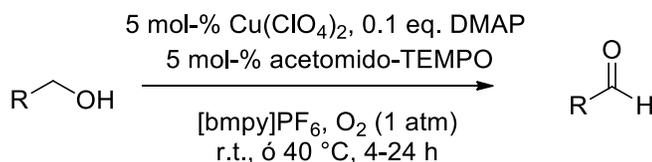


Figura 8. Oxidación de alcoholes con Cu (ClO₄)₂ / acetamido-TEMPO / DMAP (Ref. 14).

Un procedimiento altamente eficiente y suave para la oxidación de diferentes tipos de alcoholes utiliza TEMPO como catalizador, dicloruro de yodobenceno como oxidante estequiométrico y piridina como base. La oxidación de 1,2-dioles da α -hidroxi cetonas o α -dicetonas dependiendo de la cantidad de oxidante utilizada. Se han desarrollado procedimientos de alto rendimiento para la preparación de dicloruros de yodoareno.¹⁵

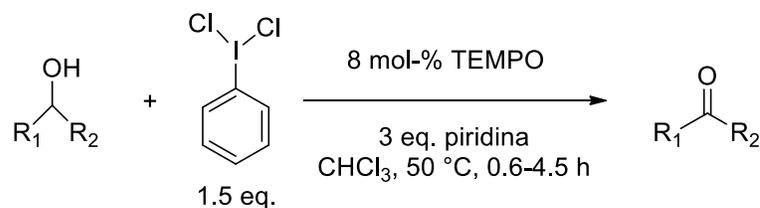


Figura 9. Oxidación de alcoholes con TEMPO/ PhICl₂ (Ref. 15).

Una combinación de FeCl₃, L-valina y TEMPO oxida una amplia gama de alcoholes bencílicos, alílicos y heterocíclico primarios / secundarios a aldehídos y cetonas con buenos y excelentes rendimientos aislados en presencia de oxígeno.¹⁶

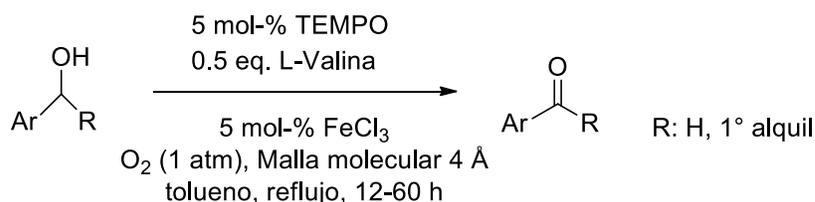


Figura 10. Oxidación de alcoholes con TEMPO, FeCl₃ y L-valina (Ref. 16).

Una oxidación suave de alcoholes alílicos que utilizan Fe(NO₃)₃ · 9H₂O / TEMPO / NaCl como catalizadores a presión atmosférica de oxígeno y a temperatura ambiente proporciona una vía conveniente para la síntesis de enoles, enonas o sistemas α,β-insaturados, Con la retención de la configuración de doble enlace.¹⁷

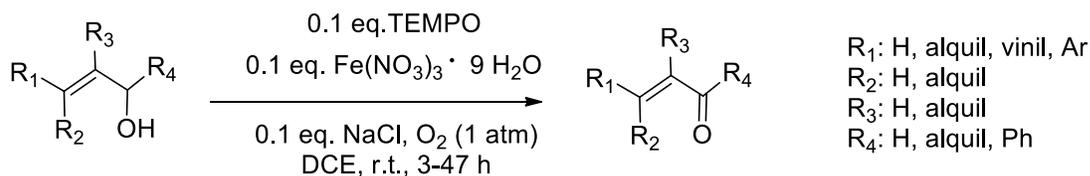


Figura 11. Oxidación de alcoholes con TEMPO/ Fe (NO₃)₃ · 9H₂O/ NaCl (Ref. 17).

Un método para generar aldehídos (E)- α,β -insaturados a partir de alcoholes Z- o E- α,β -insaturados implica una oxidación catalizada por Cu seguida por una isomerización Z / E organocatalítica con N, N-dimetilaminopiridina (DMAP).¹⁸



Figura 12. Oxidación de alcoholes con TEMPO/ Cu/ DMAP (Ref. 18).

1.1.2 Oxidaciones de alcoholes con TEMPO en medios bifásicos

Los cristales del hipoclorito de sodio pentahidratado con contenidos muy bajos de NaOH y NaCl oxidan alcoholes primarios y secundarios a los correspondientes aldehídos y cetonas en presencia de TEMPO / Bu₄NHSO₄ sin ajuste de pH en medio bifásico (XXXcual es el medio?). Este nuevo método de oxidación es también aplicable a los alcoholes secundarios estéricamente impedidos.¹⁹

Tabla 1. Comparación condiciones para la oxidación de diversos alcoholes en medio bifásico (Ref. 19).

Sustrato	NaOCl·5 H ₂ O (eq.)	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%)
	1.2	5	0.5	95
	1.1	5	1	91
	1.6	15	2.25	92

Los reactivos derivados de TEMPO marcados con múltiples cadenas de perfluoroalquilo y restos de triazol promueven la oxidación de alcoholes en aldehídos, en mezclas de disolvente orgánico / agua con velocidades de reacción comparables a los reactivos TEMPO homogéneos y pueden recuperarse fácilmente mediante filtración líquido / emulsión.^{20,21}

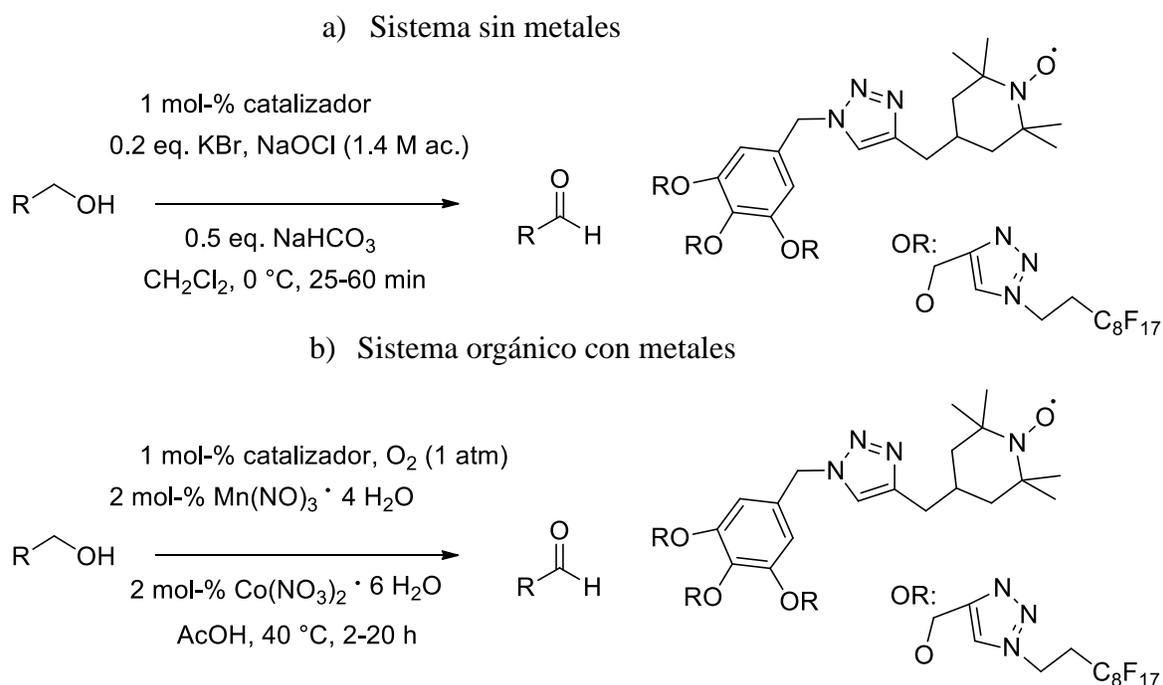


Figura 13. Reacciones de oxidación de alcoholes empleando un catalizador de TEMPO perfluoroalquilado a) sistema sin metales, b) sistema con metales (Ref. 20 y 21).

Una clase de catalizadores de nitroxilo estables son el 2-azaadamantano *N*-oxilo (AZADO) y 1-Me-AZADO, estos presentan una capacidad superior catalítica que el TEMPO, convirtiendo varios alcoholes estéricamente impedidos en los correspondientes compuestos carbonílicos con excelentes rendimientos.²²



Figura 14. Oxidación de alcoholes con AZADO y 1-Me-AZADO (Ref. 22).

1.1.3 Oxidaciones de alcoholes con TEMPO soportado.

Un método conveniente es la preparación de un catalizador TEMPO soportado en sílice. El catalizador preparado a partir de [4-hidroxi-TEMPO + NaCl] / SiO₂ se utilizó para la oxidación aeróbica de alcoholes a carbonilos bajo condiciones de reacción suaves en presencia de Fe(NO₃)₃ • 9H₂O. Los alcoholes se convirtieron en los carbonilos con buenos rendimientos. Después de una simple filtración, el catalizador puede reutilizarse al menos seis veces.²³

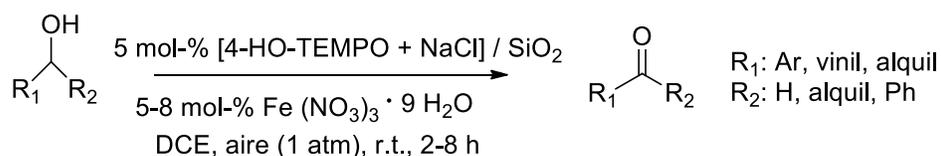


Figura 15. Oxidación de alcoholes con [4-hidroxi-TEMPO + NaCl] / SiO₂ (Ref. 23).

1.2 Electrooxidaciones con TEMPO's solubles en agua

En 1999 Schäfer y colaboradores reportaron la electrooxidación de azúcares en agua con el TEMPO. Un ejemplo que se cita es la oxidación de la Metil α-D-glucopiranosido se obtuvo con buenos rendimientos, las mejores condiciones de electrooxidación fueron: empleando un buffer de 0.4 M de NaHCO₃/Na₂CO₃ 0.3 M. Dando rendimientos del 91%. Una desventaja de utilizar esta metodología es que se tiene que purificar la fase orgánica para poder recuperar el TEMPO aunque solo se recupera en un 78 %.²⁴

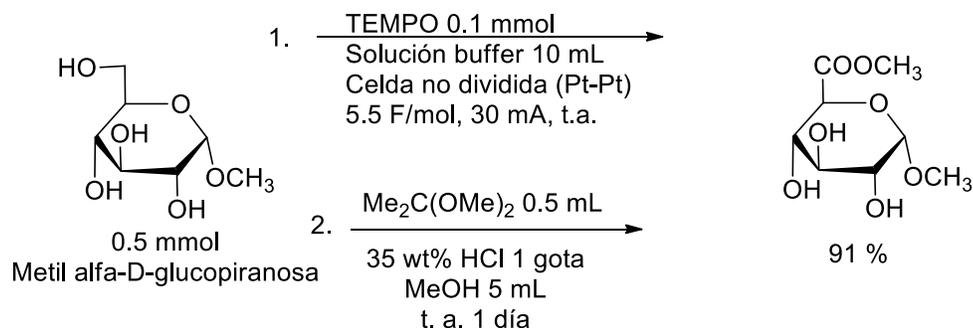


Figura 16. Reacción de oxidación de la Metil α -D-glucopiranosido (Ref. 24).

En la literatura se han reportado diversos análogos del TEMPO, con la finalidad de mejorar los procesos de oxidación de alcoholes. Ya que mejoran los rendimientos de las conversiones de oxidación, y se logran reciclar. Se han reportado análogos del TEMPO con la finalidad de emplearlos en oxidaciones en sistemas bifásicos y poder recuperarlos del medio de reacción. El grupo de investigación de Pozzi y *et al*, reportaron al PEG-TEMPO (Figura 17)²⁵.

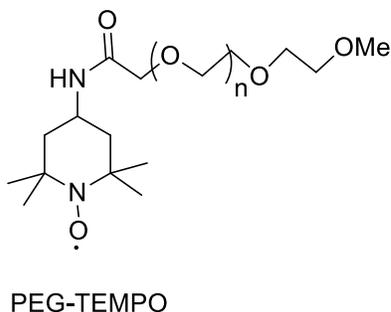


Figura 17. PEG-TEMPO (Ref. 25).

La síntesis del PEG-TEMPO se llevó a cabo a partir de la oxidación del PEG monometil éter (P.M. 350g /mol) al correspondiente ácido carboxílico en un 85 % de rendimiento, después el ácido carboxílico se trató con cloruro de tionilo seguido del 4-amino-TEMPO y formar el producto deseado PEG-TEMPO en un 81 % de rendimiento (Figura 18).

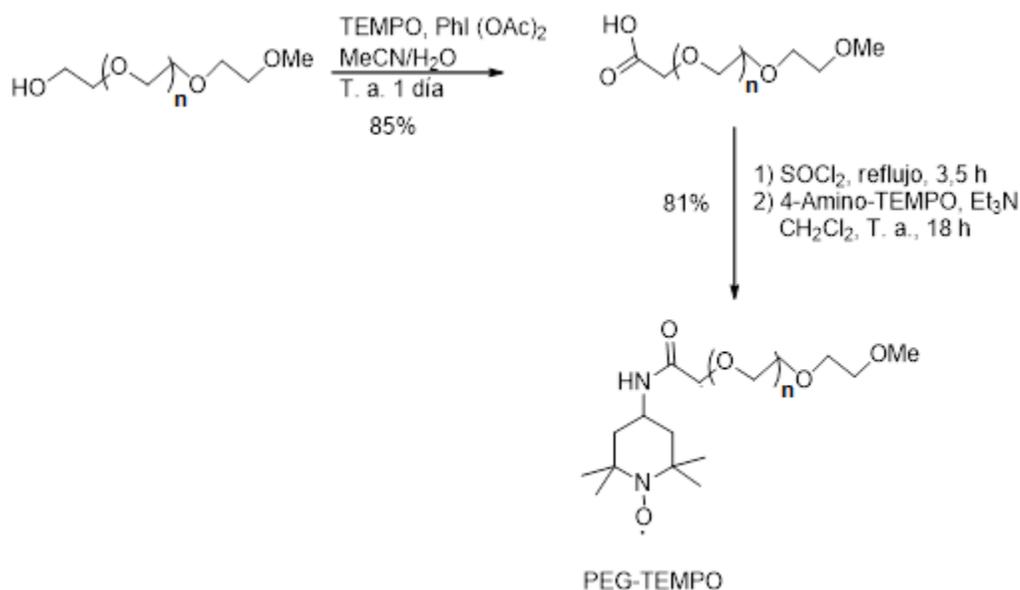


Figura 18. Síntesis del PEG-TEMPO (Ref. 25).

El PEG-TEMPO, se empleó para la electrooxidación del 4-fenil-butanol, en una solución acuosa de 20% peso de NaBr se utilizó una celda no dividida. Se emplearon electrodos de Pt a corriente controlada (30 mA/cm^2), esto se mantuvo hasta que 2.5 F/mol de electricidad fueron administrados. Después se purificó el producto a través de una columna cromatográfica empacada con SiO_2 , dando un rendimiento del 96% (Figura 19). El catalizador se puede reciclar (o reusar) al menos 6 veces con apenas una ligera pérdida del rendimiento. La desventaja de este método es la cantidad y la variedad de alcohol que se puede emplear ya que al trabajar en un medio acuoso la solubilidad se convierte en el factor limitante de un posible escalamiento.

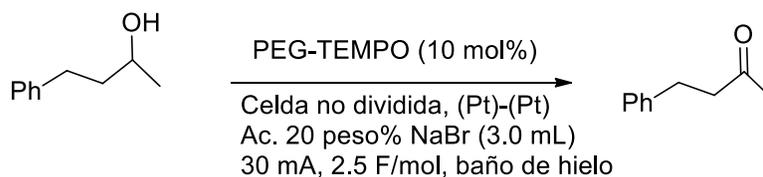


Figura 19. Reacción de electrooxidación del 4-fenil-butanol (Ref. 25).

Tabla 2. Rendimiento por ciclo en la reutilización del PEG-TEMPO (Ref. 25).

Ciclo	Rendimiento (%)
1	96
2	90
3	94
4	94
6	92

Este mismo grupo de investigación reportó la síntesis de WS-TEMPO aniónicos (Figura 20).²⁶

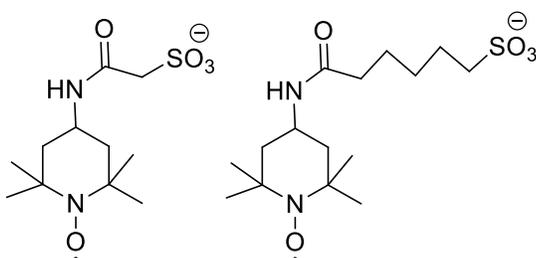


Figura 20. WS-TEMPO aniónicos a) izquierda y b) derecha (Ref. 26).

Estos derivados análogos de TEMPO se han utilizado para la oxidación de varios alcoholes mediante el siguiente sistema (Figura 21).

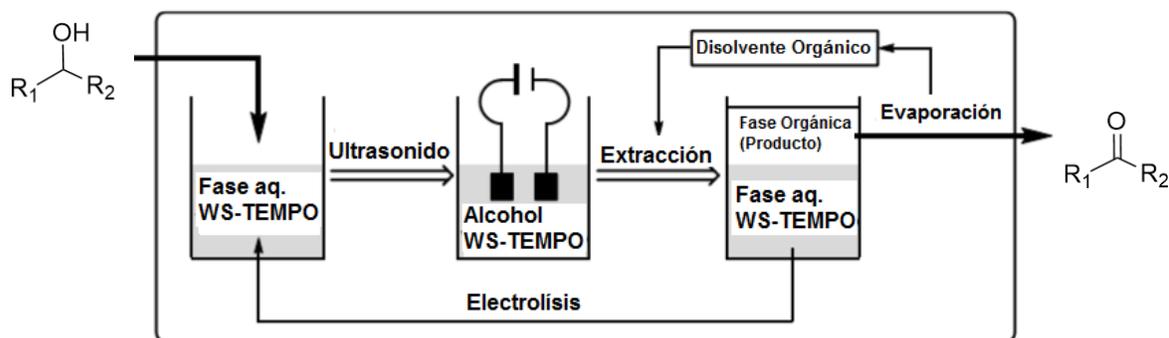


Figura 21. Sistema de electrooxidación de alcoholes con WS-TEMPOS Aniónicos (Ref. 26).

Para la realización de la electrólisis a corriente controlada, como alcohol de prueba los autores utilizaron 1-(4-clorofenil)etanol y 10 % mol de **1a** o **1b** 2.5 F/mol, 30 mA de corriente, 0.1 M de electrólito soporte Et₄NClO₄ (Perclorato de tetraetilamonio) a temperatura ambiente, como electrodo de trabajo Pt y contraelectrodo Pt (Figura 22).

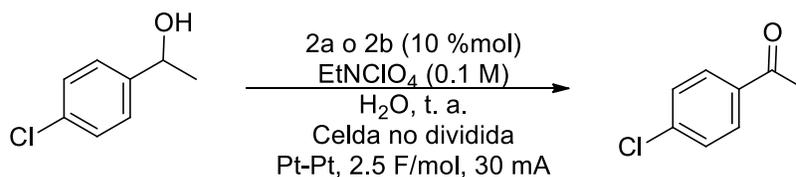
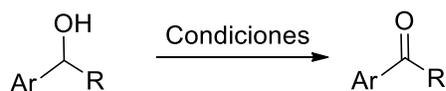


Figura 22. Electrooxidación del 1-(4-clorofenil)etanol (Ref. 26).

También realizaron electrooxidaciones de una serie de alcoholes, con las condiciones encontradas previamente (Tabla 3) reportando rendimientos desde 20 a 80 %. No hubo gran diferencia entre alcoholes bencílico primarios o secundarios, el rendimiento es casi similar. En el caso del alcohol del ensayo 6 mencionan que fue difícil su oxidación debido a que este es un sólido y los alcoholes anteriores eran líquidos.

Tabla 3. Experimentos para la electrooxidación de diversos alcoholes (Ref. Tab 26).



Ensayo	Ar	R	Rendimiento (%)
1	Ph	Et	81
2	<i>p</i> -MeOPh	Me	91
3	<i>p</i> -tBuPh	Me	88
4	<i>p</i> -MeOPh	H	87
5	Ph	Bu	63
6	<i>o</i> -Ph	(-CH ₂) ₃	22

1.3 Celdas Electroquímicas

La electroquímica es la rama de la química que estudia la transformación entre la energía eléctrica y la energía química²⁷ y que se llevan en la interface del electrodo, que usualmente es un metal o semiconductor y un conductor iónico (electrolito). Las reacciones que se llevan a cabo involucran el movimiento de cargas entre los electrodos y el electrolito (especies iónicas en solución). Dentro de las celdas electroquímicas existen las celdas galvánicas o voltaicas y las celdas electrolíticas. En una celda galvánica o voltaica las reacciones son espontáneas y ocurren a partir de las reacciones parciales en los electrodos, donde genera una diferencia de potencial y se obtiene una corriente eléctrica. Inversamente, en una celda electrolítica se generan reacciones no espontáneas y al aplicar una corriente eléctrica o potencial externo, se producen reacciones redox que no son espontaneas. Una celda electroquímica sencilla, consiste en dos electrodos metálicos introducidos en un disolución electrolítica (electrodo de trabajo y contra electrodo), o en dos electrolitos diferentes en contacto iónico por ejemplo, por medio de un puente salino.²⁸ En las celdas electrolíticas existen básicamente 2 tipos de celda: una celda dividida (tipo H) y una no dividida. Las celdas no divididas son más sencillas (pueden ser de vidrio y tener forma redonda frasco, etc.); tanto la oxidación como la reducción tienen lugar dentro de la misma compartimiento. Las celdas divididas requieren una configuración más especializada; la ventaja que se tiene es que ningún sustrato o reactivo se mueve entre compartimentos; el sustrato a oxidar se coloca en forma anódica mientras que el sustrato a reducir se coloca en el compartimiento catódico (Fig. 23).

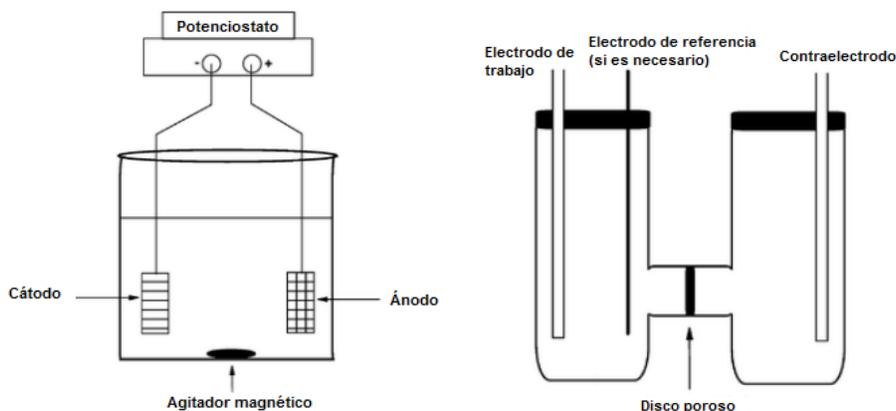


Figura 23. Celda no dividida (izquierda) y celda dividida (derecha) (Ref. 6).

1.4 Celda electroquímica in-cell y ex-cell

La celda electroquímica in-cell tiene la característica que dentro de esta celda se lleva a cabo la reacción electroquímica el producto generado reacciona a su vez químicamente dentro de la misma celda (Fig. 24).

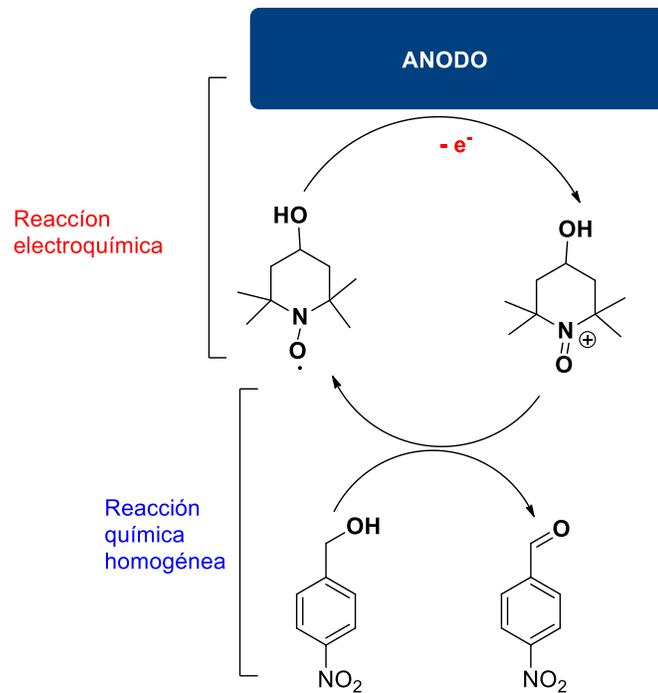


Figura 24. Celda in cell

Mientras que en la celda ex-cell la reacción electroquímica se lleva dentro de la celda, el producto generado reacciona fuera de la celda químicamente.

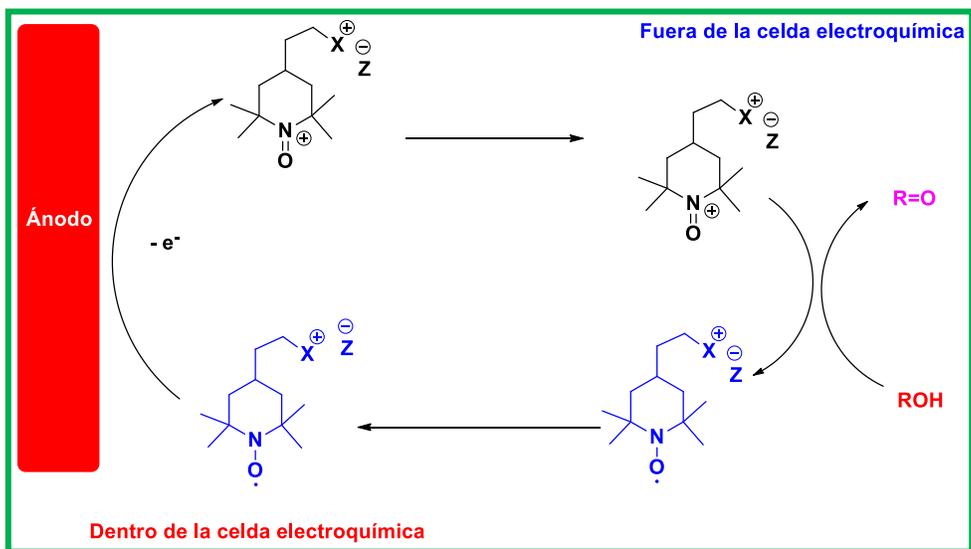


Figura 25. Celda Excell.

CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPOTESIS

6. Justificación

Este proyecto se realiza con la finalidad de buscar alternativas solubles en medio acuosos para la oxidación electrocatalítica con análogos de TEMPO^+ , dado que este reactivo es ampliamente utilizado en reacciones de oxidación de alcoholes.

El impacto que tiene este proyecto se basa en los principios de la química verde, ya que se busca emplear sistemas catalíticos, lo cual reduce la toxicidad hacia el ser humano y contribuir al cuidado del medio ambiente.

7. Objetivo general y específicos

General

- Generar el derivado soluble en medio acuoso $\text{TEMPO}^+[\text{SO}_3^-]$ (ion oxoamonio) en una celda electroquímica. Mediante reacciones químicas de funcionalización del 4-hidroxitempol (Tempol).
- Emplear el derivado obtenido en la oxidación electrocatalítica de alcoholes bencílicos, primarios y secundarios.

Específicos

- Sintetizar 2 derivados solubles del TEMPO. A través de reacciones químicas modificando la estructura del TEMPOL (hidroxitempol).
- Implementar un reactor electroquímico para la regeneración de análogos de TEMPO^+ ($\text{TEMPO}^+[\text{SO}_3^-]$ o ion oxoamonio) a partir de derivados solubles en medio acuoso del TEMPO.
- Encontrar las condiciones experimentales de intensidad de corriente, voltaje, pH y concentraciones para lograr la máxima regeneración de TEMPO^+ .

8. Hipótesis

- ✓ Se puede lograr la generación electroquímica de la especie $\text{TEMPO}^+ \text{-}[\text{SO}_3^-]$ por electrooxidación del derivado $\text{TEMPO-}[\text{SO}_3^-]$.
- ✓ Se puede usar la especie $\text{TEMPO}^+ \text{-}[\text{SO}_3^-]$ en la oxidación de diversos alcoholes empleando el derivado soluble en agua.
- ✓ Se puede lograr la transformación de pregnenolona a progesterona a través de la oxidación electroquímica empleando un análogo soluble en agua TEMPO^+ electroregenerado.

CAPITULO 3. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Reactivos y equipos empleados

Las soluciones de trabajo fueron preparadas utilizando productos químicos grado reactivo analítico y agua desionizada. La temperatura de trabajo se controló a temperatura ambiente. Todos los experimentos fueron realizados a presión atmosférica, como soluciones de trabajo se prepararon diversas mezclas 0.1 M de NaHCO_3 y 0.5 M de NaHCO_3 , 0.005 M de alcohol *p*-metoxibencílico, alcohol *p*-nitrobencílico 0.005 M, metanol 0.005 M en agua.

Equipo experimental

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Jones.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro Bruker modelo Tensor 27 con accesorio Platinum ATR Bruker.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (^1H -RMN) y resonancia magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN) fueron determinados en un espectrómetro Bruker-Avance a 300 MHz (usando cloroformo deuterado como disolvente en presencia de tetrametilsilano como estándar interno).

Se realizaron análisis en un espectrofotómetro UV/ Vis Genesys a una longitud de onda de entre 360- 650 nm.

La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro Shimadzu, modelo GCM-QP2010 Plus, utilizando la técnica de impacto electrónico (EI) a 70 eV.

El equipo de electroquímica empleado fue Autolab PGSTAT302N Potenciostato-Galvanostato de Metrohm (Fig. 25). Se utilizó como software Nova 2.0, 2015.



Figura 26. Autolab PGSTAT302N Potenciostato-Galvanostato.

Sistema Electroquímico para Voltamperometría Cíclica

Todos los experimentos se realizaron en una celda electroquímica convencional para tres electrodos fabricada de vidrio con capacidad de 10 mL con flujo de nitrógeno (Ultra alta pureza). Se utilizaron microelectrodos de carbón vítreo de 0.5 cm de diámetro, como contra electrodo un alambre de acero inoxidable, como electrodo de referencia un electrodo de Ag/AgCl (Fig. 26).



Figura 27. Celda electroquímica empleada (izquierda) para la realización de Voltamperometría cíclica. Electrodo de carbón vítreo (derecha).

Sistema electroquímico para electrólisis preparativas

Se utilizó una celda electroquímica tipo H con separador de vidrio poroso, se realizó de forma galvanostática. Fabricada de vidrio con capacidad de 10 mL con flujo de nitrógeno (Ultra alta pureza). Se utilizaron electrodos con un área de 24 cm² de carbón vítreo reticulado de 45 poros/pulgada marca Duocel[®] como ánodo, un alambre de acero inoxidable como cátodo. Se realizaron a corriente controlada. En la parte anódica se colocó un agitador magnético y 5 mL del electrolito en la parte anódica y catódica.

Se necesita un esquema de la celda usada, favor de hacer una y ponerla aquí como una figura extra.

Síntesis de los derivados de TEMPO solubles en medio acuoso.

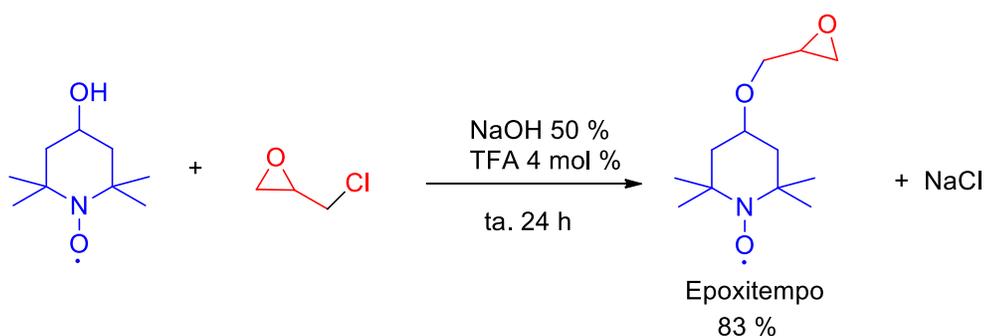


Figura 28. Síntesis del epoxitempo

La síntesis del epoxitempo se realizó acorde a lo publicado por Hickey *et al.* El hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (0.09 g, 4 mol%) y la (±)-epichlorohidrina (2.69 g, 0.032 mol) se disolvieron en una solución de 50% de NaOH acuoso (10 mL). A la mezcla de reacción se le agregó el hidroxitempo (1.00 g, 0.006 mol), y después se dejó en agitación 24 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, a la solución se le agregó mL de agua y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3X10 mL). A la fase orgánica se le dio un lavado con 10 mL con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró en el rotavapor la fase orgánica. El producto fue purificado por columna cromatográfica empacada con sílica, empleando como fase móvil hexano: acetona en una proporción 8:2 con polaridad creciente, el

producto resulto un líquido rojo viscoso (1 g, 83 %) (Fig. 28). Este producto se redujo con fenilhidrazina, debido a que para poderse observar en RMN es necesario generar la correspondiente hidroxilamina.

IR: 2993-2927 cm^{-1} CH, 1463 cm^{-1} N-O, 1362 cm^{-1} NO \cdot , 1092 cm^{-1} C-O (epóxido), 842-899 cm^{-1} C-O-C.

^1H RMN (400 MHz CD_3OD): δ 3.77 (dd, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.92 (dd, 2H), 1.16 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), (Espectro No. 4).



Figura 29. Epiclorhidrina

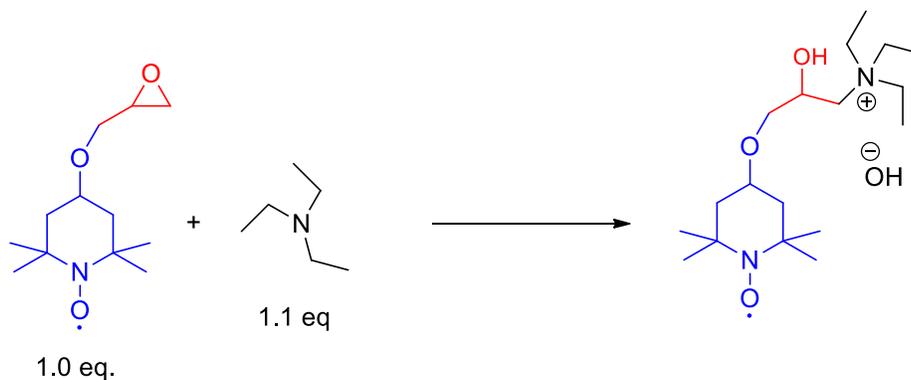


Figura 30. Reacción de Tempo y trietilamina

A partir del epoxitempo se buscó abrir el epóxido con trietilamina. Se obtuvo mezclas de productos polares que fueron difíciles de aislar. Además se utilizaron otras condiciones de

reacción para obtener un solo producto de reacción. Pero así como en el primer caso la apertura del epóxido no era selectiva y no se lograba un producto mayoritario de reacción, (Tabla 4).

Tabla 4. Diferentes condiciones para la reacción del epoxitempo con trietilamina

Ensayo	Disolvente	Temperatura	tiempo	Rendimiento
1	-----	t.a	24 h	No hay reacción
2	-----	50 °C	12 h	Muchos productos de reacción
3	DCM	t. a	24 h	No hay reacción
4	Isopropanol	50 °C	14 h	Muchos productos de reacción
5	Metanol	reflujo	6 h	35 % mezcla de productos polares
6	Metanol	40 °C	24 h	33 % mezcla de productos polares
7	Metanol	t. a	48 h	40 % mezcla de productos polares
8	ACN	t. a	14 h	No hay reacción
9	ACN	Reflujo	14 h	No hay reacción
10	1 mL de buffer acetato de sodio/ácido acético en 4 ml de agua /5 ml de DCM y TBAP	t. a	14 h	No hay reacción
11	1 mL Buffer acetato de	t. a	14 h	No hay reacción

sodio/ácido				
acético + 4 mL				
H ₂ O + 5 mL				
CH ₂ Cl ₂				
y TFA				
12	3	gotas	de t. a	14 h
No hay reacción				
buffer				
ácido/CH ₂ Cl ₂				

En vista de que los resultados no fueron satisfactorios, se preparó otro derivado de TEMPO.

Síntesis del sulfatotempo

En la figura 30 se presenta la síntesis en dos pasos del sulfatotempo (TEMPO-OSO₃⁻) con un rendimiento del 76 %.

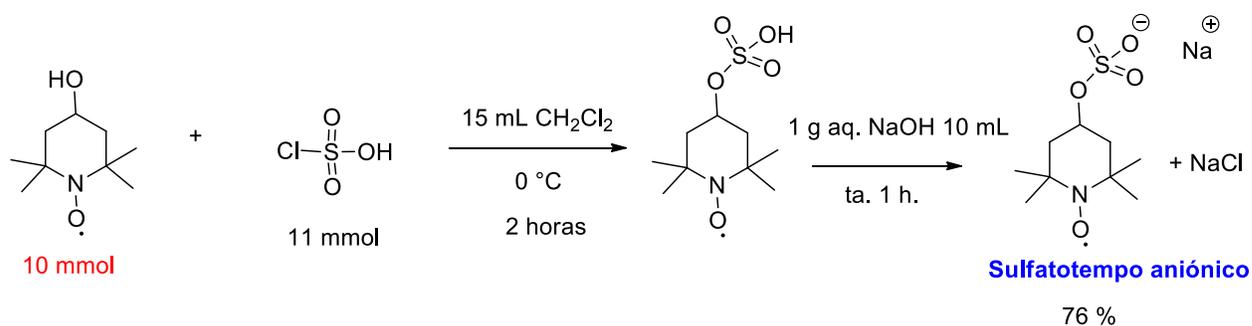


Figura 31. Síntesis del sulfatotempo (TEMPO-OSO₃⁻).

Se disolvieron (1.72 g, 10 mmol) de hidroxitempo en DCM (15 mL), esto se hizo empleando un baño de hielo, después se agregó ClSO₃H (0.74 mL, 11 mmol) en un período de 30 min. Esta mezcla se dejó en agitación con una temperatura de 0-5 °C por 2 horas, la mezcla pasó de un color naranja a amarillo. Después de este tiempo se dejó en agitación a temperatura ambiente por 3 h. Esta mezcla fue tratada con una solución de NaOH (1 g en 10 mL de H₂O) y se dejó en agitación por 1 h, al finalizar este tiempo se midió el pH de la mezcla el cual debería ser ligeramente básico (pH = 8-9), después se realizó una extracción con DCM (3X10 mL), obteniéndose la fase acuosa. La fase acuosa posteriormente se concentró y se evaporó en un

rotavapor. El sólido formado se disolvió en acetona y se filtró. Se concentró la fase líquida y se evaporó la acetona, esto se repitió 3 veces, al final se obtuvo un sólido naranja (2.22 g, 76%); punto de fusión 144°C. Análisis elemental teórico: 4.79 %N 36.98 %C 6.55 %H 10.97 %S. Experimental: 4.87 %N 37.01 %C 6.27 %H 10.63 %S.

IR: 3515 cm^{-1} , 3450 cm^{-1} OH (está presente en forma de H_2O cristalina en la molécula), 1463 N-O cm^{-1} , 1367 cm^{-1} $\text{NO}\cdot$ 1231 cm^{-1} S=O R-O-SO_3^- 1069 cm^{-1} R-O-SO_3^-

Para el análisis de ^1H RMN se realizó la reducción del sulfatotempo con fenilhidracina.

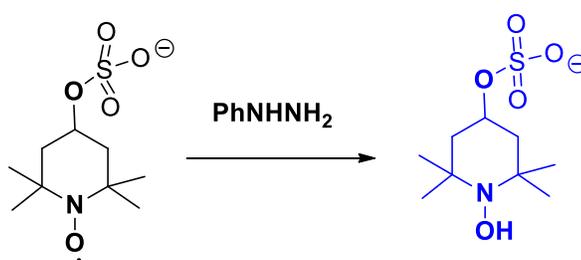


Figura 32. Reacción de Reducción del sulfatotempo

Las señales que presentó el sulfatotempo

^1H RMN (400 MHz DMSO- d_5): δ 4.36 (m, 1H), 1.95 (dd, 2H), 1.35 (dd, 2H), 1.04 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), (espectro No. 4).

Por otra parte también se analizó la materia prima (TEMPOL)

IR: 3409 cm^{-1} OH, 2993-2927 cm^{-1} CH, 1471-1421 cm^{-1} N-O, 1358 cm^{-1} $\text{NO}\cdot$

^1H RMN (400 MHz DMSO- d_5): δ 3.74 (m, 1H), 1.90 (dd, 2H), 1.26 (dd, 2H), 1.05 (s, 6H), 1.03 (s, 6H), (espectro No. 1).

El hidroxitempo es un sólido naranja con punto de fusión 71-73 °C.

La señal más importante que se puede apreciar en ^1H RMN, como diferencia entre el hidroxitempo y el sulfatotempo es el H base de carbono unido a oxígeno presenta multiplicidad y un valor de 3.76 ppm cuando es hidroxitempo y 4.3 ppm cuando es sulfatotempo. El cambio

de este H es debido a la influencia de ión sulfato que hace que este H se mueva a campos más bajo. Por otra parte en IR se aprecia la desaparición de la señal de 3409 cm^{-1} OH del Tempol.

CAPÍTULO 4. Resultados y discusión de resultados

El proyecto se dividió en cinco partes, en la primera se desarrolló una síntesis de un análogo de TEMPO soluble en agua, la segunda se caracterizó el análogo electroquímicamente por voltametría cíclica, tercera se analizó la posible electrocatálisis oxidativa de alcoholes. Después se utilizó en una celda electroquímica para realizar la macroelectrólisis de oxidación de diversos alcoholes y finalmente se intentó la oxidación de la pregnenolona a progesterona.

4.1 Síntesis de análogos de TEMPO solubles en agua.

Se buscó adicionar una cadena alifática al hidroxitempo mediante reacciones S_N2 para poder hacer más polar el hidroxitempo y generar 2 moléculas con una terminación polar, se propuso un método de síntesis inicial donde a partir del intermediario **4** sería posible llegar a los compuestos. Sin embargo se observó que la reactividad del hidroxitempo era nula en el paso del compuesto **1** al **2**, por lo que se concluye que no es una buena estrategia sintética para esta molécula.

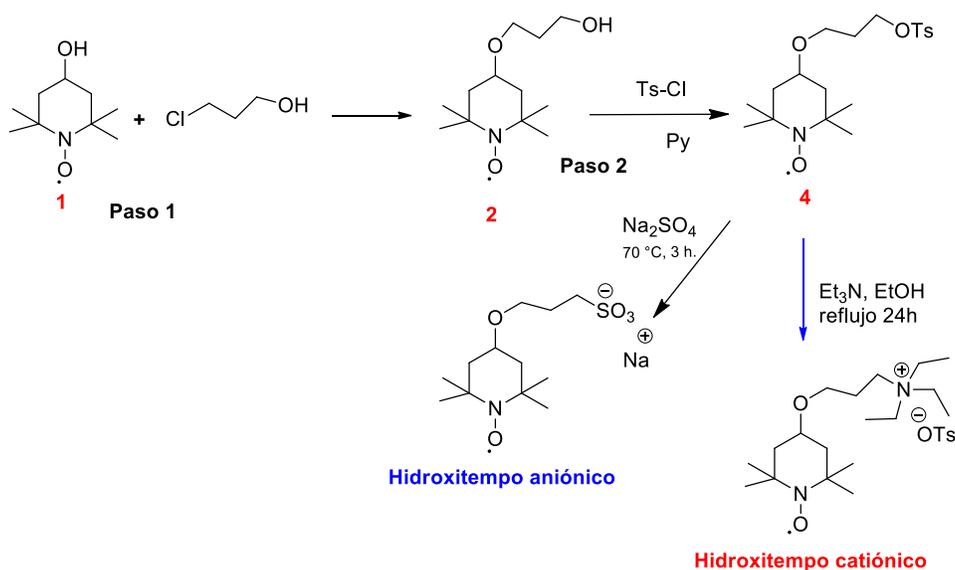


Figura 33. Estrategia de síntesis para análogos aniónico y catiónico de TEMPO

Se decidió entonces emplear diversos reactivos con grupos salientes como cloruros, tosilos, diclorados, con lo cual se comprobó que el OH del hidroxitempo no es un buen nucleófilo para este tipo de moléculas. También se optó por realizar reacciones bifásicas y de igual forma la reactividad no fue la esperada.

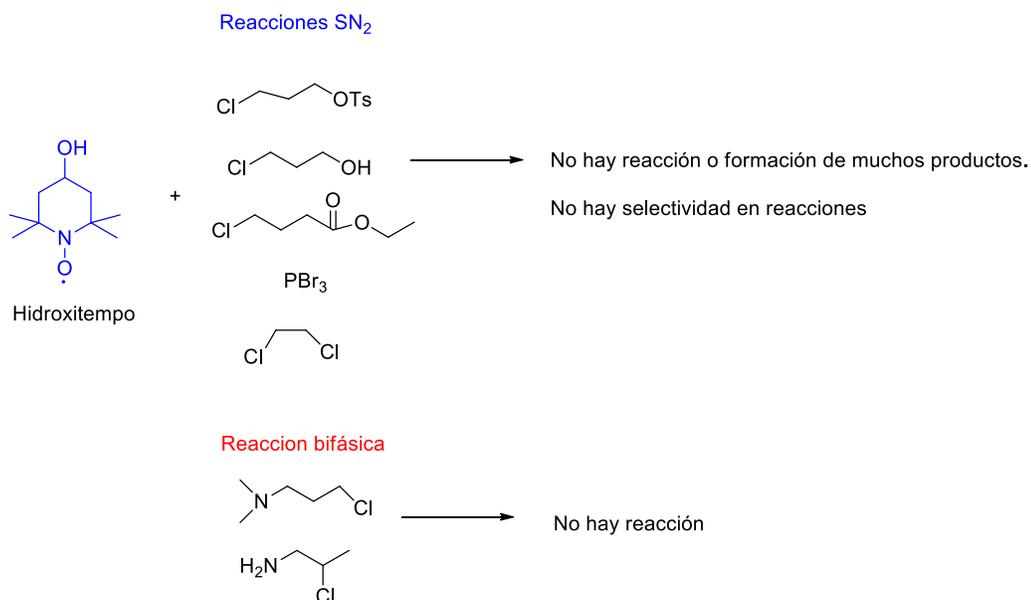
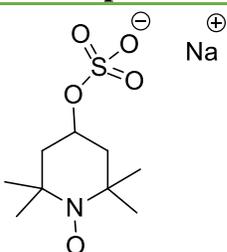
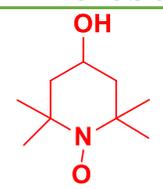
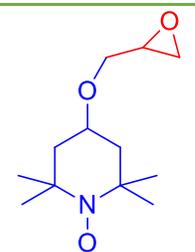


Figura 34. Reacción de Hidroxitempo (TEMPOL) con diferentes electrófilos

Por otra parte se comparó la solubilidad del sulfatotempo, hidroxitempo y epoxitempo en 5 distintos disolventes (Tabla 5). Se puede observar que el sulfatotempo es insoluble en medios orgánicos apolares, mientras el hidroxitempo y epoxitempo si son solubles en medio orgánicos apolares. El sulfatotempo, hidroxitempo y epoxitempo presentan alta solubilidad y parcial en metanol, etanol y acetona. En agua es altamente soluble el sulfatotempo e hidroxitempo. Es importante que el sulfatotempo es soluble en agua e insoluble en medios orgánicos (DCM y AcOEt), debido a que pueden llevarse a cabo reacciones de electrooxidación en agua o utilizando una mezcla AcOEt/H₂O, DCM/H₂O. Para nuestro estudio nos interesó la oxidación de alcoholes en agua, ya que se puede recuperar el electrolito con el electrocatalizador.

Tabla 5. Comparación de solubilidad del sulfatotempo, tempol y epoxitempo.

Compuesto	DCM	AcOEt	Acetona	Etanol	Metanol	Agua
 <p>Sulfatotempo TEMPO-OSO₃⁻</p>	X	X	Parcialmente soluble	✓	✓	✓
 <p>TEMPOL</p>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 <p>EPOXITEMPO</p>	✓	✓	Parcialmente soluble	Parcialmente soluble	Parcialmente soluble	X

4.2 Estudio por voltamperometría cíclica del análogo de tiempo

4.2.1 Análisis de la reversibilidad del sulfatotempo y tempol

Las siguientes figuras muestran los voltamperogramas a diferentes velocidades de barrido del tempol y sulfatotempo. En los cuales se observa que ambos presentan picos máximos de corriente anódica y catódica. Los sistemas son reversibles dado que la distancia entre el pico anódico y catódico son menores a 60 mV, y el cociente de pico anódico/catódico es cercano a 1 a velocidades de barrido de 50 mV/s, 250 mV/s, 500 mV/s (Fig. 35, 36, 37). La voltamperometría cíclica fue realizada en sentido anódico; por lo tanto en el voltamperograma el pico de oxidación corresponde a la transformación del tempol y sulfatotempo a su especie oxidada conocida como ion oxoamonio. Por otra parte el pico de reducción corresponde a la transformación del ion oxoamonio al correspondiente radical (tempol y sulfatotempo).

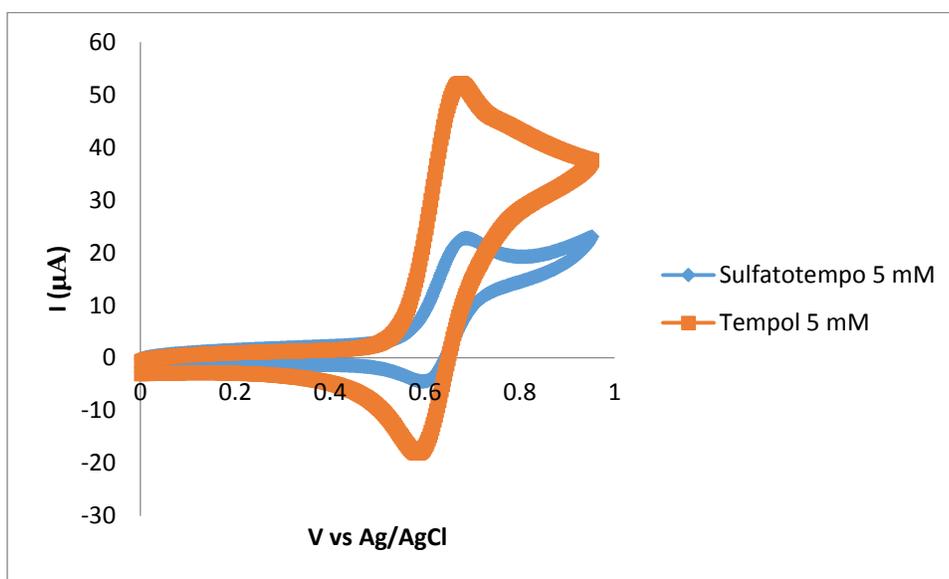


Figura 35. Voltamperograma del Tempol y sulfatotempo, iniciando el barrido de potencial de corriente nula ($E_{i,0} = 0.002$ V) en sentido anódico a una velocidad de 50 mV/s. Utilizando 0.1 M NaHCO_3 , ET: Carbón vítreo, CE: Pt, ER: Ag/AgCl.

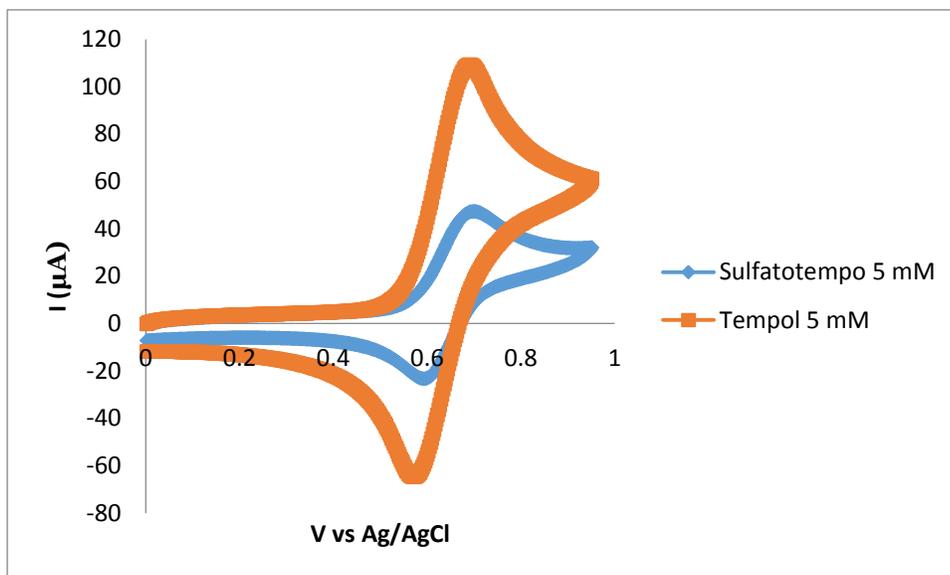


Figura 36. Voltamperograma del Tempol y sulfatotempo, iniciando el barrido de potencial de corriente nula ($E_{i,0} = 0.002$ V) en sentido anódico a una velocidad de 250 mV/s. Utilizando 0.1 M NaHCO_3 , ET: Carbón vítreo, CE: Pt, ER: Ag/AgCl.

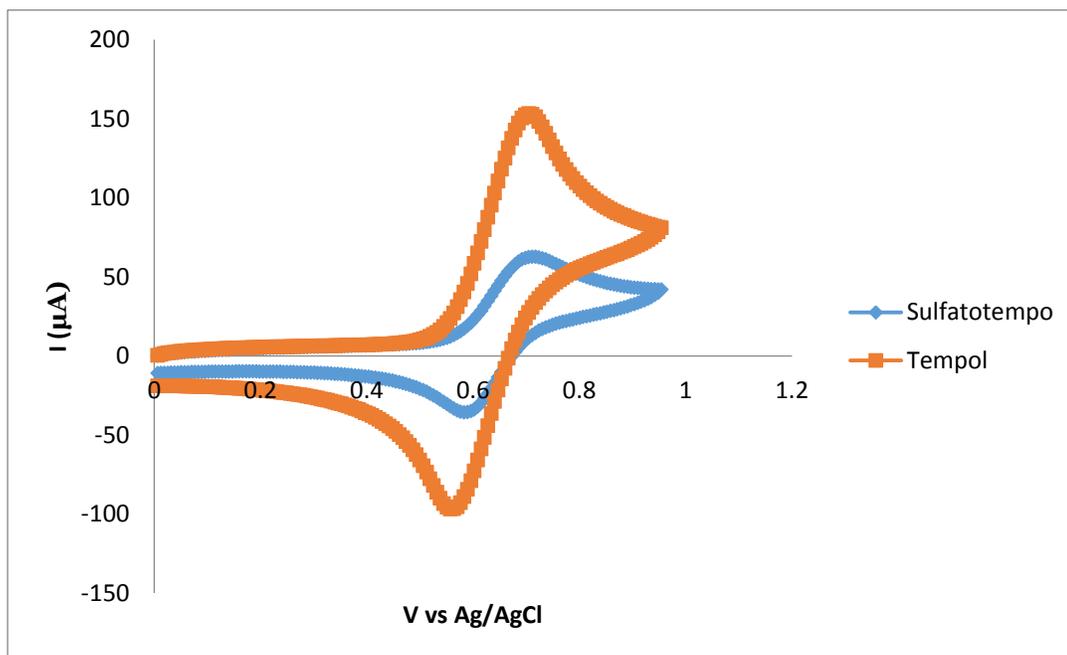


Figura 37. Voltamperograma del Tempol y sulfatotempo, iniciando el barrido de potencial de corriente nula ($E_{i,0} = 0.002$ V) en sentido anódico a una velocidad de 500 mV/s. Utilizando 0.1 M NaHCO_3 , ET: Carbón vítreo, CE: Pt, ER: Ag/AgCl.

4.2.2 Influencia del grupo sulfato en E° (potencial formal de oxidación)

Se calculó el valor de E° (potencial formal de oxidación) mediante la siguiente ecuación:

$$E^\circ = (E_{pa} - E_{pc}) / 2$$

A velocidades de barrido de 250 mV/s:

Tempol: $E^\circ = 20.5$ mV

Sulfatotempo: $E^\circ = 9.5$ mV

A velocidades de barrido de 500 mV/s:

Tempol: $E^\circ = 25$ mV

Sulfatotempo: $E^\circ = 12.5$ mV

Podemos observar que la introducción del grupo sulfato en el sulfatotempo disminuye el valor de E° potencial formal de oxidación comparado con el valor de E° del Tempol. Por lo cual la oxidación del sulfatotempo al ión oxoamonio es más rápida.

4.2.3 Reversibilidad de los compuestos sulfatotempo y tempol.

En la figura 38, se observa que el cociente del pico anódico/catódico se mantiene constante con respecto a la velocidad de barrido a diferentes velocidades por arriba de los 100 mV/s, sin embargo la diferencia entre potencial de pico anódico y catódico es mayor a los 60 mV/s, por lo que el sistema es un claro ejemplo de un par redox reversible. Esta gráfica nos representa que ambos compuestos el tempol y sulfatotempo presentan la posibilidad de ser reversibles al oxidarse y reducirse, requisito indispensable para un sistema electrocatalítico.

Los sistemas reversibles que son lo suficientemente rápidos como para mantener las concentraciones de reactivo y producto en la superficie del electrodo. En la figura 38 se muestra como el cociente de la corriente de pico anódico/pico catódico se aproxima a la unidad, debido a que entre más cercano a la unidad sea esta relación el sistema es más reversible.

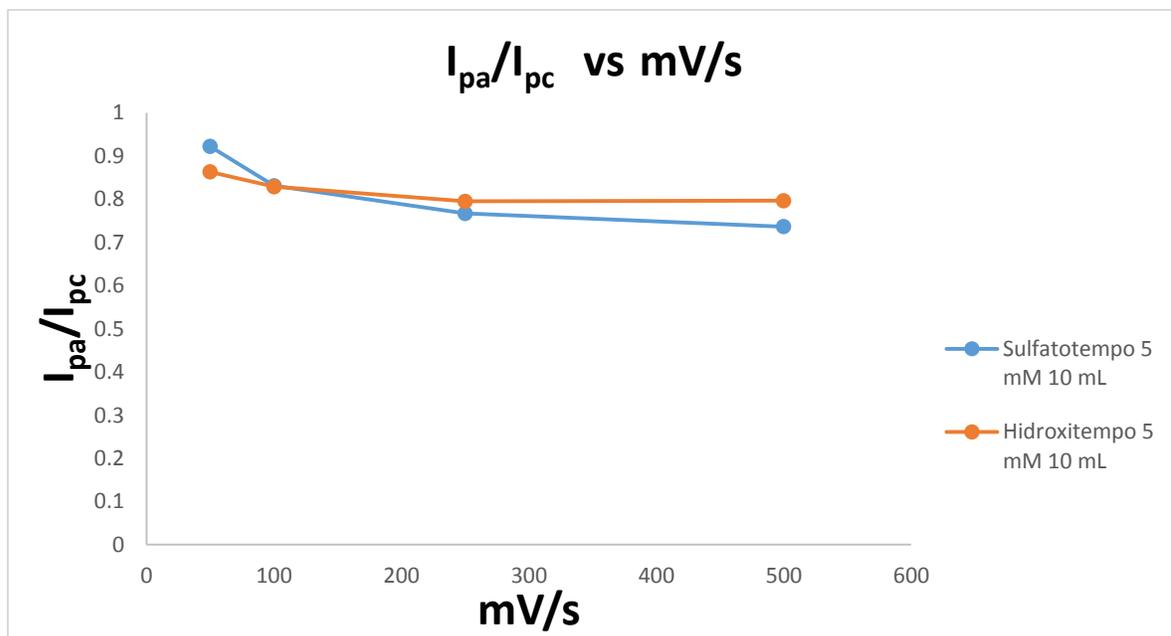


Figura 38. Gráfico donde se muestra la I_{pa}/I_{pc} del Hidroxitempo y Sulfatotempo.

4.3 Electrocatálisis

Cuando a un mismo sobrepotencial, una determinada reacción electroquímica ocurre con velocidades diferentes dependiendo del sustrato electródico, a este fenómeno se le da el nombre de electrocatálisis. En la electrocatálisis se utiliza un potencial en el cual un reactivo se convierte a una especie activa. Debido a esta transformación el compuesto transformado puede reaccionar con una segunda especie de manera química y ser consumida.

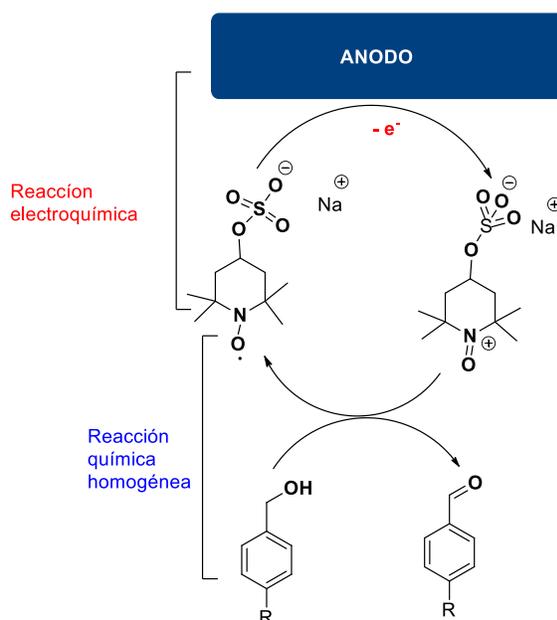


Figura 39. Mecanismo electrocatalítico

En el mecanismo de la figura 39 se observa la reacción de oxidación electroquímica en donde el sulfatotempo radical lleva a cabo una reacción electroquímica en un primer paso, donde pierde un electrón y debido a esto se transforma en el ion oxoammonio (TEMPO⁺-[SO₃⁻]). El ion oxoammonio es un agente oxidante suave que en presencia de un alcohol bencílico puede reaccionar de manera química y transformar el alcohol a aldehído y regenerarse nuevamente al sulfatotempo. Por lo tanto el ión oxoammonio que se genera en el electrodo se consume por la reacción química, por tal motivo el equilibrio del voltamperograma se desplaza hacia la oxidación.

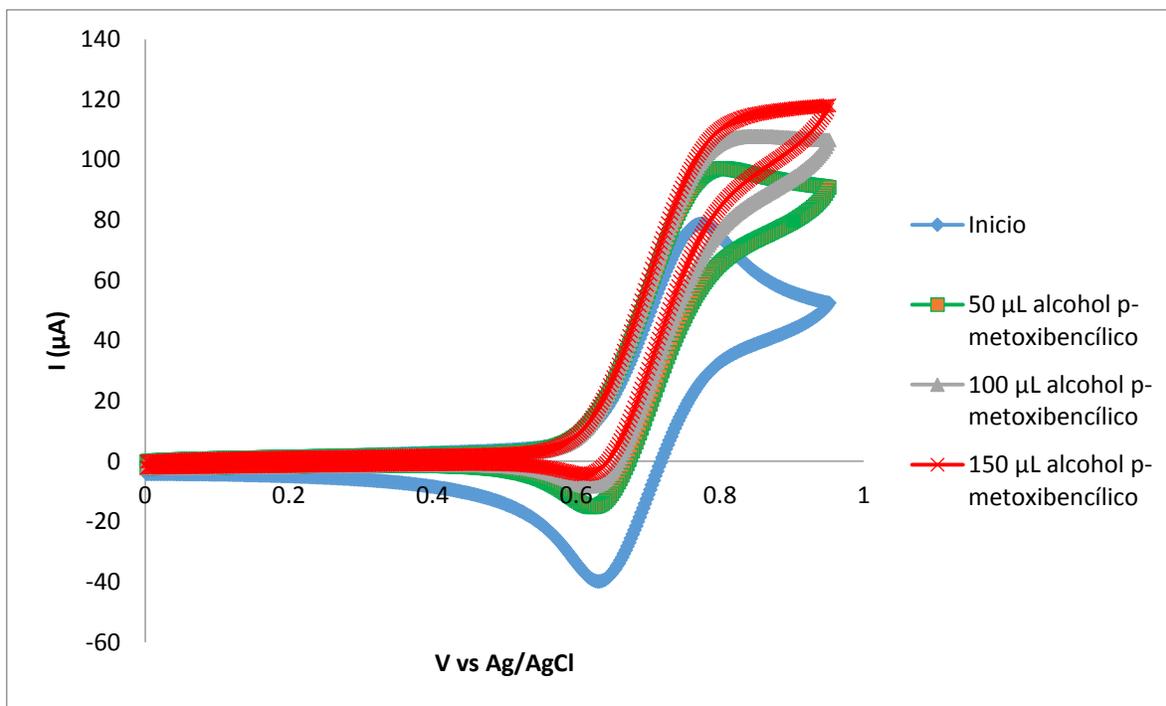


Figura 40. Voltamperograma en el cual se muestra el incremento de la corriente anódica al ir adicionando el alcohol *p*-metoxibencílico a 5 Mm de sulfatempo. Iniciando el barrido de potencial de corriente nula ($E_{i,0} = 0.002$ V) en sentido anódico a una velocidad de 100 mV/s. Utilizando ACN:H₂O 1:1, 0.1 M NaHCO₃, ET: Carbón vítreo, CE: Pt, ER: Ag/AgCl.

En el voltamperograma de la figura 40 se observa que en un inicio la corriente de pico anódica/catódica del sulfatempo se encuentra en igual proporción, pero al ir adicionando el alcohol *p*-metoxibencílico la corriente anódica empieza a aumentar. El pico anódico representa la oxidación del sulfatempo al ion oxoamonio ($\text{TEMPO}^+ - [\text{SO}_3^-]$) y el pico catódico la reducción del oxoamonio al sulfatempo. Al adicionarse el alcohol bencílico, este reacciona con el ion oxoamonio y se genera el compuesto carbonílico y se regenera el sulfatempo, esto hace que la concentración del ión oxoamonio se reduzca y se tenga una mayor concentración de sulfatempo para oxidar en el electrodo, debido a esto se reduce la corriente de pico catódico.

4.4 Catálisis de diversos alcoholes

En la siguiente figura 41 se presenta la adición de MeOH al sulfatotempo, se puede observar un pequeño incremento en la corriente de pico anódico debida a la presencia de catálisis.

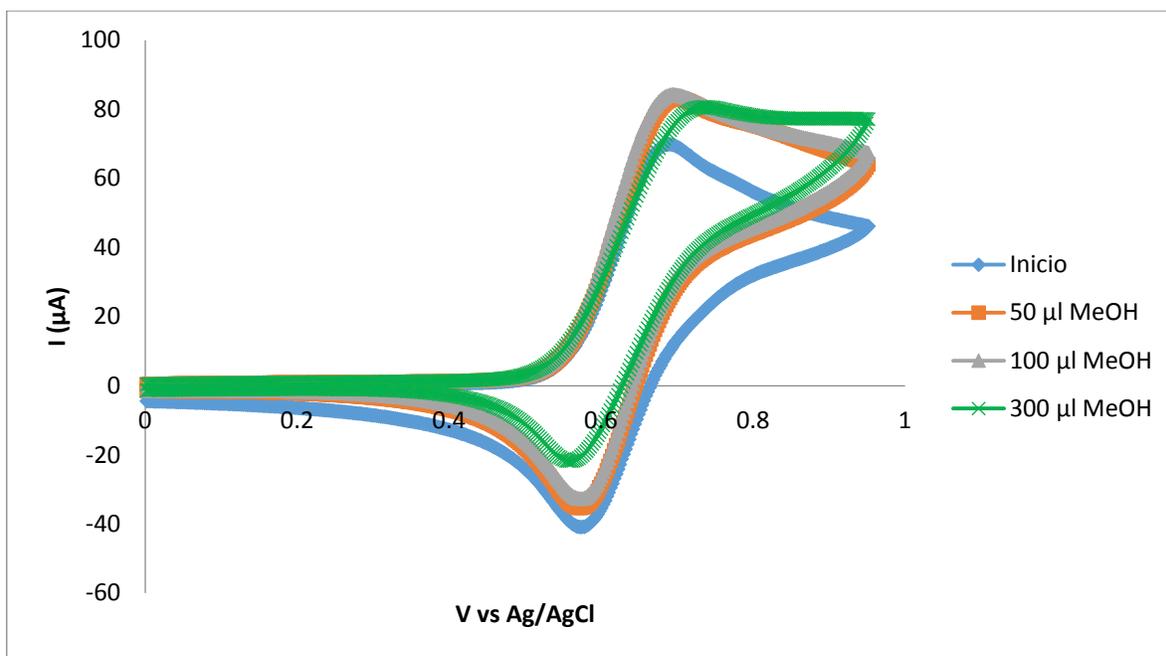


Figura 41. Voltamperograma en el cual se muestra el incremento de la corriente anódica al ir adicionando el alcohol MeOH a 5 Mm de sulfatotempo. Iniciando el barrido de potencial de corriente nula ($E_{i-0} = 0.002 \text{ V}$) en sentido anódico a una velocidad de 100 mV/s . Utilizando $\text{ACN:H}_2\text{O}$ 1:1, 0.1 M NaHCO_3 , ET: Carbón vítreo, CE: Pt, ER: Ag/AgCl .

En la figura 42 se presenta la adición de *p*-nitrobencílico al sulfatotempo, se puede observar un incremento en la corriente del pico anódico debido a la presencia de catálisis.

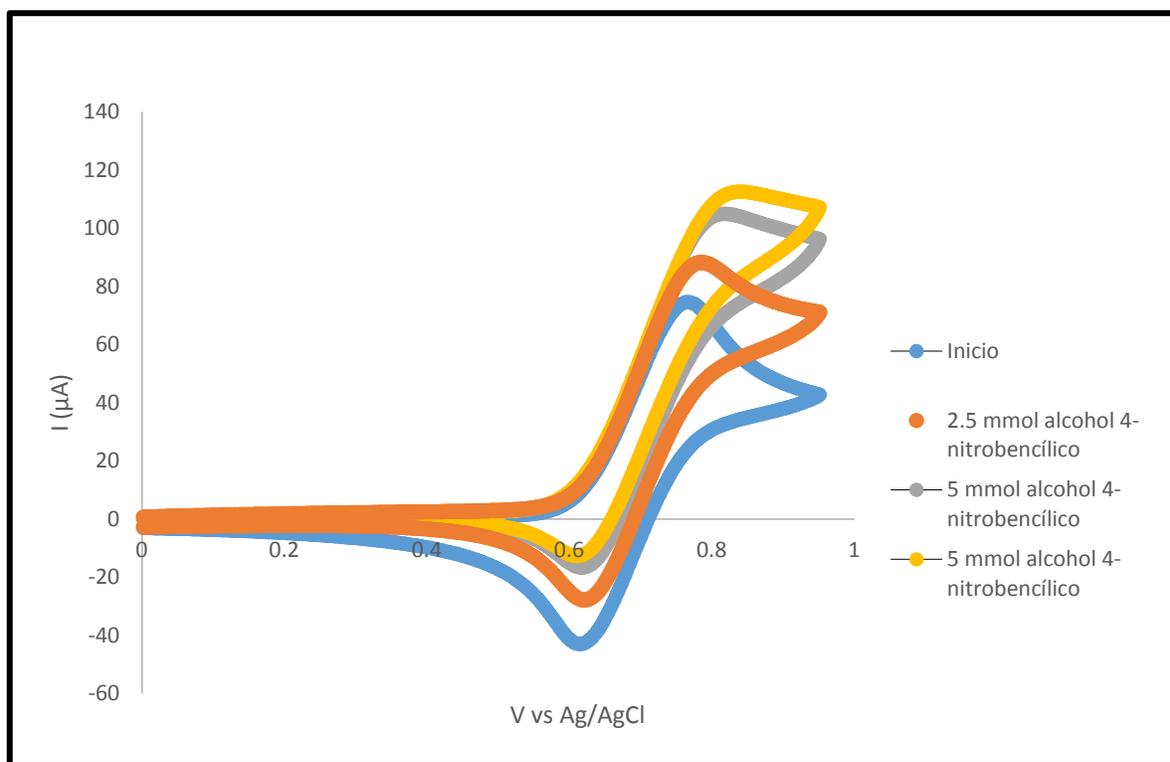


Figura 42. Voltamperograma en el cual se muestra el incremento de la corriente anódica al ir adicionando el alcohol *p*-nitrobencílico a 5 Mm de sulfatotempo. Iniciando el barrido de potencial de corriente nula ($E_{i=0} = 0.002$ V) en sentido anódico a una velocidad de 100 mV/s. Utilizando ACN:H₂O 1:1, 0.1 M NaHCO₃, ET: Carbón vítreo, CE: Pt, ER: Ag/AgCl.

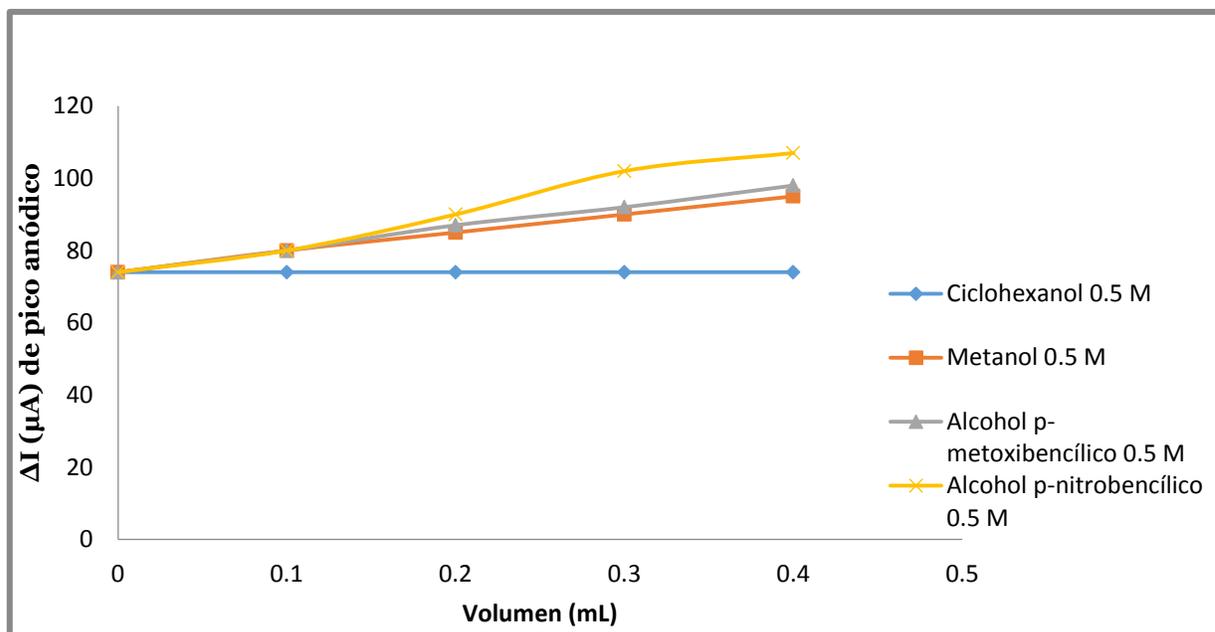


Figura 43. Grafico que relaciona la adición de alcoholes a sulfatotempo
Celda no dividida Sulfatotempo 5 mM 10 mL. Utilizando ACN:H₂O 1:1, 0.1 M NaHCO₃,
ET: Carbón vítreo, CE: Pt, ER: Ag/AgCl.

En la figura 43 se observa que hay un incremento en la corriente de pico anódico en los alcoholes bencílicos (*p*-metoxibencílico y el *p*-nitrobencílico) por lo cual esto es debido a la catálisis que se genera entre estos alcoholes y el sulfatotempo, el incremento de corriente es un poco con metanol, por lo cual también existe catálisis. Finalmente con el ciclohexanol no hay un incremento en la corriente por lo cual no existe una catálisis. De estos experimentos se determina que la electrocatálisis es más rápida con alcoholes bencílicos que con alcoholes alifáticos, siendo muy difícil con alcoholes secundarios.

4.5 Caracterización por UV y electrolisis de sulfatotempo

La transformación del sulfatotempo a ión oxoamonio ($\text{TEMPO}^+ \text{-} [\text{SO}_3^-]$), se puede llevar a cabo en una macroelectrólisis y monitorearse por espectroscopia UV/Vis.

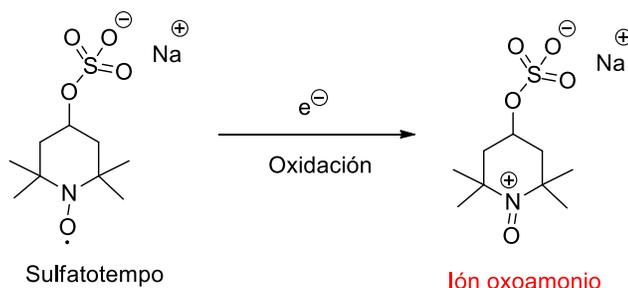


Figura 44. Reacción de transformación del sulfatotempo ($\text{TEMPO} \text{-} [\text{SO}_3^-]$) a ión oxoamonio ($\text{TEMPO}^+ \text{-} [\text{SO}_3^-]$)

La electrólisis se llevó a corriente controlada y con ello se determinó la corriente necesaria para llevar a cabo la transformación. La transformación se fue monitoreando por espectroscopia de UV/Vis. Se observó cómo fue el cambio de la intensidad tanto en el color al pasar el tiempo de electrólisis como la absorbancia de la solución electrolizada. En un experimento inicial se determinó hacer la electrólisis a corriente controlada y estos fueron los resultados: al medir la absorbancia inicial y la longitud de onda del sulfatotempo, presento una absorbancia de 416 nm y 0.37 de absorbancia (banda color azul fuerte) figura 45. Con el paso del tiempo de electrólisis (30 min a 20 mA) la absorbancia incremento (0.84) y la longitud de onda aumento (451 nm), estos cambios se le atribuyen a la formación del ion oxoamonio.

Por otra parte en el mismo espectro de absorbancia (Fig. 45) se muestra el experimento a potencial constante de 1V (línea color rojo), este experimento se realizó con la finalidad de determinar indirectamente la corriente necesaria para lograr la transformación del sulfatotempo al ion oxoamonio. Con lo cual se obtuvo una corriente de 10 mA que generó una banda de 444 nm y 0.88 de absorbancia, estos datos de absorbancia correspondieron a la formación del ion oxoamonio ($\text{TEMPO}^+ \text{-} [\text{SO}_3^-]$).

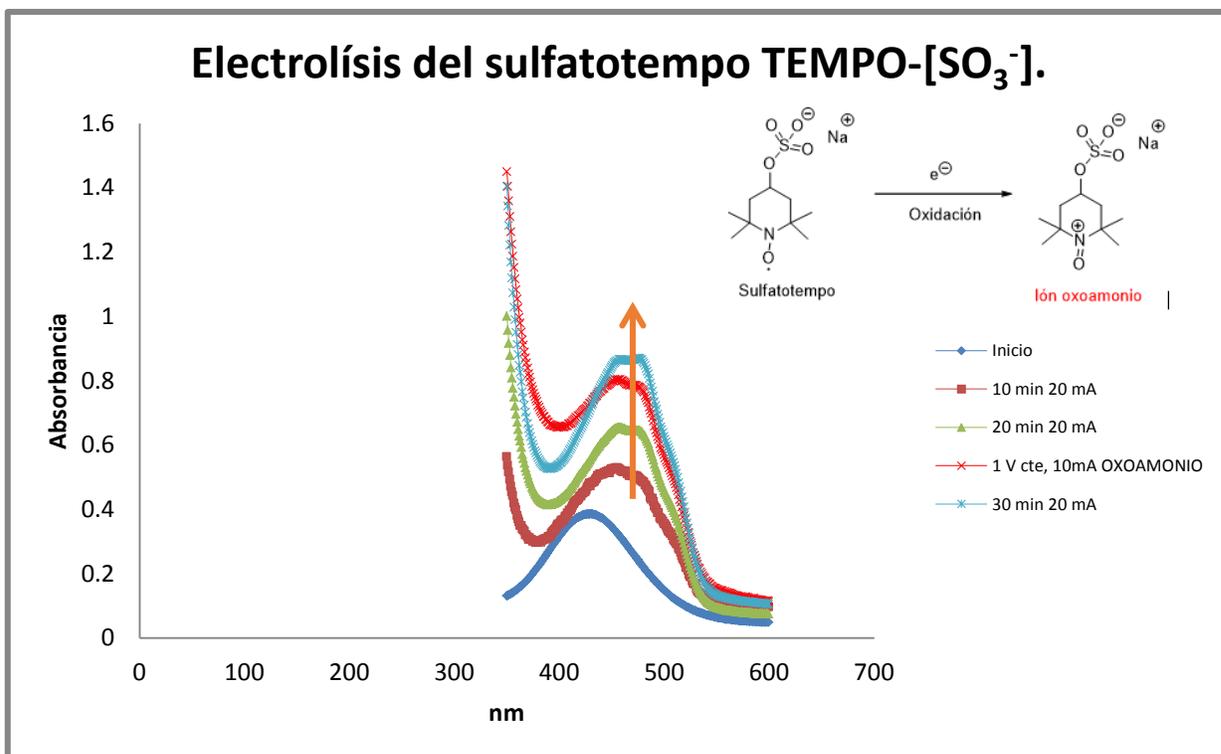
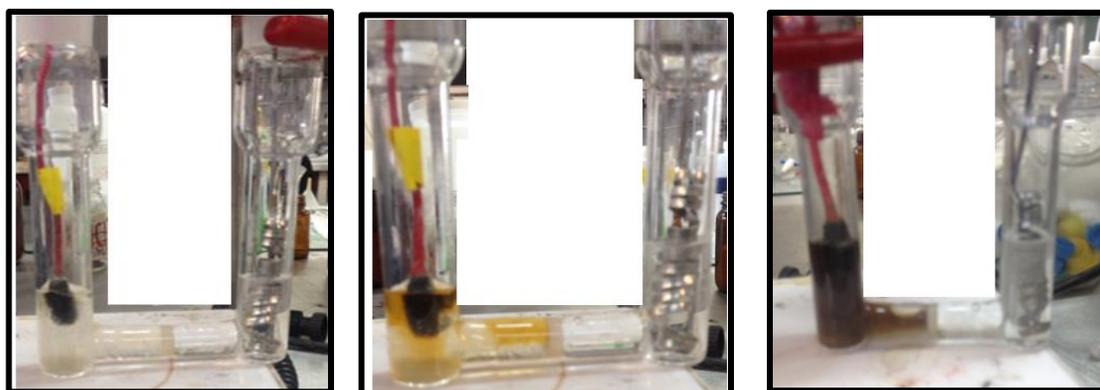


Figura 45. Espectro de UV/Vis de la electrólisis de sulfatotempo 50 mg a 20 mA, 1V y diferentes tiempos.

1° experimento en el gráfico a corriente controlada: Celda dividida, 50 mg sulfatotempo en 10 mL de 0.1 M bicarbonato de sodio Ánodo: CV 1.7 cm x 45 poros/in, Cátodo: Acero inoxidable.
 2° experimento en el gráfico potencial controlado: Celda dividida, 50 mg sulfatotempo en 10 mL de 0.5 M bicarbonato de sodio, WE: CV 1.7 cm X 45 poros/in, CE: Acero inoxidable, RE: Ag/AgCl.



a) Inicio

b) Después de 40 min a 20 mA

c) 40 min a 30 mA

Figura 46. Imágenes del cambio de color al realizar la electrólisis de sulfatotempo.
 Corriente controlada: Celda dividida, 100 mg Na[TEMPO-SO₃] (sulfatotempo) en 10 mL de 0.1 M bicarbonato de sodio Ánodo: CV 1.7 cm x 45 poros/in, Cátodo: Acero inoxidable.

Al inicio de la electrólisis la solución que contenía al electrólito y el sulfatotempo era incolora (inciso a) (Fig, 46) y pasado el tiempo de electrólisis cambio a una coloración amarilla. Así pudimos determinar que a 40 min y con una corriente de 20 mA podemos transformar totalmente el sulfatotempo al ion oxoamonio (inciso b). Para corroborar esto también hicimos una electrolisis a potencial constante de 1V y la corriente detectada para la transformación del sulfatotempo fue de 10 mA por un tiempo de 40 min. Si nosotros seguíamos más tiempo la electrólisis e incrementábamos la corriente (inciso c) a 40 min y 30 mA el ion oxoamonio se sobreoxidaba y generaba una coloración café ambar.

Finalmente se realizó una electrólisis similar pero incrementando la cantidad de sulfatotempo a 100 mg (Fig 47), los resultados de electrólisis fueron similares, al inicio (422 nm, 0.38 de absorbancia), después de 30 min a 20 mA (470 nm, 0.86 de absorbancia), al realizarlo a potencial constante de 1V indirectamente la corriente encontrada fue 10 mA en 40 min y la absorbancia obtenida 0.72 a 459 nm.

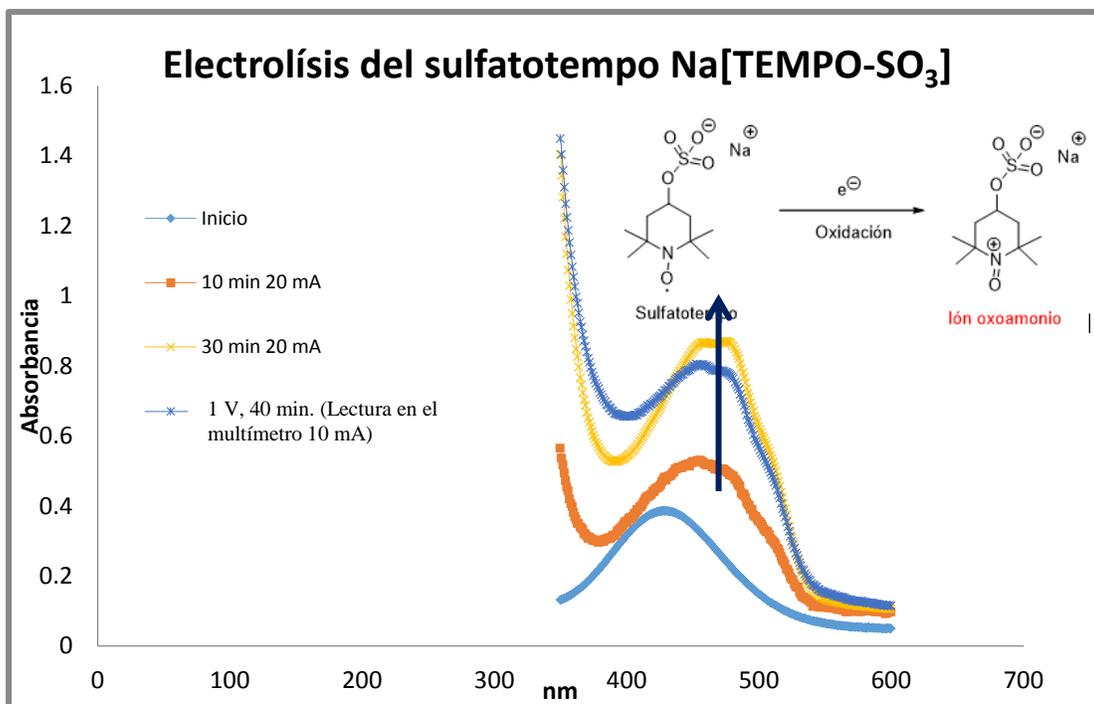


Figura 47. Espectro de UV/ Vis de la electrólisis de sulfatempo.

Condiciones: 1° experimento en el mismo gráfico a corriente controlada: Celda dividida, 100 mg sulfatempo en 10 mL de 0.1 M bicarbonato de sodio Ánodo: CV, 1.7 cm x 45 poros/in, Cátodo: Acero inoxidable.

2° experimento en el gráfico a potencial controlado: Celda dividida, 100 mg sulfatempo en 10 mL de 0.1 M bicarbonato de sodio, WE: CV 1.7 cm X 45 poros/in, CE: Acero inoxidable, RE: Ag/AgCl.

4.6 Electrólisis de alcoholes

Con base en los resultados anteriores se desarrolló la electrólisis de 6 diferentes alcoholes. Los resultados se observan en la Tabla 6. Se puede observar que los alcoholes bencílicos presentan oxidación y rendimientos cuantitativos. Al realizar la oxidación del alcohol *p*-metoxibencílico se reutilizó hasta 3 veces la solución de electrólisis y los rendimientos siguieron siendo buenos. Por otra parte los alcoholes alifáticos no presentaron reacción o mezclas de diversos productos.

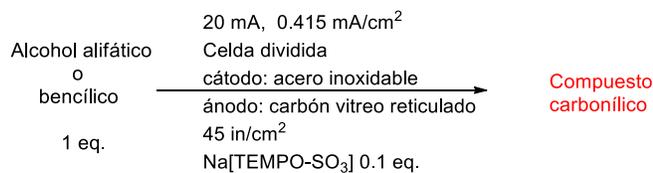
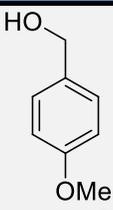
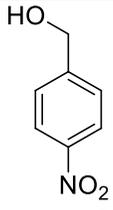
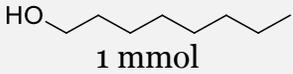
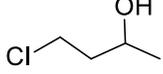
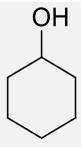
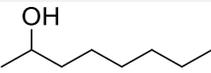


Tabla 6. Resultados de la electrólisis de alcoholes bencílicos.

Alcohol	t (h)	Rendimiento
 1 mmol	6 h 5 h	80 % 70%
 1 mmol	4 h 3 h (reutilización de fase acuosa) 3 h (reutilización de la fase acuosa) 5 h- sin catalizador	Cuantitativo Sin catalizador: formación de 2 productos de reacción observados en tlc.
 1 mmol	15h	Varios productos de reacción
 1 mmol	24 h	No hay reacción
 1 mmol	24 h	No hay reacción
 1 mmol	24 h	No hay reacción

Condiciones: 1 mmol alcohol, 0.1 mmol Na[TEMPO-SO₃] (sulfatotempo), 0.1 M NaHCO₃
Electrodo de trabajo: Carbon vitreo reticulado, contraelectrodo: acero inoxidable. Se revelaron con ácido fosfomolibdico y 2,4 dinitrofenilhidrazina.

4.7 Electrooxidación de pregnenolona a progesterona

Por otra parte se realizaron reacciones con la pregnenolona los resultados fueron los siguientes:

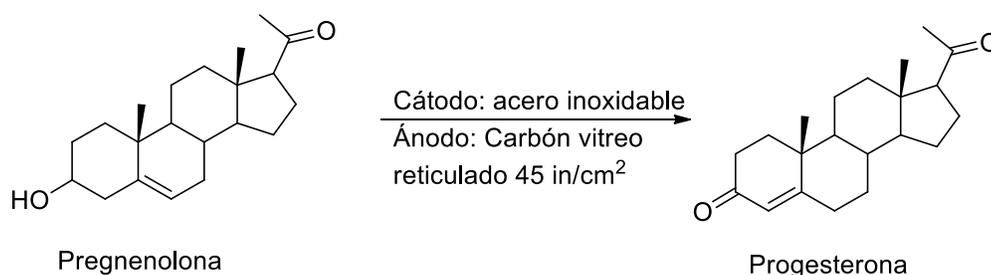


Tabla 7. Resultados de la electrolisis de pregnenolona.

J	Electrolito	t (h)	Rendimiento
0.415 mA/cm ²	Celda dividida 0.5 M NaHCO ₃ H ₂ O/DCM	15 h	No hay reacción
0.830 mA/cm ²	Celda dividida 0.1 M NaHCO ₃ H ₂ O/DCM	10 h	No hay reacción
0.415 mA/cm ²	Celda dividida 0.5 M NaHCO ₃ 50 °C H ₂ O/toluene	7 h	No hay reacción
0.415 mA/cm ²	Celda dividida 0.5 M NaHCO ₃ 50 °C H ₂ O/1,2 dicloroetano	8 h	No hay reacción
0.415 mA/cm ²	Celda dividida 0.5 M NaHCO ₃ 0 °C	7 h	No hay reacción
0.207 mA/cm ²	Celda dividida 1 M NaHCO ₃	8 h	No hay reacción
0.415 mA/cm ²	Celda no dividida 0.1 M NaHCO ₃ H ₂ O/DCM	7 h	No hay reacción
0.830 mA/cm ²	Celda dividida TFA 0.1 M NaCO ₃ H ₂ O/DCM	6 h	No hay reacción
0.830 mA/cm ²	0.1 M NaCO ₃ H ₂ O/DCM	4 h	No hay reacción

Condiciones: 0.3 mmol pregnenolona, 0.03 mmol Na[TEMPO-SO₃] (sulfatotempo), 0.1 M NaHCO₃ 3 mL / 2 mL CH₂Cl₂ Electrodo de trabajo: Carbon vitreo reticulado, contraelectrodo: acero inoxidable. Se reveló con sulfato cérico.

En la tabla 7, se muestran los experimentos realizados para llevar a cabo la oxidación de la pregnenolona a progesterona, desafortunadamente no hubo reacción, una de las causas principales por las que no existió reacción fue el impedimento estérico que presenta la pregnenolona, así como también el impedimento estérico que está presente en la molécula del sulfatotempo. Otro factor fue la solubilidad de la pregnenolona se vuelve menor cuando se realizan reacciones bifásicas.

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES

Dentro de las hipótesis planteadas se concluye que:

Se sintetizó el derivado sulfatotempo (TEMPO-[SO₃⁻]) con buenos rendimientos a partir del 4-hidroxi-TEMPO con buenos rendimientos en dos pasos.

Se comprobó que se puede llevar a cabo la generación electroquímica del ión oxoamonio (TEMPO⁺-[SO₃⁻]) mediante la electrooxidación del derivado sulfatotempo (TEMPO-[SO₃⁻]).

Se puede usar el ión oxoamonio (TEMPO⁺-[SO₃⁻]) en la oxidación de alcoholes bencílicos y reutilizar hasta 3 veces el medio de electrólisis (TEMPO⁺-[SO₃⁻]+ NaHCO₃)

No se puede lograr la transformación electroquímica de alcoholes alifáticos ni de la pregnenolona a progesterona a través de la oxidación electroquímica empleando TEMPO⁺-[SO₃⁻] en el medio bifásico.

Las ventajas de realizar estas electrooxidaciones fueron:

- Se puede recuperar el electrolito con el catalizador.
- Se llevan electrooxidaciones en agua (amigable con el medio ambiente).
- Si el alcohol bencílico es sólido se realiza una reacción bifásica y el producto se obtiene en la fase orgánica, con una sencilla extracción se obtiene el producto.
- Rendimientos cuantitativos para alcoholes bencílicos.
- Se usa como electrolito NaHCO₃ a una baja concentración.

Algunas desventajas de esta metodología:

- No se lleva a cabo en alcoholes alifáticos e impedidos estéricamente.
- Se puede perder una cantidad de la solución de electrólisis ya que se utiliza un electrodo reticulado.
- Cuando se realiza con disolventes como DCM la mezcla se vuelve turbia y es difícil la electrólisis.

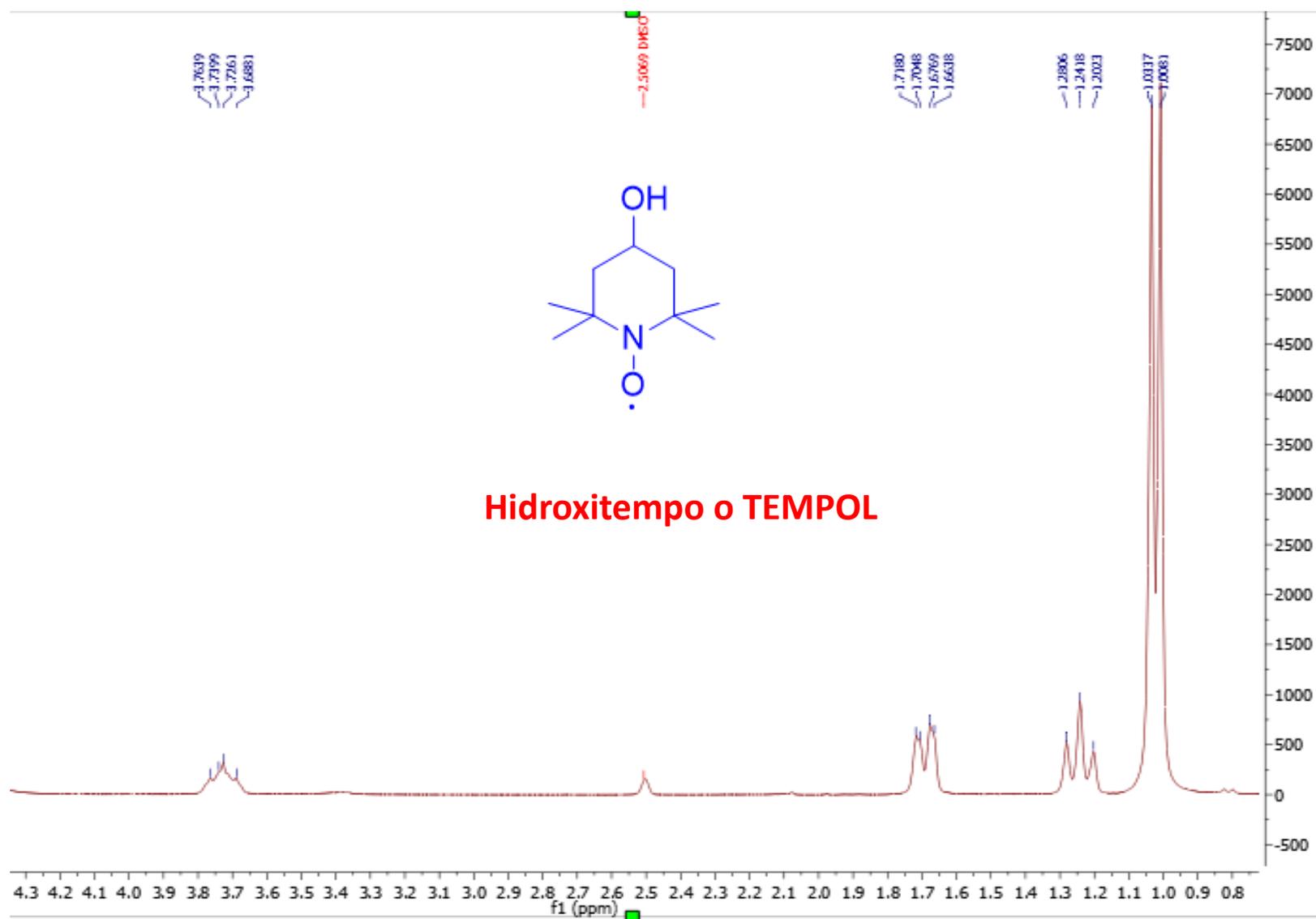
Debido a estas desventajas, no se llevó a cabo la electrooxidación en la celda excell ya que es necesario primero encontrar el electrocatalizador que este menos impedido estéricamente. Para ello se deben hacer más pruebas en voltamperometría cíclica para que cumpla con los requerimientos adecuados como son:

- ✓ Solubilidad en agua e insoluble en medios orgánicos
- ✓ Sin impedimento estérico

CAPÍTULO 6. ANEXOS

Se muestran los diferentes espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN, IR, del hidroxitempo (TEMPOL), sulfatotempo (TEMPO- $[\text{SO}_3^-]$), alcoholes bencílicos y alifáticos. Dentro de cada espectro se analizaron las señales características de estos compuestos para su identificación.

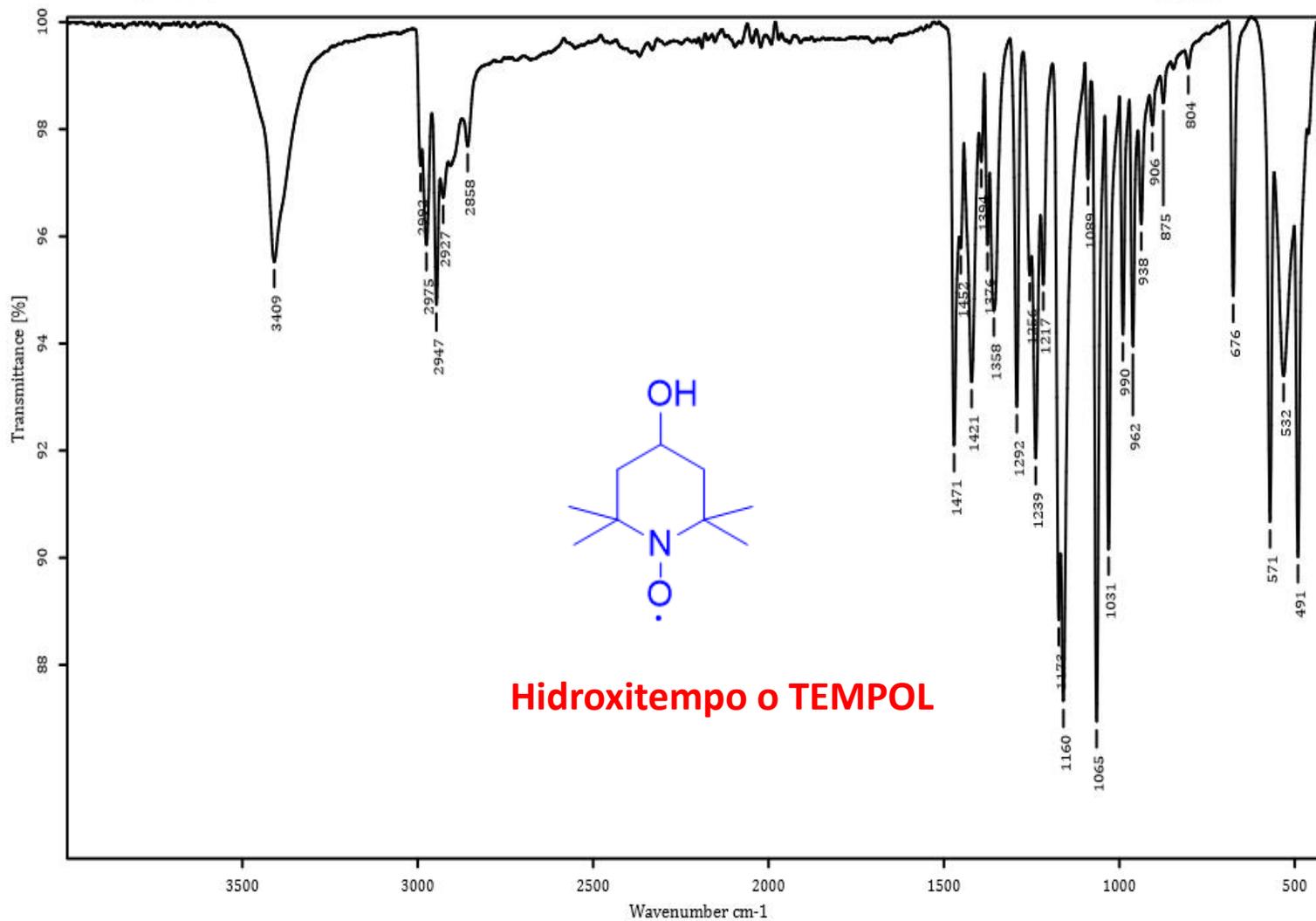
Espectro 1. ^1H RMN Hidroxitempo



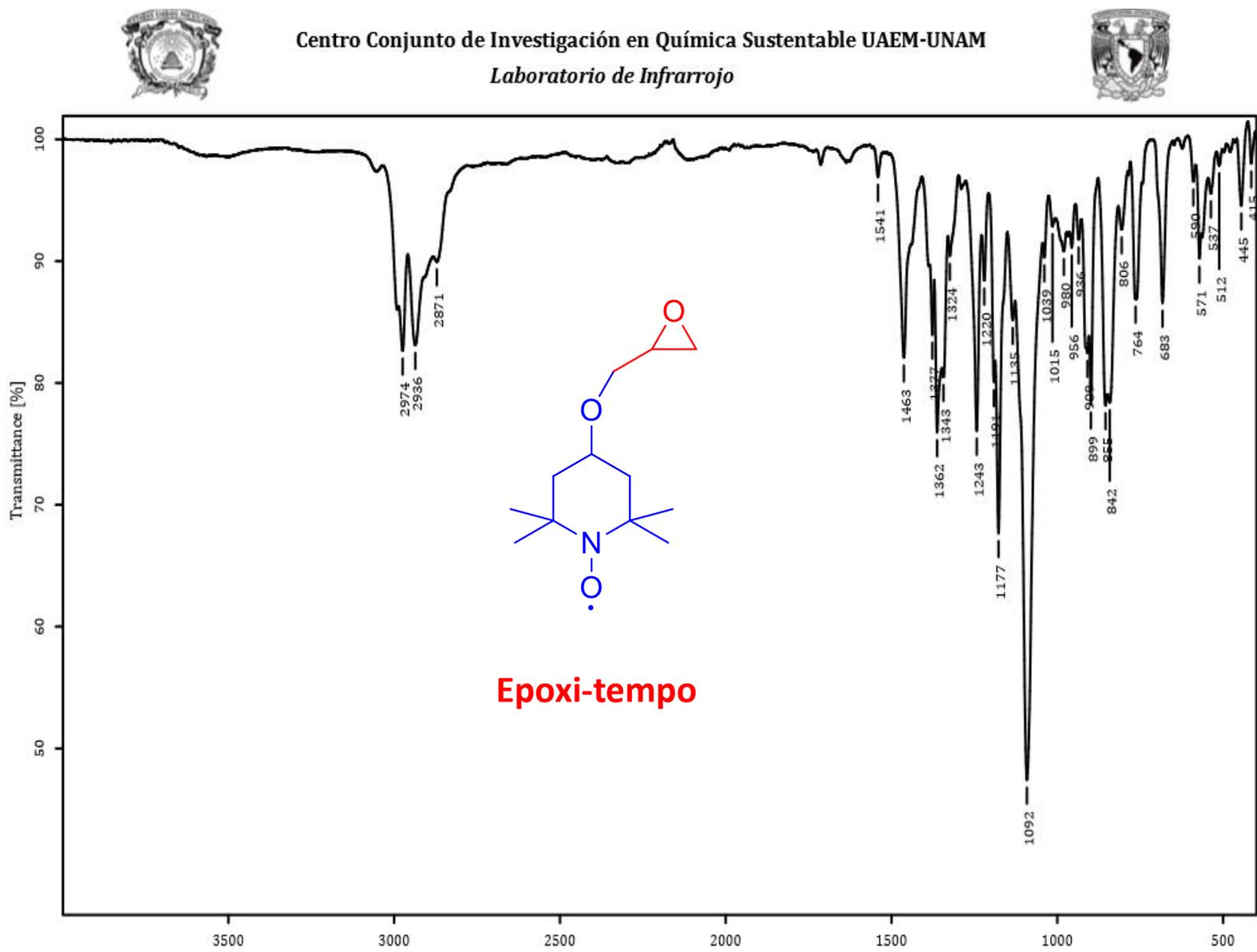
Espectro 2. IR Hidroxitempo



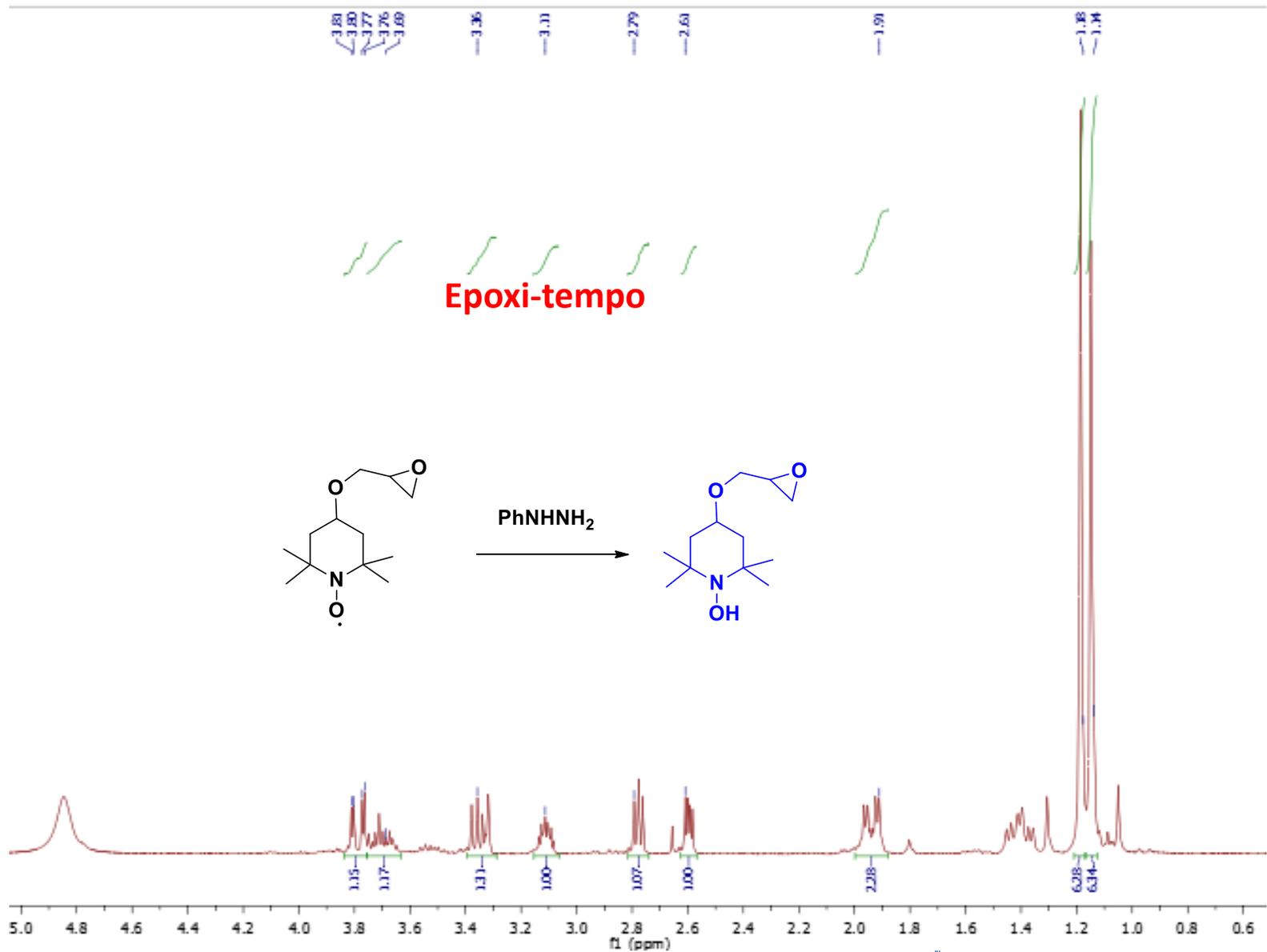
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo



Espectro 3. IR Epoxi-tempo



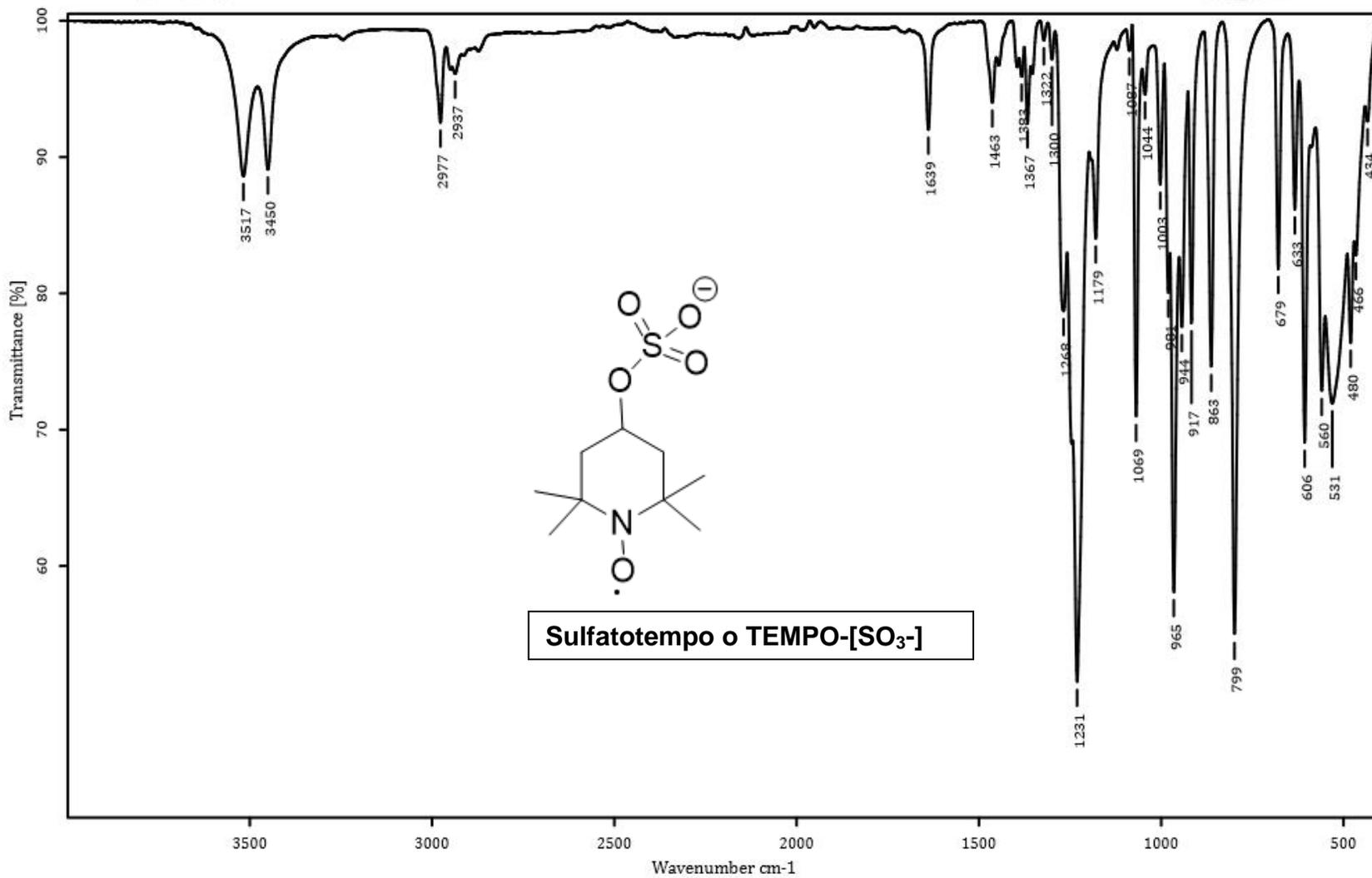
Espectro 4. ¹H RMN Epoxitempo



Espectro 5. IR sulfatotempo

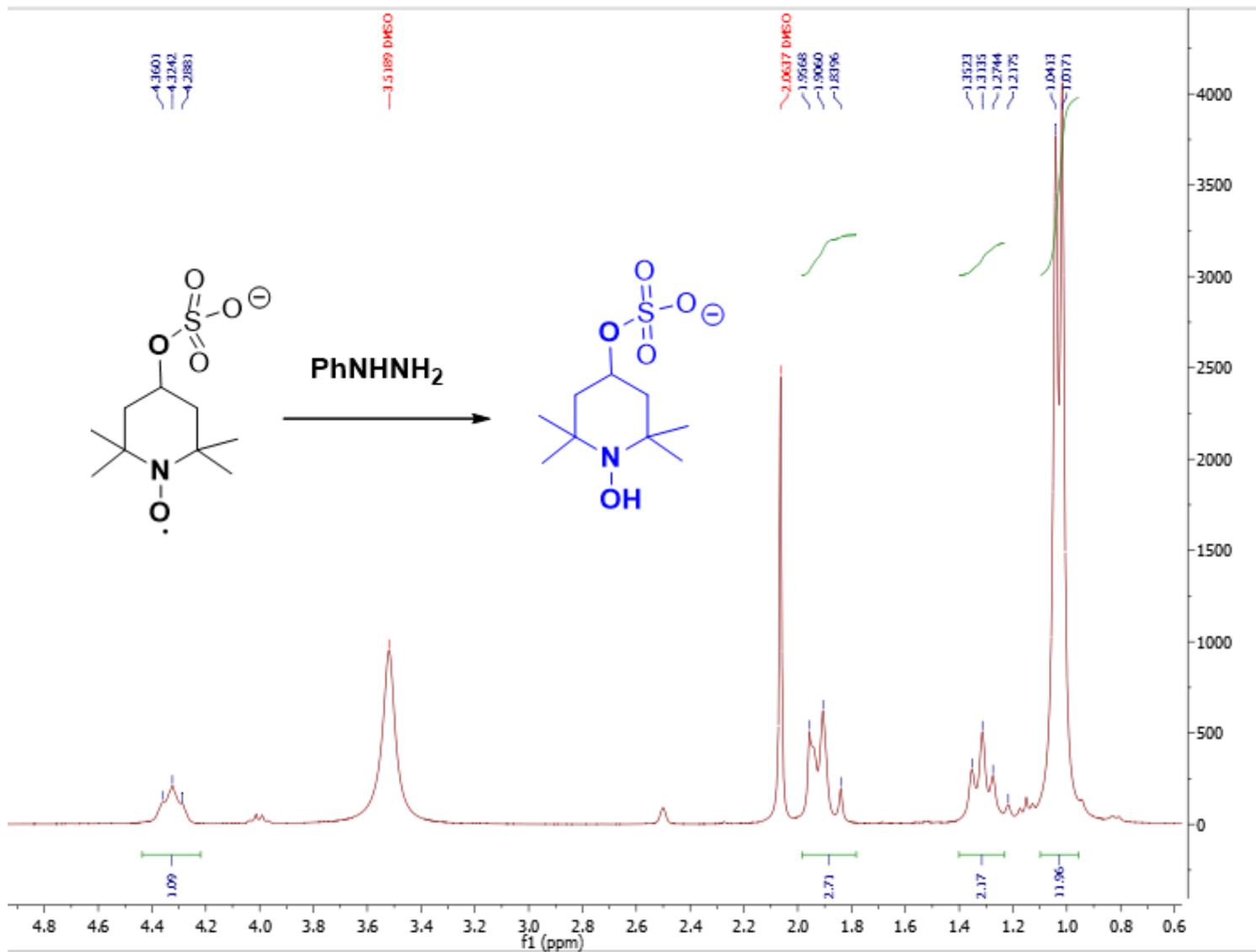


Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo

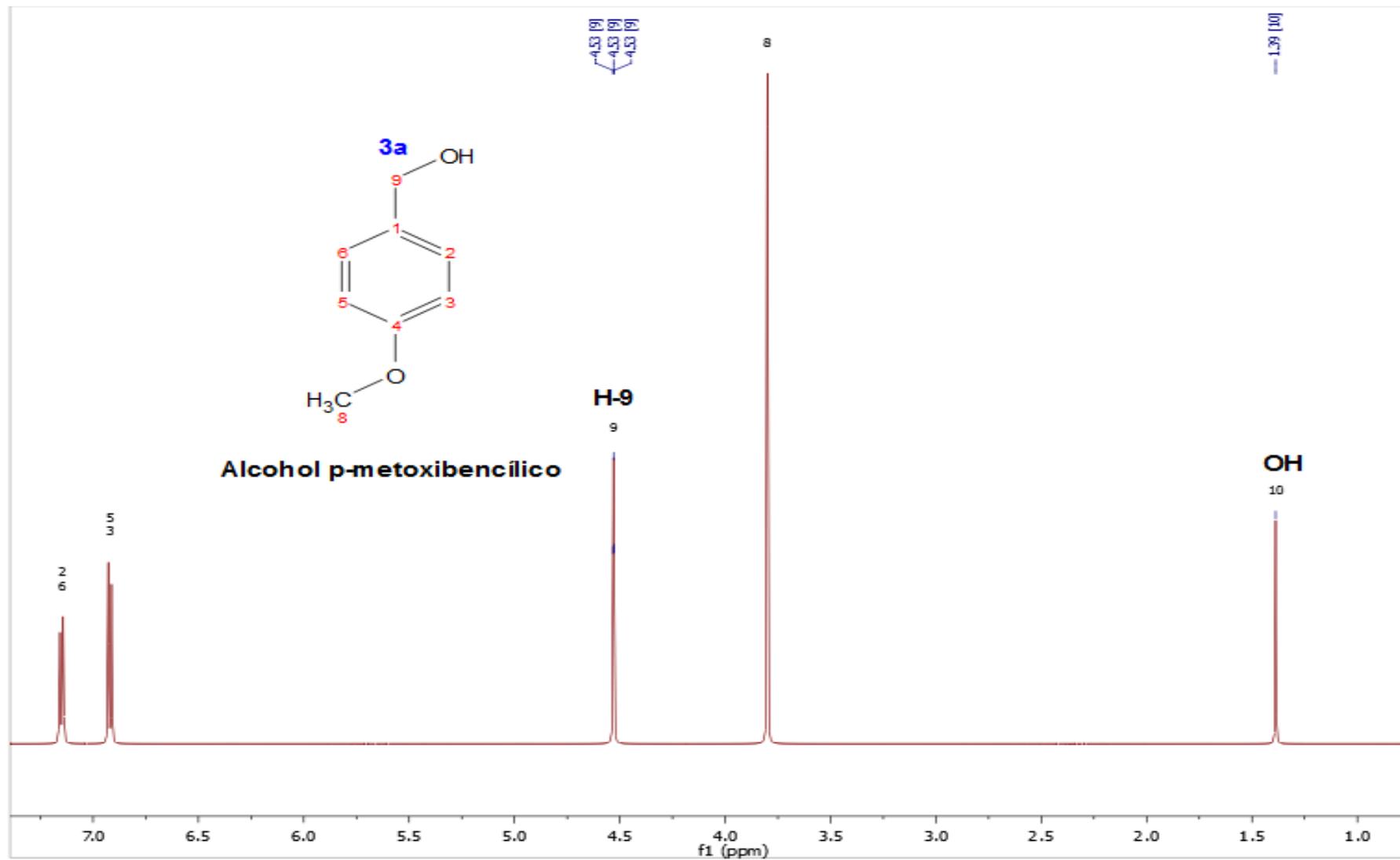


Sulfatotempo o TEMPO-[SO₃⁻]

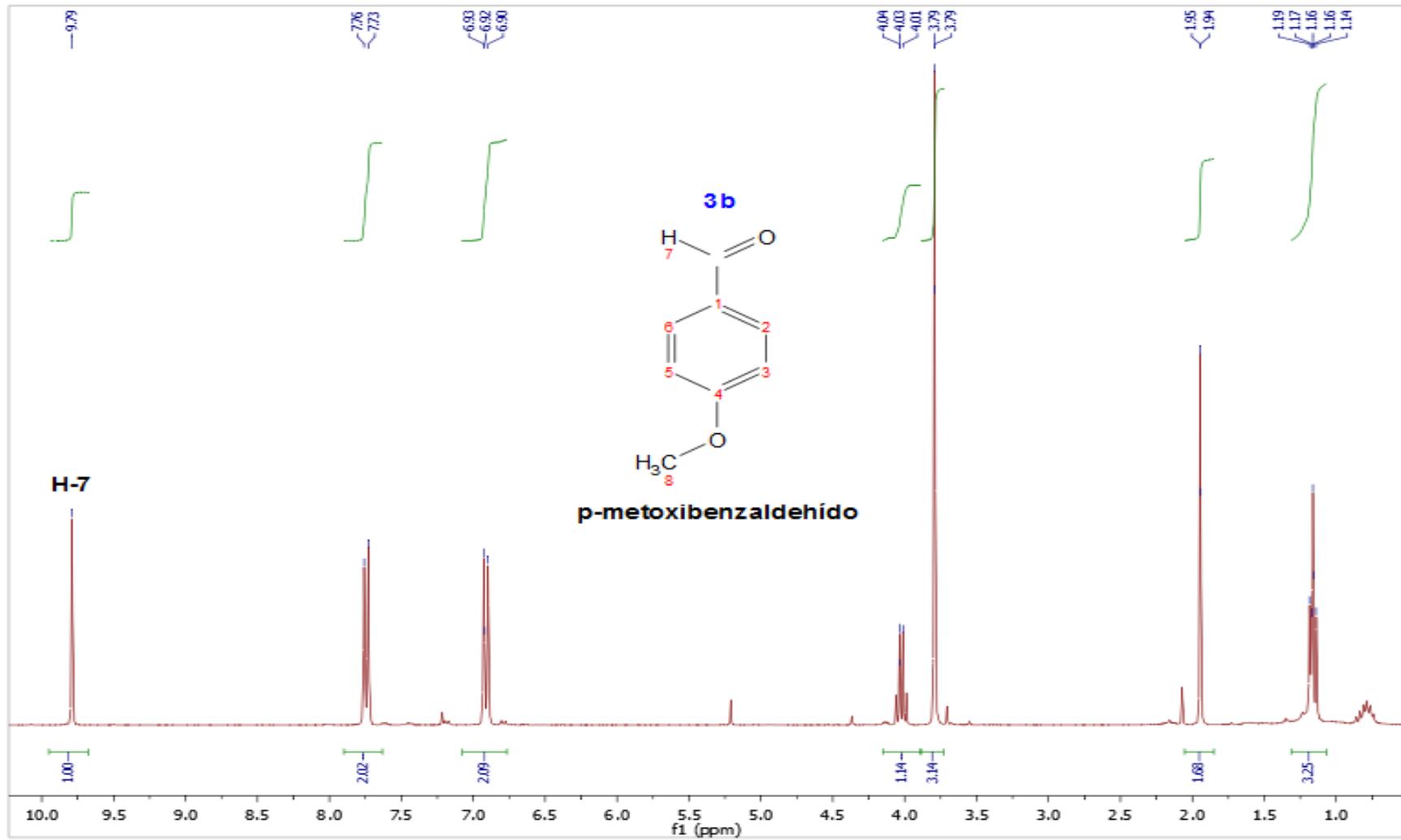
Espectro 4. ^1H RMN Sulfatotempo



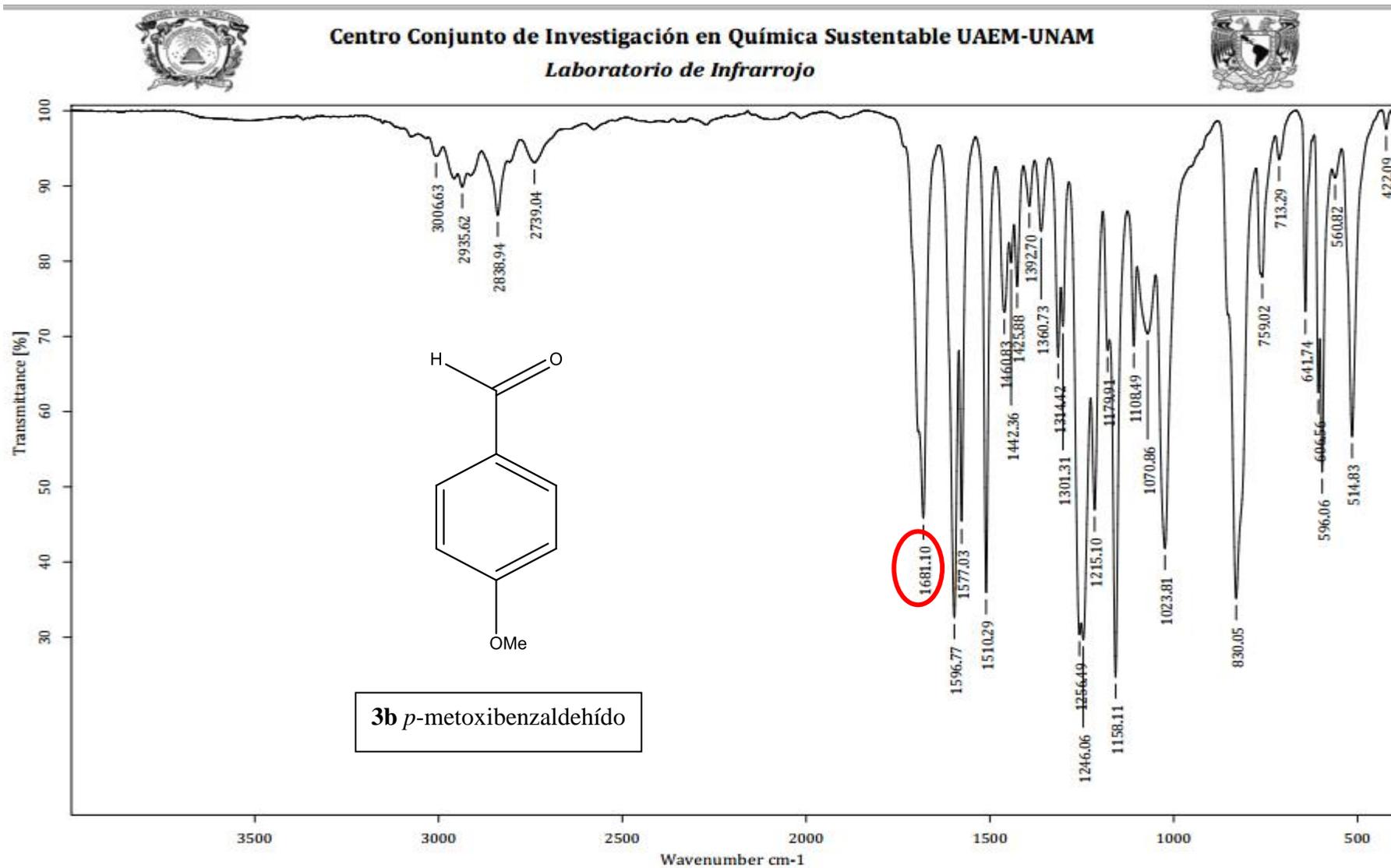
Espectro 5. ^1H RMN Alcohol *p*-metoxibencílico



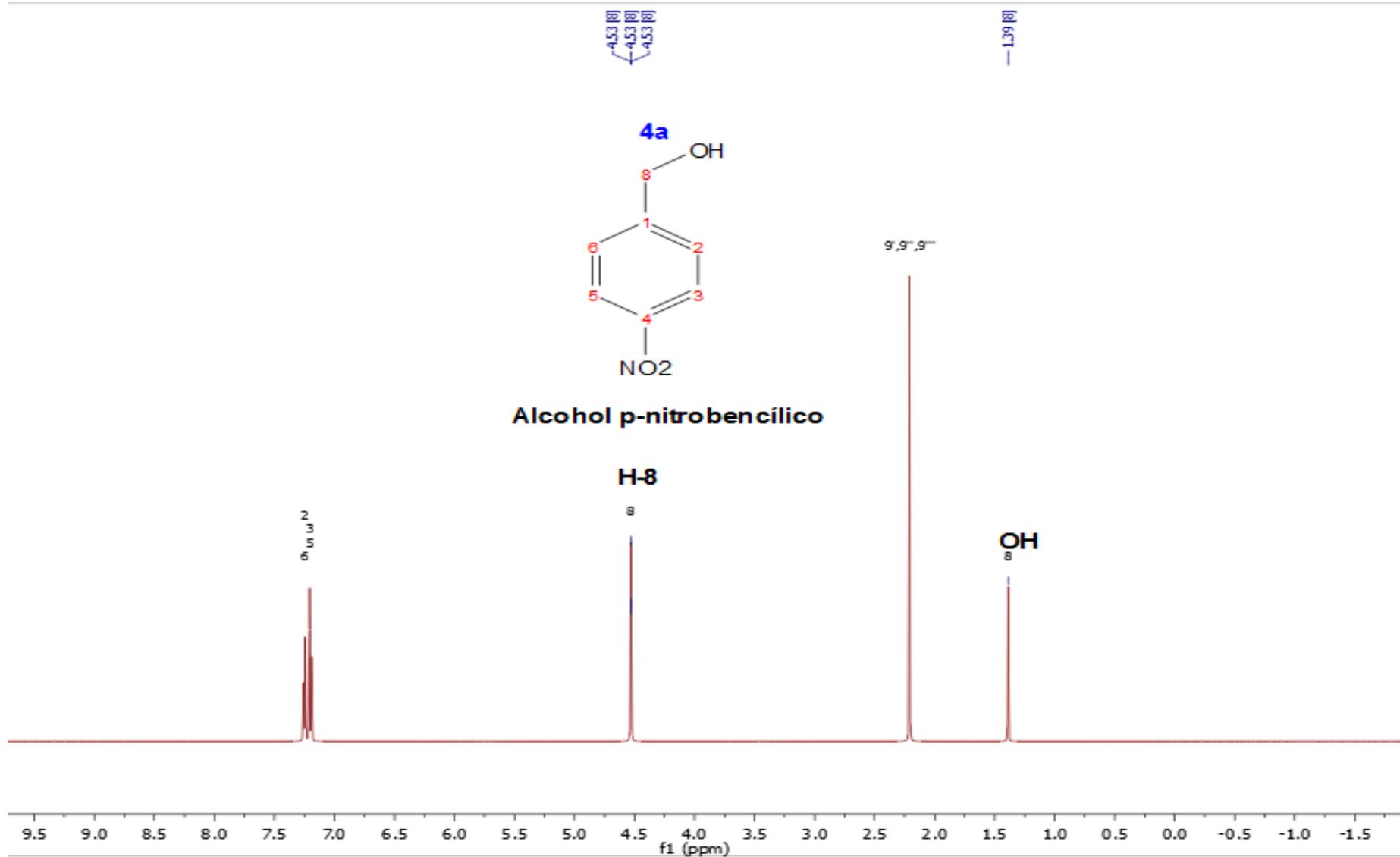
Espectro 6. ^1H RMN *p*-metoxibenzaldehído



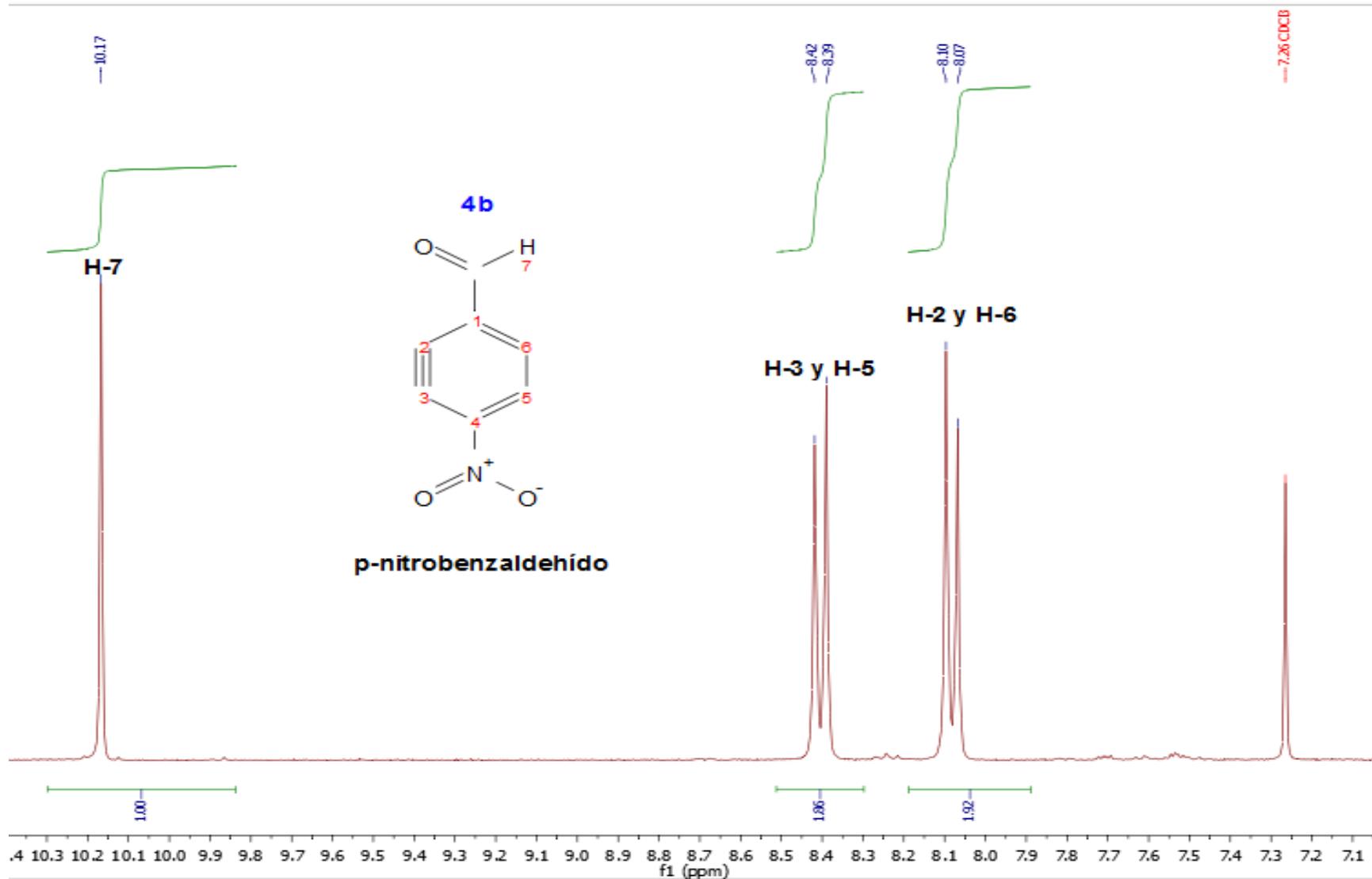
Espectro 7. IR *p*-metoxibenzaldehído



Espectro 8. ^1H NMR Alcohol *p*-nitrobenílico



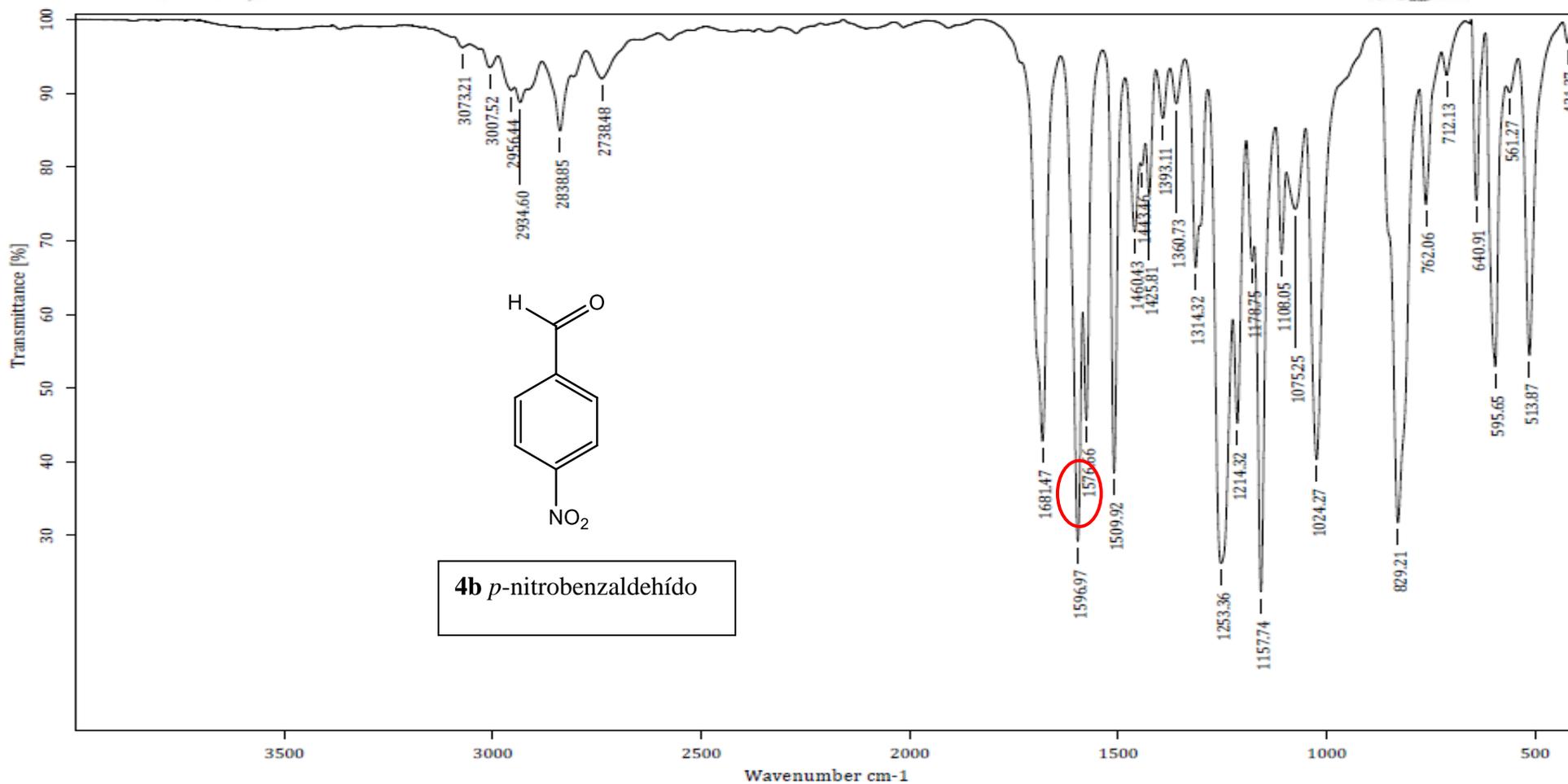
Espectro 9. ^1H RMN *p*-nitrobenzaldehído



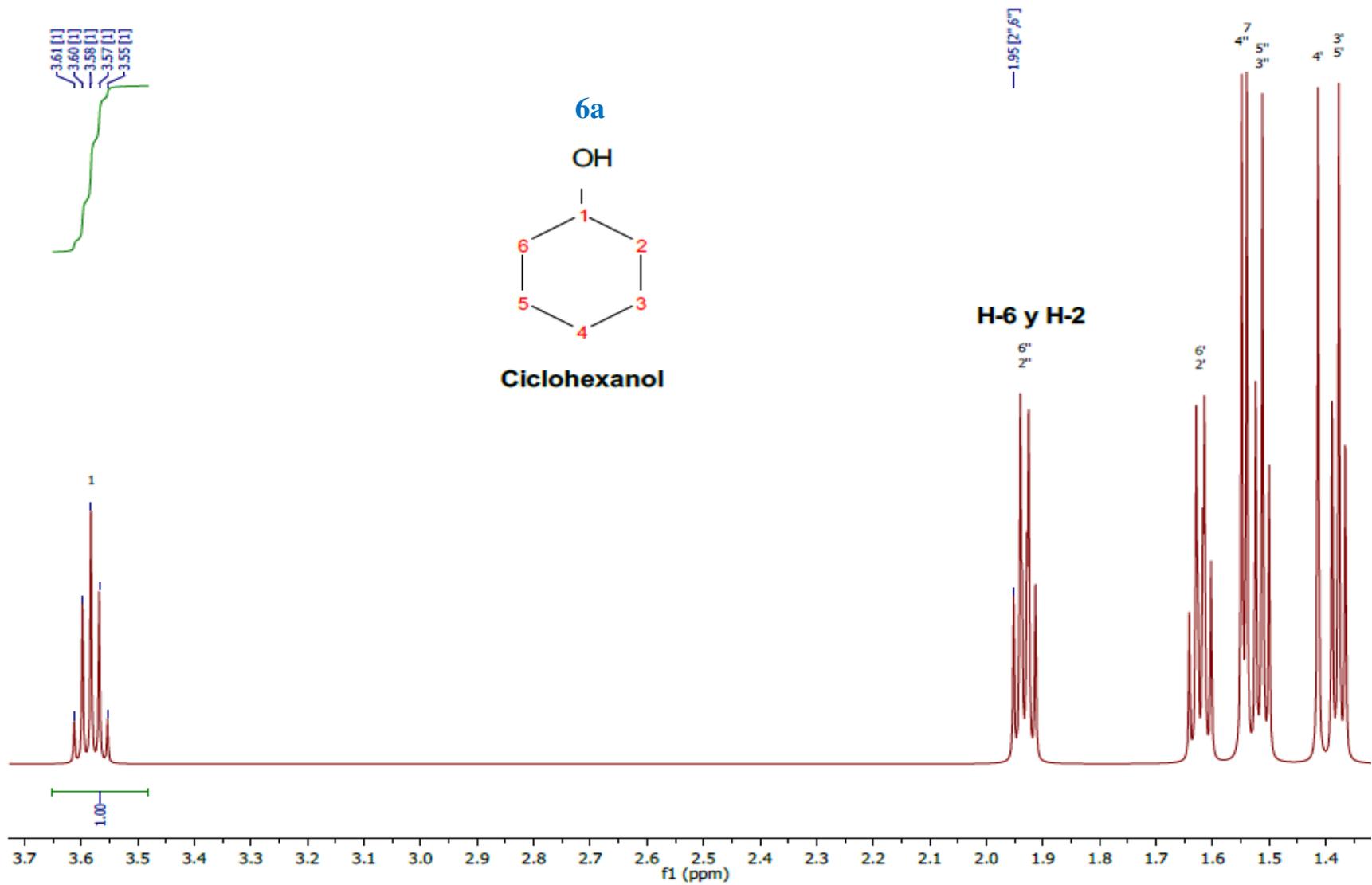
Espectro 10. IR *p*-nitrobenzaldehído



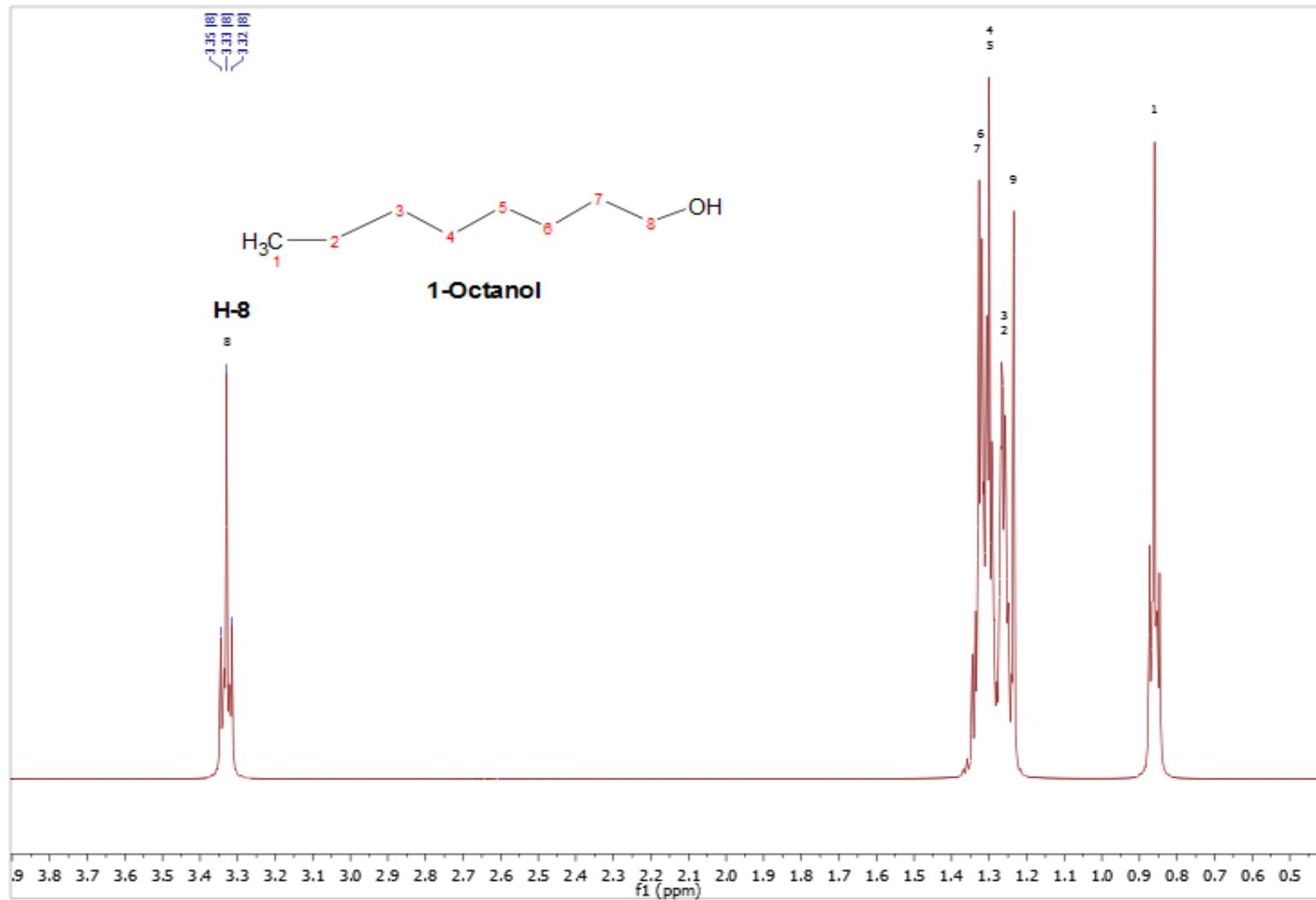
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM
Laboratorio de Infrarrojo



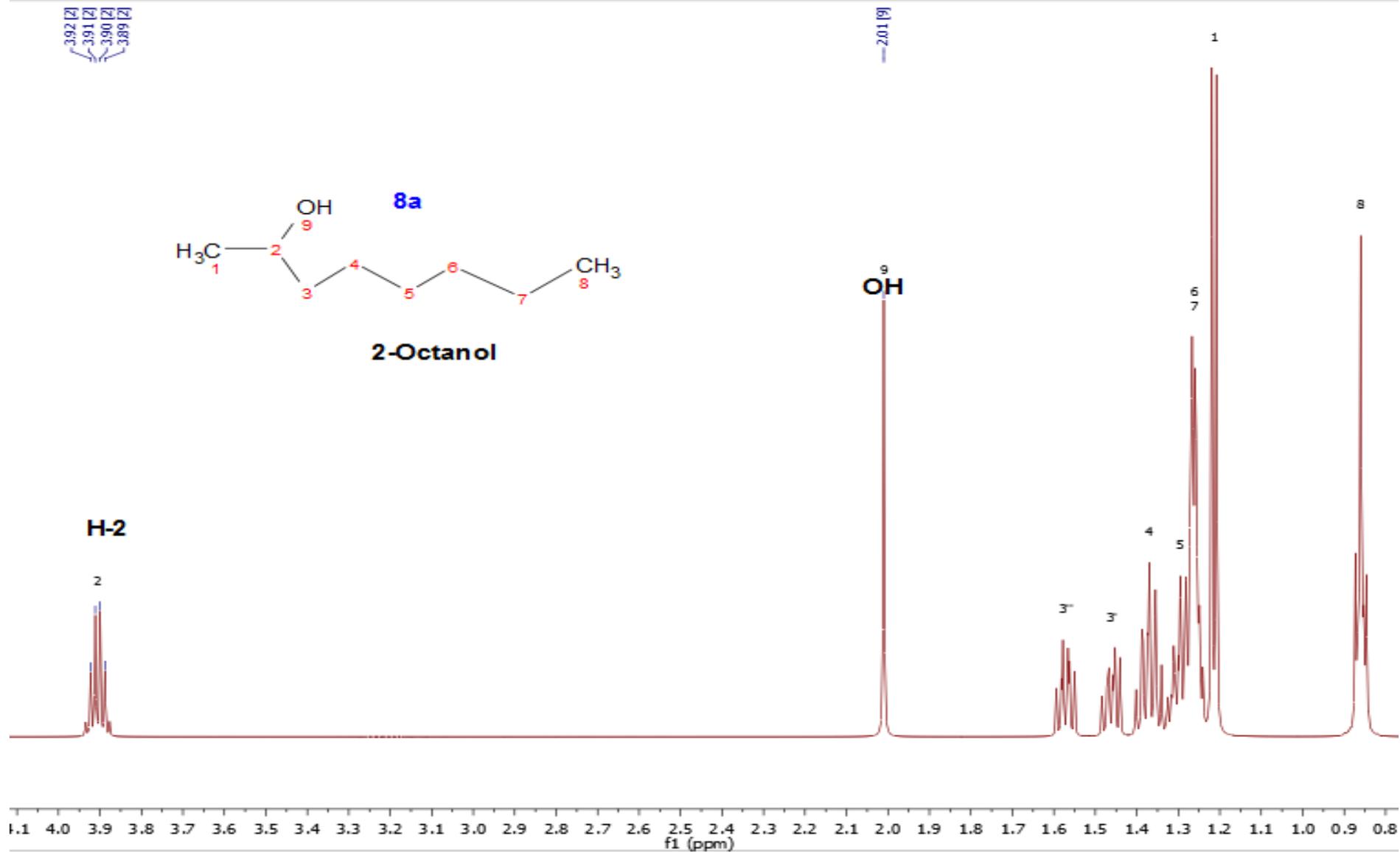
Espectro 11. ¹H RMN Ciclohexanol



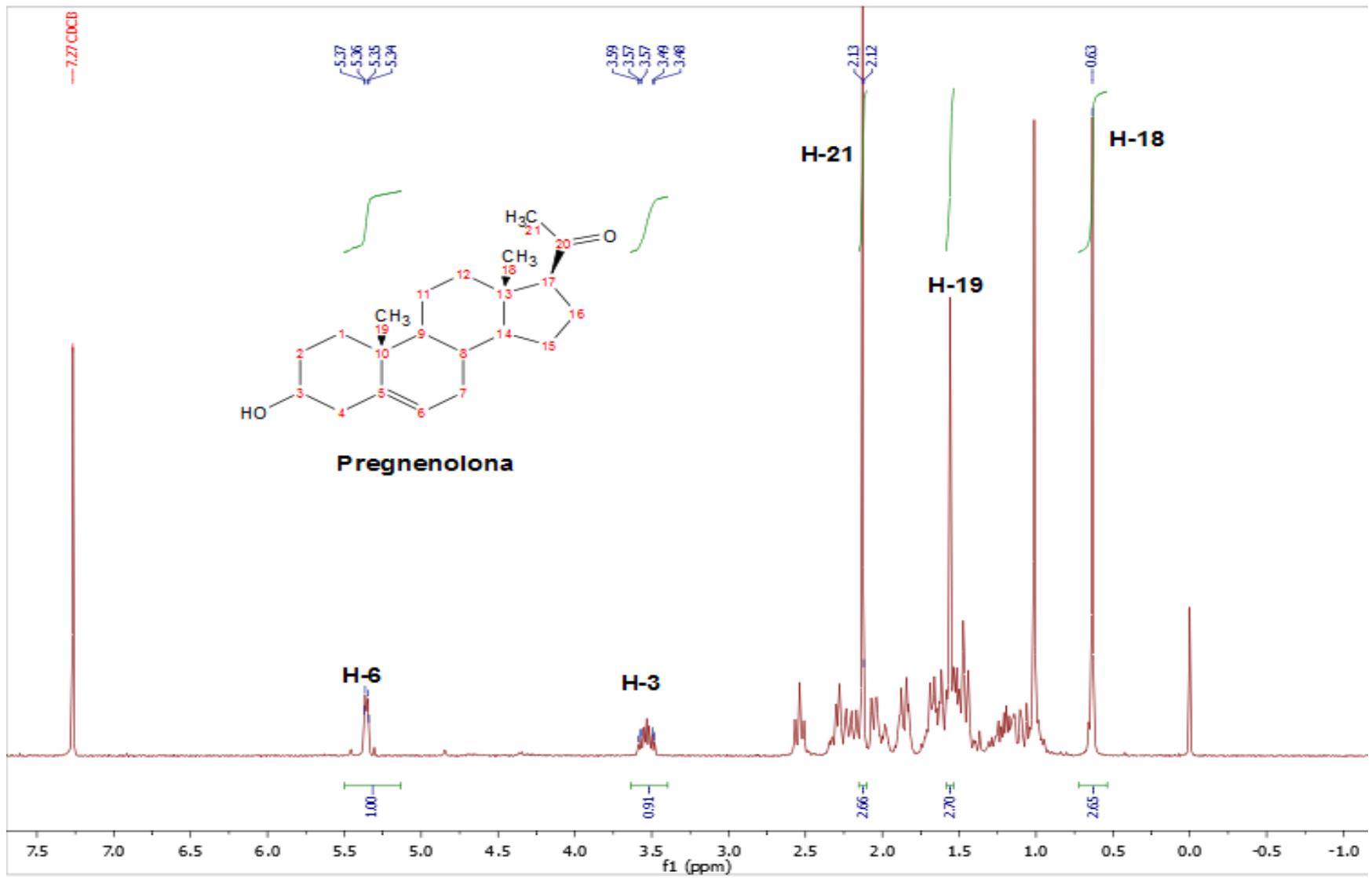
Espectro 12. ^1H RMN 1-octanol



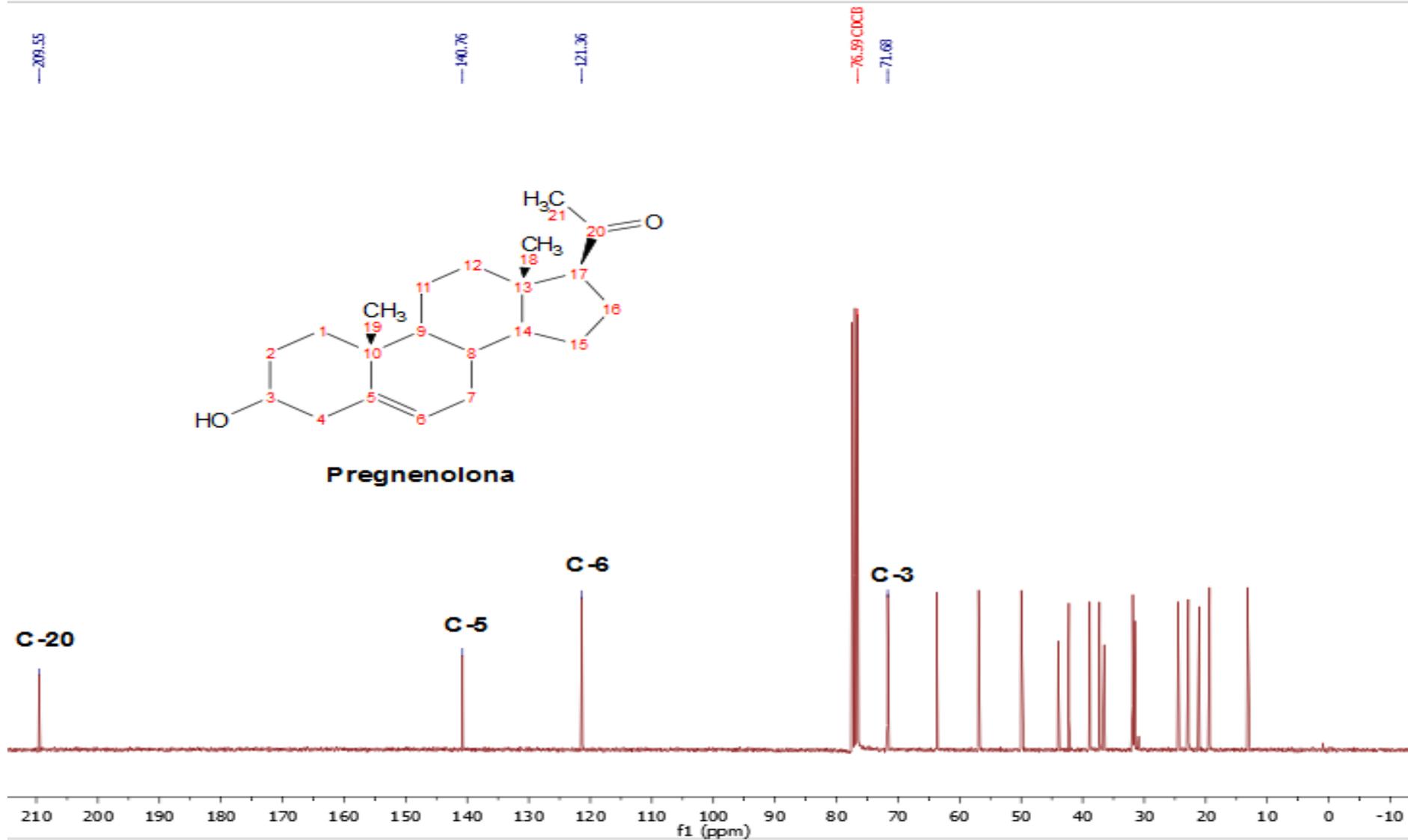
Espectro ^{13}C RMN 2-octanol



Espectro 14 ¹H RMN Pregnenolona



Espectro 15. ¹³C RMN Pregnenolona



REFERENCIAS

- ¹ Manh G; Hazar R; Tallec A; Pradere J; Dubreuil D; Thiam M; Toupet L. Electrochemical reduction of substituted pyridazines: a new access to activated pyrroles. *Electrochemical Acta*. 47, **2002**, 2833-2841.
- ² Ortíz E, Frontana B, Cisneros P. **2015**. Empleo del líquido iónico [BMIM]BF₄ para la oxidación de diversos alcoholes; aplicación en la transformación de pregenolona a progesterona. Tesis de licenciatura. México. UAEMEx.
- ³ McMurry John. P. 409. Química Orgánica, Octava edición. México.
- ⁴ Frontana B. Síntesis Orgánica electrolizando moléculas. *Química Central*. 3, **2013**, 33-42.
- ⁵ Fuchigami T; Atobe M; Inagi S. Fundamental and Applications of Organic Electrochemistry. Wiley. Singapore. **2015**.
- ⁶ M. Angelin; M. Hermansson; H. Dong; O. Ramström. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4323-4326.
- ⁷ N. Tamura, T. Aoyama, T. Takido, M. Kodomari, *Synlett*, **2012**, 23, 1397-1407.
- ⁸ M. Attoui, J.-M. Vatèle, *Synlett*, **2014**, 25, 2923-2927
- ⁹ J.-M. Vatèle, *Synlett*, **2006**, 2055-2058.
- ¹⁰ I. A. Ansari, R. Gree, *Org. Lett.*, **2001**, 1507-1509.
- ¹¹ X.-Q. Li, C. Zhang, *Synthesis*, **2009**, 1163-1169.
- ¹² S. S. Kim, H. C. Jung, *Synthesis*, **2003**, 2135-2137.
- ¹³ N. Jiang, A. J. Ragauskas, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 7087-7090.
- ¹⁴ N. Jiang, A. J. Ragauskas, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3689-3692.
- ¹⁵ X.-F. Zhao, C. Zhang, *Synthesis*, **2007**, 551-557.
- ¹⁶ G. Zhang, S. Li, J. Lei, G. Zhang, X. Xie, C. Ding, R. Liu, *Synlett*, **2016**, 27, 956-960.
- ¹⁷ J. Liu, S. Ma, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5150-5153.
- ¹⁸ D. Könning, W. Hiller, M. Christmann, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 5258-5261.
- ¹⁹ T. Okada, T. Asawa, Y. Sugiyama, M. Kirihara, T. Iwai, Y. Kimura, *Synlett*, **2014**, 25, 596-598.
- ²⁰ A. Gheorghe, T. Chinnusamy, E. Cuevas-Yañez, P. Hilgers, O. Reiser, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4171-4174.
- ²¹ A. Gheorghe, T. Chinnusamy, E. Cuevas-Yañez, P. Hilgers, O. Reiser, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4171-4174.
- ²² M. Shibuya, M. Tomizawa, I. Suzuki, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 8412-8413.
- ²³ N. Tamura, T. Aoyama, T. Takido, M. Kodomari, *Synlett*, **2012**, 23, 1397-1407.
- ²⁴ K. Schnatbaum,; Schäfer, H. J. *Synthesis* **1999**, 5, 864.
- ²⁵ G. Pozzi,; M. Cavazzini, S. Quici, M. Benaglia, G. Dell'Anna. *Org. Lett.*, **2004**, pp 441-443
- ²⁶ Koichi M; Hiroki K; Fukimo T; Jun K; Hideo T. *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 8994-8997.
- ²⁷ Kotz C. John; Treichel M. Paul; Weaver Graciela C. Química y reactividad química. 2008. 6° edición. Pág 829.
- ²⁸ Clavijo A. Fundamentos de Química Analítica. Universidad Nacional de Colombia. 2002. 1° edición. Pág 366.