



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Estudio de la oxidación electroquímica en sistemas alifáticos

Autor: Pablo Rojo Rodríguez

Tutor: Alfonso Pérez Encabo

ÍNDICE

1. Resumen	Pág. 5
2. Abstract	Pág. 7
3. Introducción	Pág. 9-10
4. Antecedentes bibliográficos	Pág. 11-16
5. Objetivos y plan de trabajo	Pág. 17
6. Resultados y discusión	Pág. 19-26
7. Conclusiones	Pág. 27
8. Materiales y métodos	Pág. 29-31
9. Procedimiento experimental y caracterización	Pág. 33-40
10. Bibliografía	Pág. 41
11. Abreviaturas	Pág. 43-44
12. Índice de figuras	Pág. 45-46
13. Anexos (espectros)	Pág. 47-54

1. RESUMEN

La oxidación de moléculas orgánicas se ha practicado comúnmente empleando reactivos fuertemente oxidantes y complejos metálicos. El grupo estructural C-H es el más presente en los compuestos orgánicos y su oxidación puede llevarse a cabo mediante los dos métodos mencionados, existiendo diferentes mecanismos para llegar a formar el alcohol o la cetona deseada (también el ácido carboxílico).

Sin embargo, los grupos C-H ya sean alílicos o no activados, suelen presentar unos potenciales rédox demasiado elevados, lo que complica el proceso de oxidación. Una electrolisis directa de las moléculas orgánicas produce la degradación oxidativa de otros grupos funcionales y del disolvente en lugar de oxidar el enlace C-H deseado.

Los métodos ya conocidos y utilizados para lograr la oxidación de enlaces C-H son los oxidantes fuertes (como TFDO) y los complejos metálicos. No obstante, la difícil preparación del primero y el elevado coste de los catalizadores, ha sugerido a los químicos la investigación de nuevas vías para conseguir la oxidación de los grupos C-H.

En consecuencia, se ha estudiado un método de oxidación electroquímica empleando un mediador rédox, capaz de disminuir los potenciales redox de los grupos C-H.¹ Este avance puede tener una gran importancia para desarrollar métodos más económicos y sostenibles de producir oxidaciones en moléculas orgánicas, que puedan ser de interés farmacológico u otras industrias.

En este trabajo se ha estudiado la oxidación electroquímica sobre distintos sistemas orgánicos con dobles enlaces C=C.

2. ABSTRACT

The oxidation of organic molecules has been commonly practiced using strong oxidants and metal complexes. The C-H structural group is the most present in organic compounds and its oxidation can be carried out by the two methods mentioned, with different mechanisms to form the desired alcohol or ketone (also the carboxylic acid).

However, the C-H groups, whether allylic or not activated, tend to have redox potentials that are too high, which complicates the oxidation process. A direct electrolysis of organic molecules results in oxidative degradation of other functional groups and the solvent instead of oxidizing the desired C-H bond.

The methods already known and used to achieve the oxidation of C-H bonds are strong oxidants (such as TFDO) and metal complexes. However, the difficult preparation of the first and the high cost of the catalysts have suggested to chemists the search for new ways to achieve the oxidation of the C-H groups.

Consequently, an electrochemical oxidation method using a redox mediator, capable of reducing the redox potentials of the C-H groups, has been studied.¹ This advance may be of great importance to develop more economical and sustainable methods of producing oxidations in organic molecules, which may be of pharmacological interest or other industries.

In this work, electrochemical oxidation has been studied on different organic systems with double C=C bonds.

(1) Kawamata, Y.; Yan, M.; Liu, Z.; Bao, D.; Chen, J.; Starr, J.; Baran, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7448-7451.

3. INTRODUCCIÓN

La electroquímica es el área de la química que estudia la interacción entre la energía eléctrica y la energía química. Todas las moléculas presentan una interacción denominada fuerza electrostática entre sus electrones y el núcleo, constituyendo una de las más importantes interacciones que existen a nivel molecular. A través de la electroquímica, los químicos son capaces de modificar esas fuerzas aportando o eliminando electrones mediante la aplicación de un potencial eléctrico. Estos procesos se denominan reacciones redox, en los que la energía liberada por una reacción espontánea se transforma en electricidad, o la electricidad se emplea para promover una reacción no espontánea. En tal caso la reacción se denomina electrolisis. Una reacción redox transcurre en la interfase entre un electrodo (un conductor eléctrico) y un medio electrolítico (electrolito, que es un conductor iónico).

Cuando se habla de una reacción química en la que se produce un potencial o una corriente como consecuencia de la propia reacción, se conoce como batería o pila galvánica. Mientras que, si el potencial debe ser aplicado para inducir la reacción, se denomina electrolisis.

La electroquímica comienza a tomar importancia a partir de los experimentos y avances de Michael Faraday, a partir de 1800, y se fueron incluyendo en la terminología científica ciertas palabras como ánodo, cátodo, electrólisis, ... Inspirado en alguno de sus experimentos, en 1847 Kolbe llevó a cabo una oxidación electroquímica (oxidación anódica) de ácidos carboxílicos, proporcionando radicales alquilo como resultado de la reacción.²

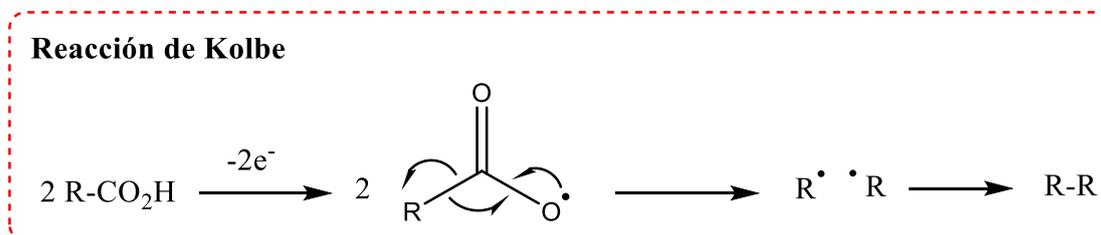
Para llevar a cabo estos procesos electroquímicos orgánicos, han surgido diferentes modelos de celdas electroquímicas. Fundamentalmente constan de una fuente de energía, que aporta los electrones a la masa de reacción a través de un electrodo, el electrodo de trabajo. El circuito se completa a través de un contraelectrodo que une la masa de reacción con la fuente de alimentación. En el modelo de celda más simple, tanto el electrodo de trabajo como el contraelectrodo residen en la misma cámara. Existe otro tipo de celda electroquímica en la que las cámaras anódicas y catódicas se encuentran separadas por

(2) Moeller, K.D. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9527

una membrana parcialmente permeable o por un puente salino. En el caso de este estudio se utilizó una cámara única.

En el caso de la oxidación anódica las moléculas orgánicas son sometidas a una transferencia de electrones con el electrodo de trabajo, aunque ocurre a unos potenciales elevados. Además, teniendo en cuenta que las reacciones se producen en una zona cercana a la superficie del electrodo, se produce en esta zona una acumulación de especies muy reactivas (cationes radicales) que podrían llegar a provocar la desactivación del electrodo mediante su pasivación. Para solucionar este problema se debe utilizar un mediador rédox, que en interacción con el electrodo se da una transferencia de electrones formándose una especie intermedia estabilizada. Este intermedio finalmente es capaz de oxidar al sustrato.

Como ya se ha comentado, una de las reacciones electroquímicas más importantes es la reacción de Kolbe. En primer lugar, se produce la oxidación anódica de un alquil carboxilato, y el radical resultante sufre una fácil descarboxilación. Finalmente, el radical alquilo resultante dimeriza para formar un nuevo enlace C-C.²



Esquema 1: Mecanismo de la reacción de Kolbe

Estos nuevos métodos de reacción basados en la electroquímica son una gran alternativa a vías sintéticas convencionales, debido al mayor compromiso ecológico que presentan y la disminución de los costes del proceso.

4. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

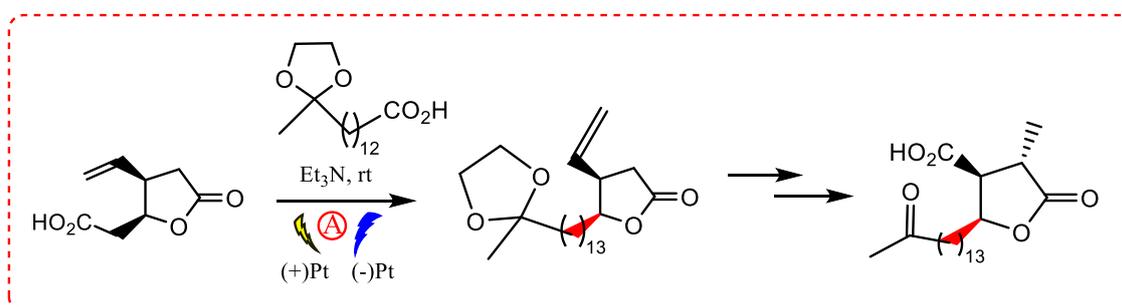
La notación que se utiliza en los esquemas se explica en la siguiente figura:

	(+)X Anode material	(-)Y Cathode material
cell type/ condition	divided	undivided
constant current ⓐ	oxidation	oxidation
	reduction	reduction
constant potential Ⓥ	oxidation	oxidation
	reduction	reduction

Tabla 1: Leyenda de esquemas. Notación de las celdas electroquímicas

La reacción de Kolbe mencionada anteriormente es una de las más importantes y antiguas reacciones basadas en los procesos electroquímicos. Posteriormente y basándose en esta reacción han surgido nuevas variantes y métodos para lograr llevar a cabo reacciones por la vía electroquímica.

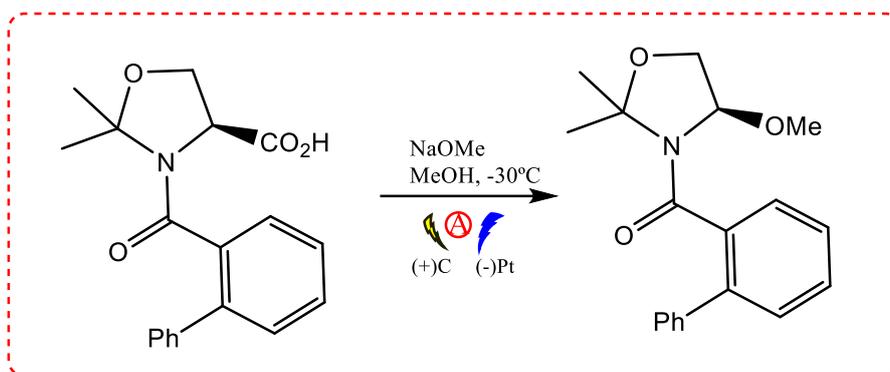
La reacción Kolbe-mixta es una variante en la cual tiene lugar una heterodimerización dando lugar al producto de acoplamiento entre dos restos de alquil ácidos carboxílicos diferentes. Esta reacción fue puesta en práctica por Renaud y colaboradores para sintetizar el ácido dihidropertusárico.³



Esquema 2: Reacción de Kolbe mixta

(3) Brecht Forster, A.; Fitremann, J.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85,3965-3974

En el caso de que el proceso de descarboxilación produzca un radical estabilizado por un sustituyente en alfa, se puede dar una reacción que no sigue el mecanismo de Kolbe, atrapando un nucleófilo externo. Siguiendo este caso, Matsumura y colaboradores trabajaron en la oxidación electroquímica de un derivado N-acetilado de serina, comprobando la quiralidad de la reacción.⁴



Esquema 3: Reacción de tipo no Kolbe

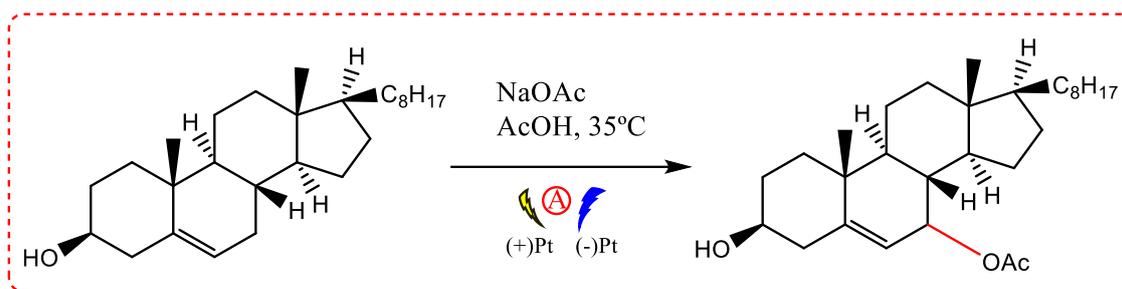
Una vez conocida la reacción de Kolbe y la manera de formar radicales alquilo mediante electrolisis, se entra más en detalle en la oxidación de enlaces C-H alifáticos. Los enlaces C-H alifáticos, ya sean alílicos o sistemas no activados, presentan elevados potenciales de oxidación.⁵ Debido a esta circunstancia no existen muchos ejemplos de electrolisis directas sobre estos sistemas alifáticos.

Quizás el ejemplo más reseñable sea la acetoxilación de la posición alílica del colesterol mediante una oxidación anódica directa utilizando ánodo de platino, llevada a cabo por Sobkowiak en 2005.⁶

(4) Ng'ang'a Wanyoik, G.; Onomura, O.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1875-1877

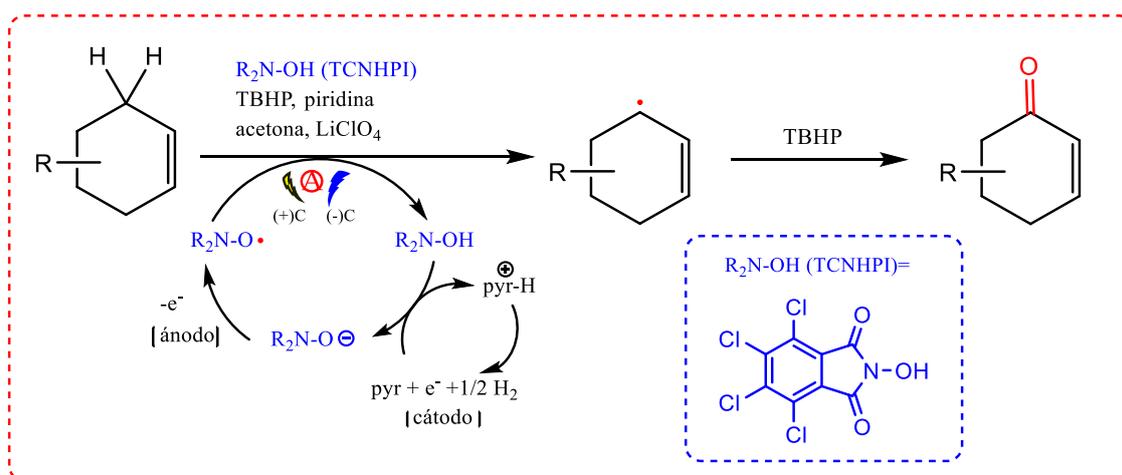
(5) Roth, H.G.; Romero, N.A.; Nicewicz, D.A. *Synlett* **2015**, 27, 714-723.

(6) Kowalski, J.; Ploszynska, J.; Sobkowiak, A.; Morzycki, J. W.; Wilczewska, A. *Z. J. Electroanal. Chem.* **2005**, 585, 275-280



Esquema 4: Acetoxilación alílica del colesterol de Sobkowiak

Para superar el problema de los elevados potenciales, surge la electrolisis indirecta, que emplea un mediador redox capaz de producir la oxidación del enlace C-H a potenciales más bajos. Baran y colaboradores estudiaron la oxidación alílica de enlaces C-H utilizando como mediador tetracloro-N-hidroxifalimida (TCNHPI).⁷ En condiciones básicas, el anión del mediador podía sufrir una oxidación anódica con electrodos de bajo coste dando lugar a un radical N-oxil muy reactivo, que posteriormente reaccionaba con el grupo C-H alílico.



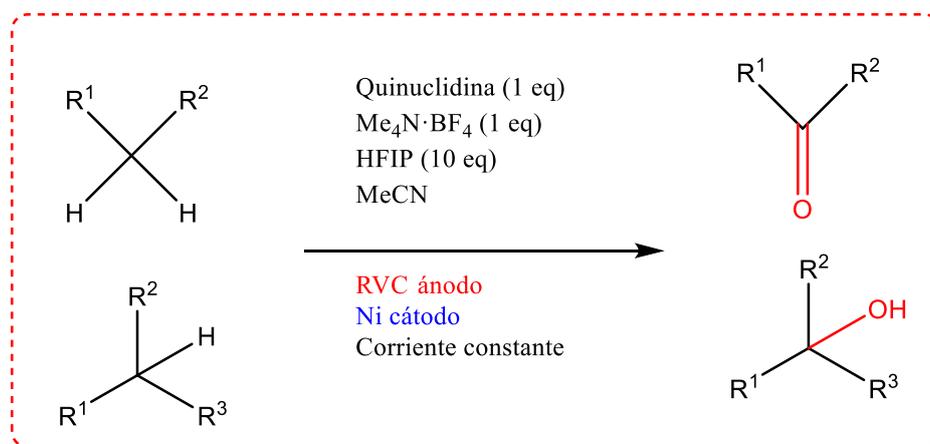
Esquema 5: Oxidación electroquímica de enlace C-H alílico utilizando como mediador TCNHPI de Baran y colaboradores

Sin embargo, se comprobó que el radical de este mediador no era lo suficientemente reactivo como para poder oxidar los grupos metileno y metino de enlaces C-H no activados. Pero Baran y sus colaboradores desarrollaron un sistema basado en un mediador de quinuclidina que permitía la oxidación de estos sistemas C-H no activados.

(7) Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Chen, Y.; Tang, J.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Nature* **2016**, 533, 77-81

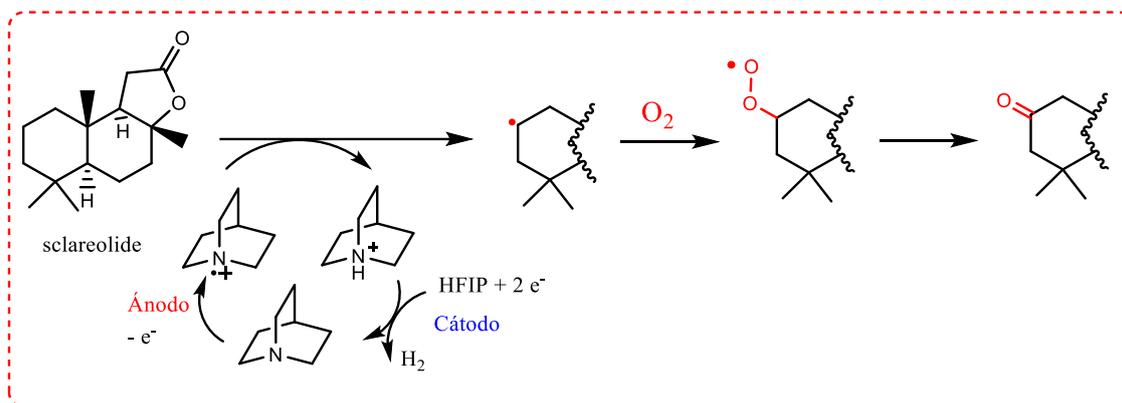
Una de las ventajas era que permitía la oxidación de estos sistemas sin provocar la alteración de otros grupos funcionales presentes en las moléculas orgánicas como ésteres, alcoholes, cetonas, amidas...

Baran y colaboradores realizaron un estudio de optimización del método obteniendo las siguientes conclusiones. Una variable crítica era la elección del mediador redox, siendo la quinuclidina la que mejor rendimiento ofrecía. Era capaz de oxidar a potenciales relativamente bajos los enlaces C-H no activados en sistemas lineales, cíclicos, bicíclicos e incluso en sistemas activados ya sean bencílicos o alílicos (aunque para los sistemas alílicos también funcionaba bien un procedimiento con TCNHPI). La elección del electrolito también tenía gran influencia en el resultado de la reacción, siendo la sal $\text{Me}_4\text{N}\cdot\text{BF}_4$ la más efectiva teniendo en cuenta su rendimiento, coste y seguridad. Los electrodos que utilizaron fueron el carbón vítreo reticulado (RVC) como ánodo y níquel como cátodo, debido a su bajo coste. Además, se utilizó acetonitrilo (MeCN) como disolvente y HFIP, un ácido de Brønsted que sirve como aceptor de electrones en el proceso catódico que genera H_2 .¹



Esquema 6: Oxidación electroquímica de enlaces C-H no activados utilizando como mediador quinuclidina, de Baran y colaboradores

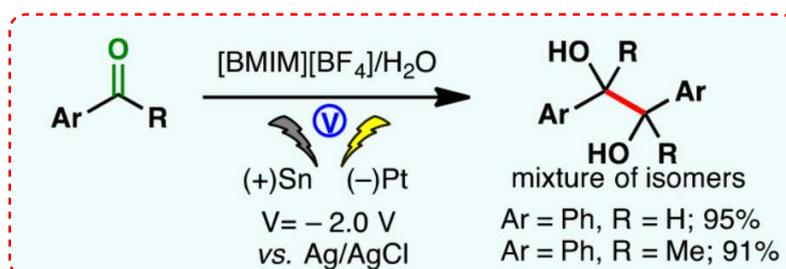
Este fue el procedimiento que siguieron para la oxidación electroquímica de sclareolide. En cuanto al mecanismo, la oxidación anódica genera un catión radical de quinuclidina de alta energía. Éste puede dividir homolíticamente el enlace C-H no activado. Finalmente, la reacción entre el radical alquilo y el oxígeno molecular conduce al producto de oxidación. Mientras el HFIP actúa como aceptor de electrones generando hidrógeno en la reacción catódica.¹



Esquema 7: Mecanismo de la reacción de oxidación electroquímica de sclareolide utilizando quinuclidina como mediador, de Baran y colaboradores

Por otro lado, las reacciones de reducción catódica también son muy interesantes, y permiten realizar reducciones de una forma más sostenible y económica.

La reducción electroquímica de aldehídos y cetonas proporciona los correspondientes radicales cetilos, que pueden dimerizar posteriormente. Por ejemplo, Manchanayakage y colaboradores realizaron una dimerización reductiva de aldehídos y cetonas utilizando [BMIM][BF₄] como disolvente.⁸

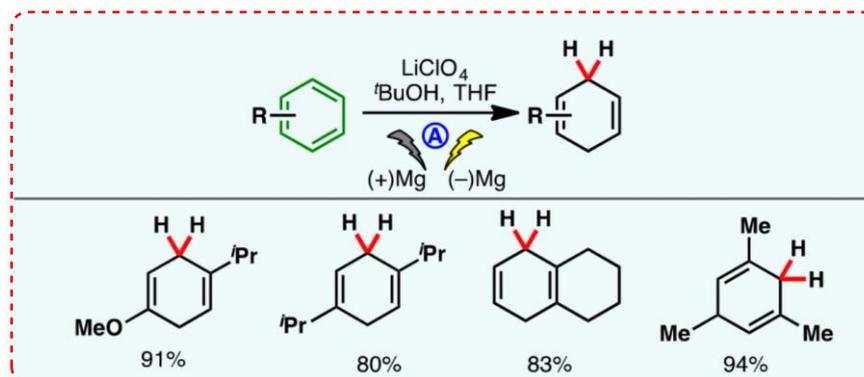


Esquema 8: Generación catódica de cetil radicales. Estudio de Manchanayakage y colaboradores

La reducción de sistemas aromáticos resulta difícil por el carácter rico en electrones de estos. A través de las condiciones electroquímicas se puede lograr una reducción de Birch

(8) Kronenwetter, H.; Husek, J.; Etz, B.; Jones, A.; Manchanayakage, R. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1489-1495

de los sistemas aromáticos. Ishifune y colaboradores desarrollaron una reducción electroquímica de tipo Birch en medio ^tBuOH.⁹



Esquema 9: Reducción electroquímica tipo Birch. Estudio de Ishifune

(9) Ishifune, M.; Yamashita, H.; Kera, Y.; Yamashita, N.; Hirata, K.; Murase, H.; Kashimura, S. *Electrochim. Acta* **2003**, 48, 2405-2409

5. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

- Objetivo principal: Encontrar las condiciones para la oxidación electroquímica de enlaces C-H alílicos.
- Objetivo secundario: Estudio de las condiciones particulares para cada tipo de sustancia sometida a la oxidación electroquímica.

El plan de trabajo llevado a cabo es:

- 1) Se sintetizan los precursores necesarios para realizar los estudios de oxidación.
- 2) Aplicación de la oxidación a la dihidro- β -ionona y optimización de la reacción.
- 3) Aplicación de las condiciones de oxidación a otros sistemas diferentes susceptibles de oxidación.

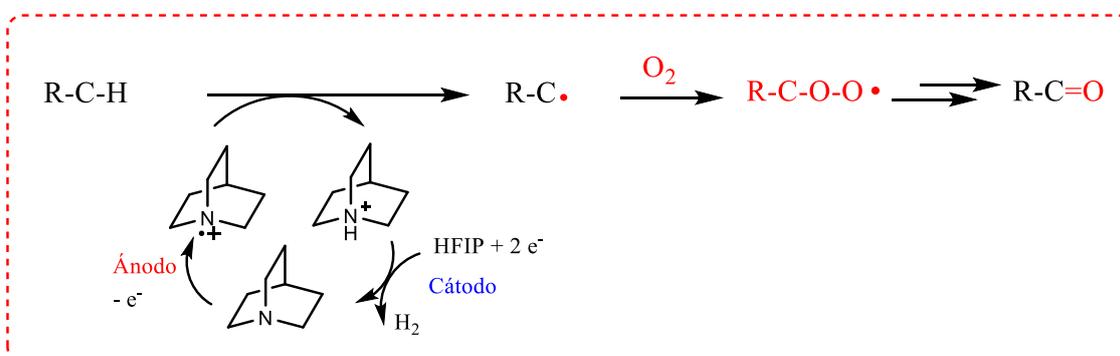
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Síntesis de quinuclidina

La quinuclidina es la molécula que va a desempeñar la función de mediador redox en las reacciones de oxidación electroquímica que se llevarán a cabo. Por lo tanto, se trata de una síntesis fundamental para el desarrollo de la parte experimental. Se preparará una cantidad suficiente para la realización de todos los ensayos necesarios.

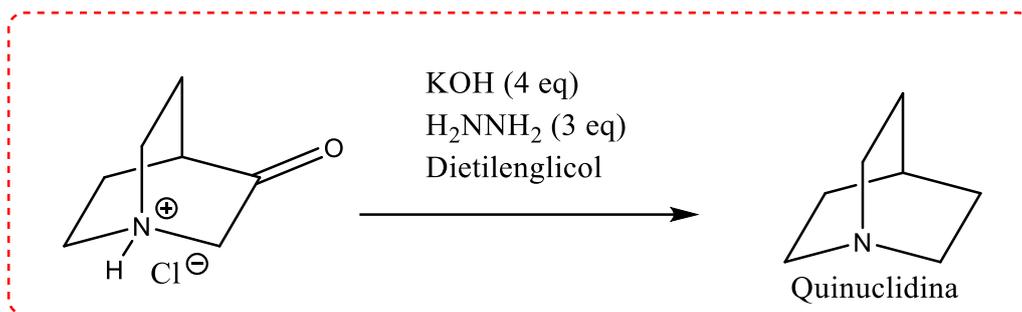
El mediador redox en interacción con los electrodos puede sufrir una oxidación anódica a un potencial relativamente bajo, formándose una especie intermedia radical y reactiva, que, posteriormente, es capaz de oxidar la molécula orgánica formando una nueva especie radical. Gracias al empleo del mediador se puede superar el problema que conlleva la barrera de potencial de oxidación de grupos C-H alifáticos, cuyo potencial es excesivamente elevado para poder ser oxidados mediante una electrolisis directa.

El mecanismo de oxidación de un enlace C-H alifático mediante electrolisis indirecta empleando quinuclidina como mediador se muestra en la figura siguiente, y se basa en la capacidad de formar un intermedio radical de la quinuclidina mediante oxidación anódica:



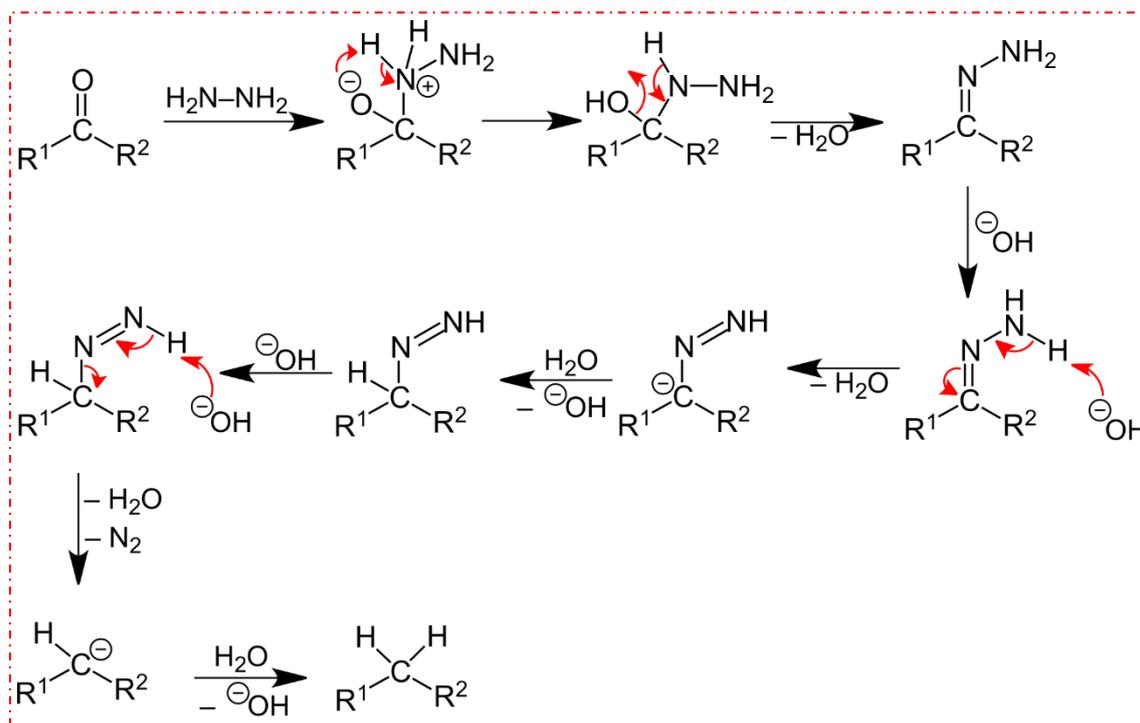
Esquema 10: Mecanismo de una reacción de oxidación electroquímica con mediador de quinuclidina

La síntesis de quinuclidina se lleva a cabo partiendo del hidrocloreto de 3-quinuclidona, y realizando una reducción de Wolff-Kishner con 4 equivalentes de KOH y 3 equivalentes de hidracina. Calentando a reflujo con el sistema Dean-Stark durante 7-9h se obtiene un rendimiento del 49%.



Esquema 11: Reacción de síntesis de quinuclidina

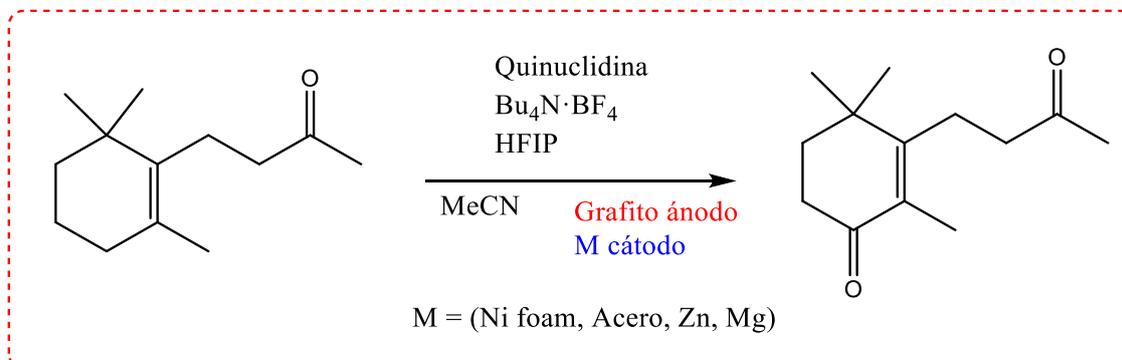
El mecanismo que sigue la reducción de Wolff-Kishner se muestra en la figura siguiente:



Esquema 12: Mecanismo de reducción de Wolff-Kishner

6.2. Oxidación electroquímica de dihidro-β-ionona

La primera molécula orgánica en la que se probó la oxidación electroquímica fue la dihidro-β-ionona.



Esquema 13: Oxidación electroquímica de dihidro-β-ionona

En este estudio se utilizaron diferentes cátodos y distintas condiciones de reacción para intentar la optimización de la reacción.

Inicialmente, se carga la celda de reacción con 1 equivalente de dihidro-β-ionona, 1mmol de quinuclidina, 1 equivalente de Bu₄N·BF₄ y 10 equivalentes de HFIP en MeCN (15mL). Además, se utilizó el cátodo de Ni foam (espuma de níquel, permite aumentar la superficie de contacto) y se estableció una corriente constante de 5 mA. Pero tras 10h de reacción, y siguiendo la misma mediante TLC, se detectó que no prosperaba adecuadamente, confirmando mediante RMN que no se formaba el producto de oxidación.

En el segundo ensayo se aplicó una corriente de 7,5 mA durante 13h, siguiendo con el electrodo de Ni foam. En este caso, tras aislar y purificar el compuesto obtenido se comprobó mediante RMN que se había formado el producto de oxidación, pero con un pobre rendimiento del 7%. Sin embargo, el hecho de haber obtenido el producto de oxidación pone de manifiesto que con la corriente aplicada ya tiene lugar el proceso de oxidación anódica.

Se repite el experimento con los mismos equivalentes y condiciones. Al cabo de 21h de reacción se aísla y se purifica mediante columna el compuesto obtenido. En este caso el rendimiento obtenido es del 20%. Parece por lo tanto que aumentar el tiempo de reacción es una medida clave para mejorar el rendimiento de la misma.

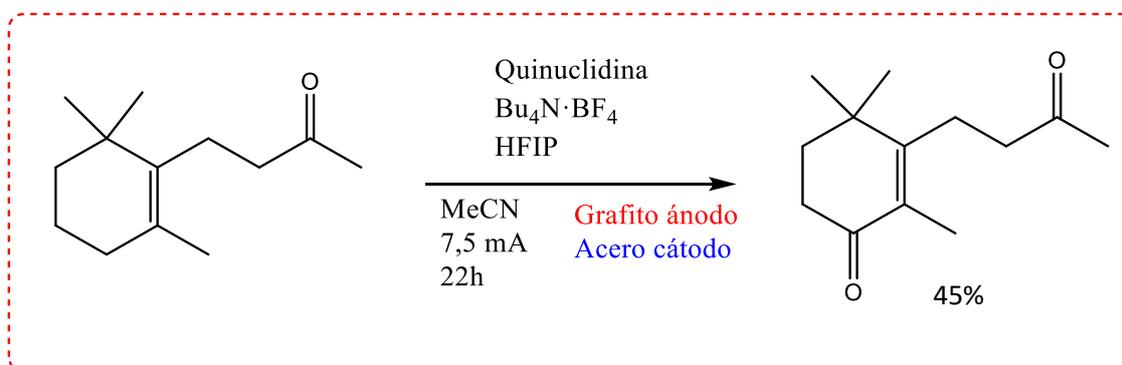
En un último ensayo utilizando el electrodo de Ni foam, se cargan en la celda de reacción el doble de equivalentes de todos los reactivos, excepto del disolvente AcN, que se mantiene la cantidad de 15mL añadidos. En estas condiciones se aplica una corriente de 7,5 mA durante 43h. Como resultado se consigue aumentar el rendimiento de la reacción hasta un 23%. Este ensayo demuestra que, al aumentar la concentración del producto de partida, no mejora en exceso el rendimiento de la reacción.

En la siguiente reacción se va a utilizar como cátodo el electrodo de acero. Partiendo de 1mmol de dihidro- β -ionona, se establece una corriente de 7,5 mA. Se deja reaccionar durante 22h y al finalizar se aísla y se purifica el compuesto obtenido. El rendimiento obtenido en estas condiciones fue de del 45%, mejorando los resultados obtenidos con el electrodo de níquel.

Siguiendo con el proceso de optimización del método de oxidación, se lleva a cabo la misma reacción, pero con el electrodo de Zn. Se carga la celda de reacción con 1mmol del producto de partida y se aplica una corriente de 7,5 mA durante 23h. Se obtiene el producto de oxidación deseado con un rendimiento del 41%.

Finalmente se comprobará la efectividad de la reacción si se utiliza un electrodo de Mg. Partiendo de 1mmol de dihidro- β -ionona y con una corriente de 7,5 mA durante 23h, se obtiene el producto de oxidación con un rendimiento del 46%.

Por lo tanto, se pueden establecer como condiciones óptimas de reacción una corriente constante de 7,5 mA, durante 22h y utilizando un ánodo de grafito y un cátodo de acero inoxidable o de Mg.



Esquema 14: Condiciones óptimas para la oxidación electroquímica de dihidro- β -ionona

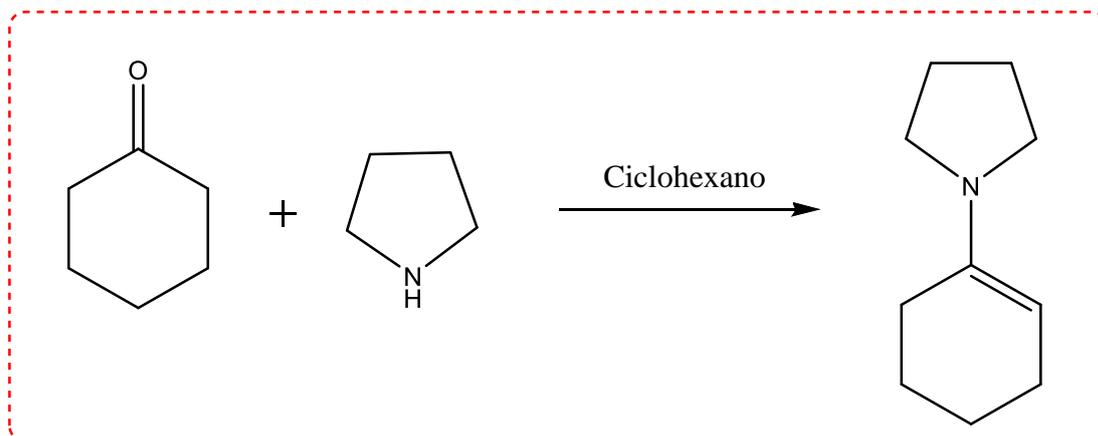
El resumen de los resultados obtenidos en el proceso de optimización de la reacción se muestra en la siguiente tabla:

ÁNODO	CÁTODO	CORRIENTE (mA)	MMOLES	TIEMPO (h)	RENDIMIENTO
Grafito	Ni foam	5	1	10	x
Grafito	Ni foam	7,5	1	13	7%
Grafito	Ni foam	7,5	1	21	20%
Grafito	Ni foam	7,5	2	43	23%
Grafito	Acero	7,5	1	22	45%
Grafito	Zn	7,5	1	23	41%
Grafito	Mg	7,5	1	23	46%

Tabla 2: Resultados de la oxidación electroquímica de dihidro-β-ionona

6.3. Síntesis de ciclohexenilpirrolidina

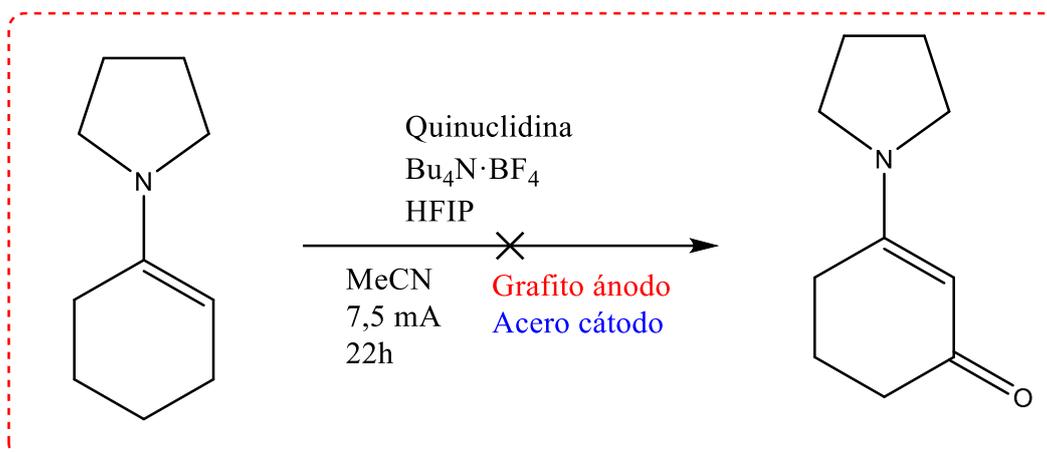
Una vez determinadas las condiciones de reacción para el primer compuesto, se intenta la oxidación electroquímica sobre otros sistemas con dobles enlaces C=C. El primer sistema corresponde a una enamina formada por ciclohexanona y pirrolidina.



Esquema 15: Reacción de síntesis de ciclohexenilpirrolidina

La reacción se lleva a cabo con 1 equivalente de ciclohexanona, 5 equivalentes de pirrolidina y de MgSO₄ anhidro (para capturar el agua generada durante la reacción) y 12 equivalentes de ciclohexano. Cabe destacar que la reacción se realiza bajo atmósfera de argón debido al uso del MgSO₄ anhidro. El rendimiento que se obtiene es del 82%.

6.4. Oxidación electroquímica de ciclohexenilpirrolidina

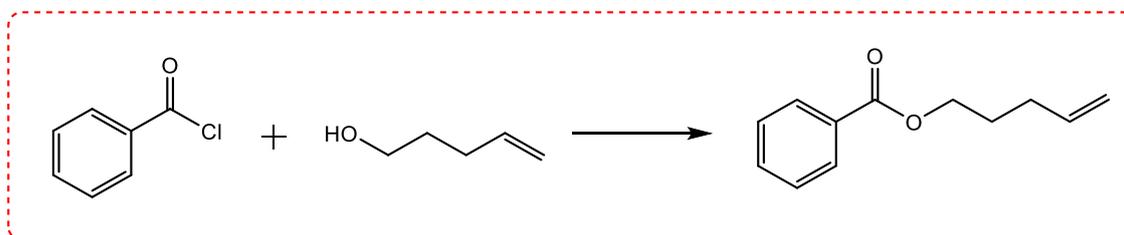


Esquema 16: Oxidación electroquímica de ciclohexenilpirrolidina

Tras varios ensayos de oxidación electroquímica sobre este sustrato, probando los distintos electrodos y empleando una corriente constante de 7,5 mA, no fue posible obtener el producto de oxidación. Tampoco se consiguió recuperar el sustrato de partida. Es probable que el potencial que se aporta a la reacción sea suficiente para que uno de los electrones de la enamina se pueda oxidar, lo que conlleva un mecanismo de reacción diferente al inicialmente previsto.

6.5. Síntesis de benzoato de 4-pentenilo

Se estudiaron otros sistemas con dobles enlaces C=C como son los ésteres de benzoato de 4-pentilo y benzoato de 3-pentilo, cuya síntesis y resultados se muestran a continuación.

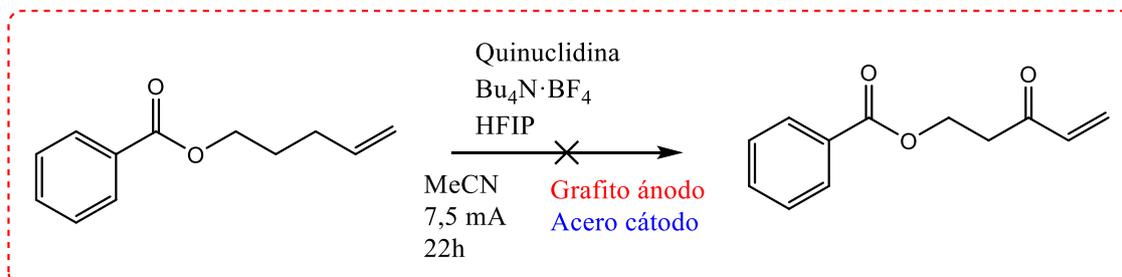


Esquema 17: Síntesis de benzoato de 4-pentenilo

La síntesis de este éster se llevó a cabo para su empleo en una nueva reacción de oxidación electroquímica. Se trata de una sustitución nucleófila que transcurre sin aparentes

problemas. El éster final es un aceite amarillento, que se ha obtenido con un rendimiento del 79%.

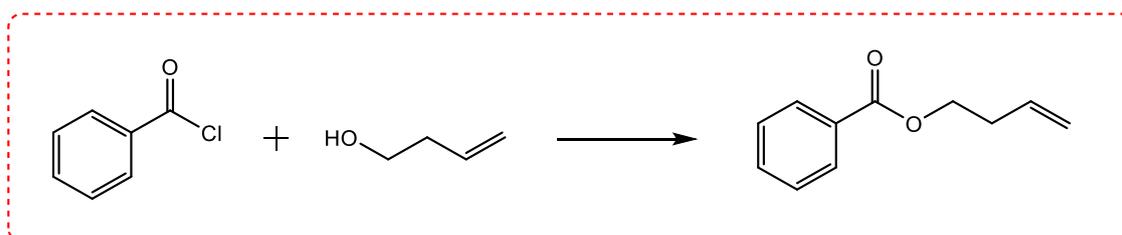
6.6. Oxidación electroquímica de benzoato de 4-pentenilo



Esquema 18: Oxidación electroquímica de benzoato de 4-pentenilo

Los ensayos de oxidación electroquímica sobre este éster se realizaron con electrodos de acero y posteriormente de Zn, con una corriente constante de 7,5 mA. Sin embargo, en ningún caso se consiguió llegar al producto de oxidación. Es posible que el compuesto de partida no sea estable a los potenciales a los cuales ha sido sometidos durante la reacción. Posteriormente se confirmó mediante RMN que el éster de partida se hidrolizaba durante la reacción, produciendo ácido benzoico.

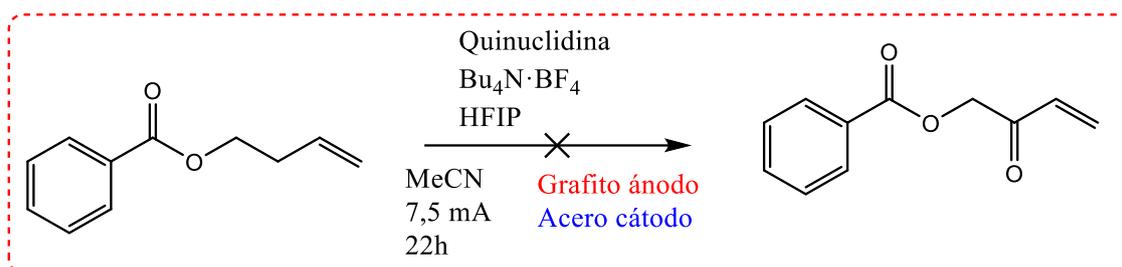
6.7. Síntesis de benzoato de 3-butenilo



Esquema 19: Síntesis de benzoato de 3-butenilo

La reacción de síntesis de este éster es muy similar al anterior, pero con un átomo de carbono menos en el resto del alcohol. De nuevo se trata de una sustitución nucleófila, en la que obtenemos el producto como un aceite amarillo con un rendimiento del 85%.

6.8. Oxidación electroquímica de benzoato de 3-butenilo

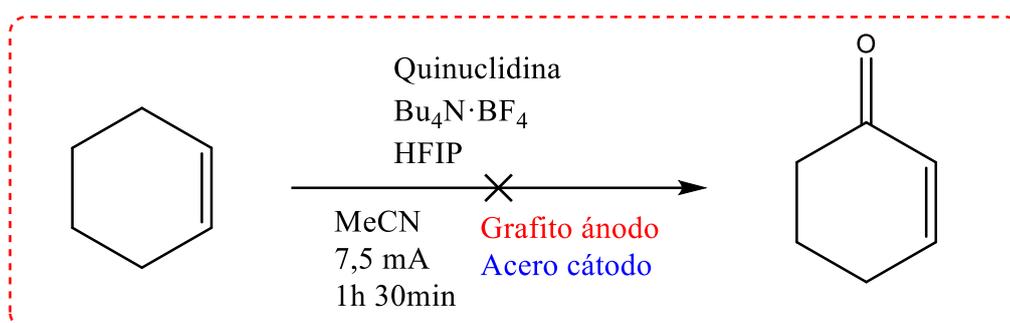


Esquema 20: Oxidación electroquímica de benzoato de 3-butenilo

Al igual que la oxidación electroquímica intentada con el otro éster, tampoco se consigue obtener el producto de oxidación. Además, durante las horas de reacción se comprueba mediante TLC que el producto de partida se va consumiendo sin surgir el producto de oxidación, lo que nos puede indicar que el éster no es estable al potencial sometido. En este caso también encontramos como un producto final el ácido benzoico.

Se realizó un último ensayo con una corriente constante de 3mA, pero tras 22h se comprobó que el producto de partida no se consumía y no se formaba ningún otro producto.

6.9. Oxidación electroquímica de ciclohexeno



Esquema 21: Oxidación electroquímica de ciclohexeno

La reacción de oxidación electroquímica de ciclohexeno se llevó a cabo con el electrodo de acero y una corriente constante de 7,5mA durante 1h 30min. Sin embargo, el producto de oxidación no fue obtenido. Es posible que el ciclohexeno no sea estable al potencial al que fue sometido durante la reacción.

7. CONCLUSIONES

- El método desarrollado para sistemas como la dihidro- β -ionona permite su oxidación en condiciones suaves y rendimientos moderados.
- La aplicación de esta metodología a otros sistemas no ha proporcionado los productos deseados, y se hace necesario continuar con estudios sobre este tipo de reacciones.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos y disolventes utilizados se obtuvieron de las casas comerciales Sigma Aldrich y Acros Organics, así como los productos de partida empleados en alguna reacción, que no fue necesario purificar previamente.

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (TLC) con placas de sílica, y los eluyentes se prepararon adecuados a cada caso, empleando fundamentalmente mezclas de Heptano/AcOEt 4:1 y 1:1. Para la detección se utilizó un detector fluorescente (254 nm) así como diversos reveladores, fundamentalmente ácido fosfomolibdico.

El método principal de purificación de los compuestos orgánicos obtenidos fueron las columnas cromatográficas, formadas por una fase estacionaria de gel de sílice (adsorbente) y una fase móvil conveniente para cada proceso.

Los espectros de ^1H NMR (400 MHz) y ^{13}C NMR (101 MHz) se adquirieron en un instrumento RMN 400 de Agilent Technologies utilizando CDCl_3 como disolvente. Dichos espectros fueron obtenidos en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de Valladolid (LTI), localizado en el Parque Científico de la Universidad de Valladolid. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm), utilizando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. También se obtuvieron espectros bidimensionales HSQC, referidos al acoplamiento que existe entre los átomos de hidrógeno y los átomos de carbono a los que están unidos en la molécula.

Las reacciones de oxidación electroquímica se llevaron a cabo en una celda de reacción de la marca IKA® ElectraSyn 2.0. Los electrodos que se utilizaron durante el proceso experimental fueron los siguientes:

- Electrodo de trabajo (ánodo): se utilizó un electrodo de grafito en todos los casos.
- Contraelectrodo (cátodo): se utilizaron cátodos de Ni foam (espuma de níquel), Acero inoxidable, Mg y Zinc.



Esquema 22: Electrodo utilizados en las reacciones electroquímicas

La celda electroquímica tiene una capacidad de 20mL y se trata de un sistema cerrado mediante un tapón con un septum, donde se incorpora una fuente de aire como fuente de oxígeno.



Esquema 23: Celda de reacción electroquímica

A la celda de reacción se incorpora un núcleo magnético, se conecta a la corriente (se le aplicará una corriente constante), y se aplica un flujo de aire a través de una jeringuilla y un sistema de aire a presión.

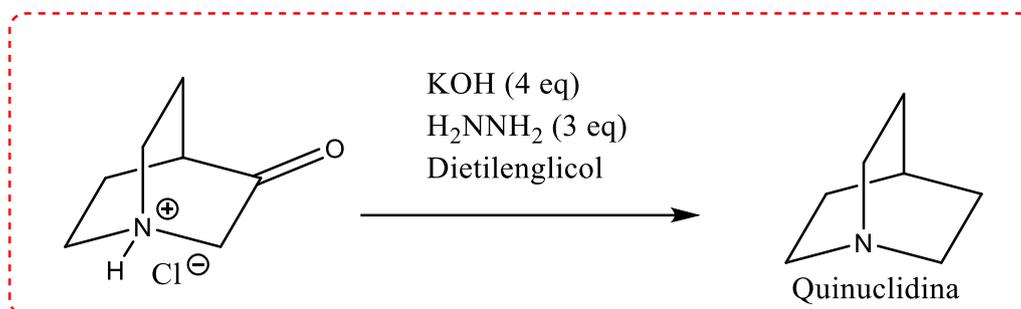
El dispositivo experimental al completo se muestra en la siguiente imagen, mientras estaba en funcionamiento.



Esquema 24: Dispositivo experimental de las reacciones de oxidación electroquímica

9. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL Y CARACTERIZACIÓN

9.1. Síntesis de quinuclidina

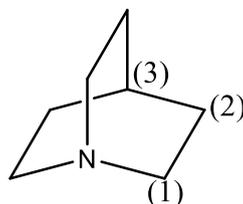


Quinuclidina

Fórmula molecular: C₇H₁₃N

Peso molecular = 111,19 g/mol; Punto de fusión = 157-160°C.

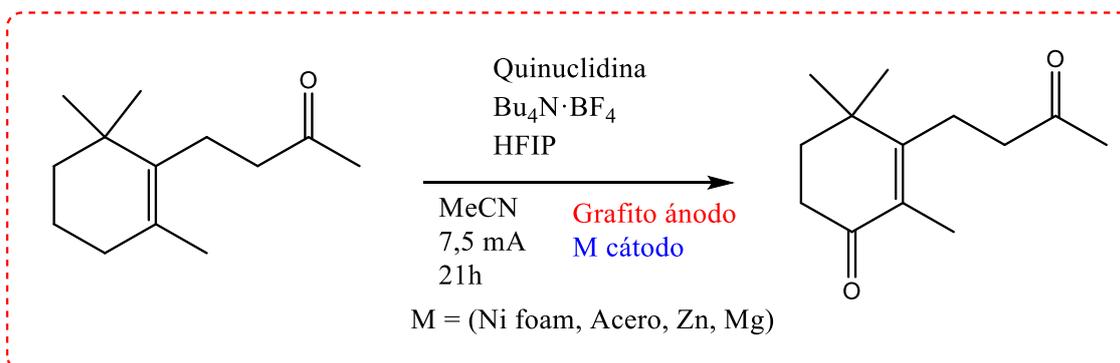
En un matraz redondo de 250 mL se pesan 10g de 3-quinuclidona hidrocloreuro, 13,93g de KOH y se añaden 70 mL de dietilenglicol. A continuación, se añade mediante una jeringuilla y gota a gota 9 mL de hidracina, mientras se agita la disolución con un núcleo y placa magnéticos. Una vez adicionada la hidracina, se monta un sistema Dean-Stark y se calienta la disolución durante 2-3h a 120-130°C. En este momento, se han recogido unos 5 mL de agua en el colector del Dean Stark. Entonces se aumenta la temperatura a 145-155°C durante 5-6h hasta que se termine de recolectar agua en el Dean-Stark. El contenido del matraz se destila a vacío. La destilación se produce a 65°C obteniéndose un líquido transparente. Este destilado se extrae con éter dietílico mediante un embudo de decantación, y la fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro y se filtra. Finalmente se elimina el disolvente en el rotavapor obteniéndose un sólido blanco.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) Espectro 1: 2.86 – 2.74 (m, 6H) (H₁), 1.70 (hept, J = 3.2 Hz, 1H) (H₃), 1.55 – 1.45 (m, 6H) (H₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) Espectro 2: 47.70 (C1), 26.64 (C2), 20.65 (C3).

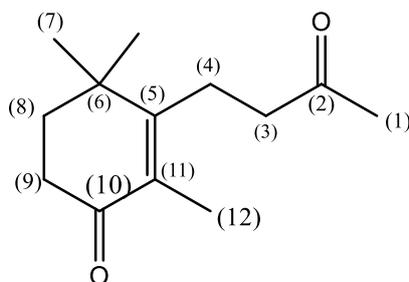
9.2. Oxidación electroquímica de dihidro-β-ionona



En la celda de reacción se cargan por este orden 330mg de Bu₄N·BF₄, 112mg de quinuclidina, 15mL de MeCN, 1mL de HFIP y 0,2mL del producto de partida dihidro-β-ionona (líquido incoloro). Conectamos los electrodos, el electrodo de trabajo, el ánodo, será de grafito, y el contraelectrodo, el cátodo, se probarán diferentes (Ni foam, Acero inoxidable, Zn y Mg) y se comprobará su efectividad en el proceso. Se incorpora un núcleo magnético y una corriente de aire a través de una jeringuilla conectada a un circuito de aire. Por último, se proporciona una corriente constante de 7,5 mA.

La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina (TLC) utilizando como eluyente una mezcla de Heptano/Acetato de etilo 4:1. Tras 21h de reacción se comprueba que prácticamente se ha consumido todo el producto de partida, y además, la disolución ha tomado una tonalidad amarillenta. A continuación, se elimina el MeCN en el rotavapor, y el compuesto se extrae con éter. La fase orgánica se lava con HCl 0,5M (3 x 10mL) y con una disolución saturada de NaCl (3 x 10mL). Finalmente se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor.

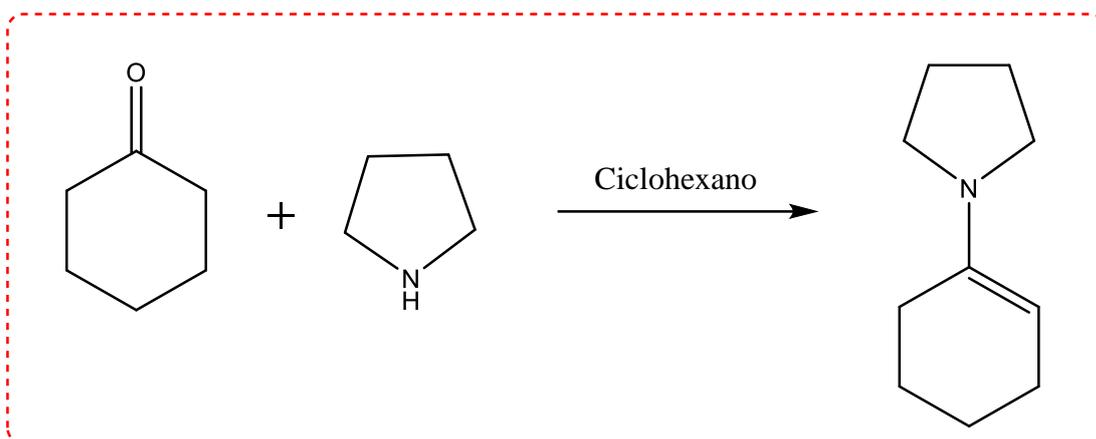
Como producto resulta un aceite amarillo, que se purifica mediante una columna cromatográfica de sílica con eluyente Hep/AcOEt 4:1.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) Espectro 4: 2.61 – 2.41 (m, 6H) (**H₃** **H₄** **H₉**), 2.17 (s, 3H) (**H₁₂**), 1.84 – 1.76 (m, 2H) (**H₈**), 1.72 (s, 3H) (**H₁**), 1.14 (s, 6H) (**H₇**).

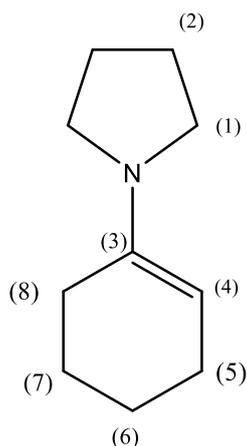
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) Espectro 5: 207.00 (C2), 198.92 (C10), 163.65 (C5), 131.26 (C11), 42.23 (C3), 37.26 (C8), 36.46 (C6), 34.13 (C9), 29.77 (C1), 26.67 (C7), 24.04 (C4), 11.45 (C12).

9.3. Síntesis de ciclohexenilpirrolidina



En un matraz de dos bocas se añaden 2,1mL de ciclohexanona y se disuelven en 25mL de ciclohexano. A continuación, y bajo atmósfera de argón, se añaden 12g de MgSO_4 anhidro. La mezcla se pone en agitación con un baño de hielo hasta alcanzar los 0°C . Entonces se adicionan 8,4mL de pirrolidina gota a gota en un periodo de 30 minutos. Al término de esta media hora se deja otra media hora adicional agitando a 0°C . Después se retira el baño de hielo y se deja en agitación durante la noche. La disolución de color amarillo y con restos sólidos del MgSO_4 , se filtra sobre placa, y los restos sólidos se lavan con ciclohexano (3x 10mL). El filtrado y el lavado se recogen en un matraz y se elimina el disolvente en el rotavapor.

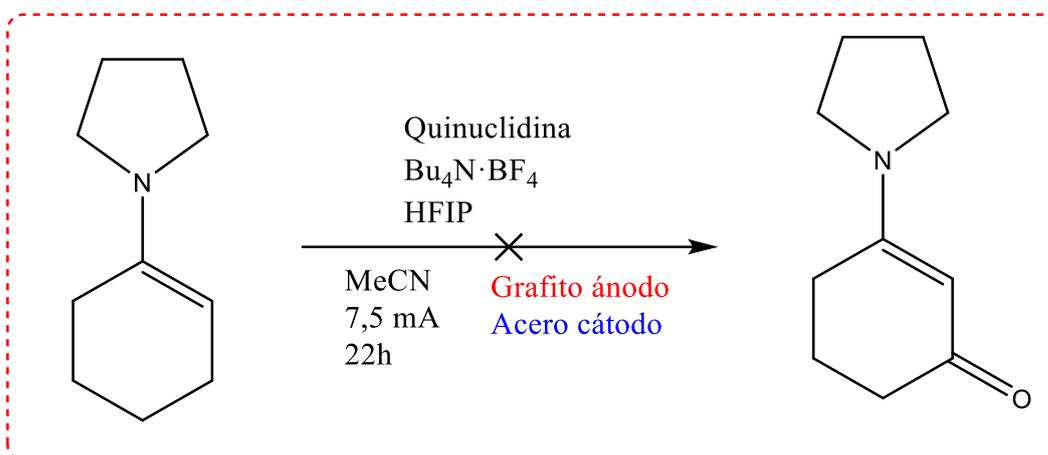
El aceite amarillo anaranjado resultante se purifica mediante microdestilación. Con un vacío de 0,4 torr la destilación se produjo en torno a $77\text{-}85^\circ\text{C}$, obteniéndose como producto final un aceite incoloro.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) Espectro 7: 4.30-4.26 (m, 1H) (**H₄**), 3.02-2.96 (m, 4H) (**H₁**), 2.21-2.15 (m, 2H) (**H₈**), 2.13-2.05 (m, 2H) (**H₅**), 1.89-1.76 (m, 4H) (**H₂**), 1.72-1.64 (m, 2H) (**H₆**), 1.54 (p, $J = 6.0$ Hz, 2H) (**H₇**).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) Espectro 8: 143.36 (**C₃**), 93.51 (**C₄**), 47.38 (**C₁**), 27.49 (**C₈**), 24.49 (**C₂**), 24.46 (**C₅**), 23.33 (**C₆**), 22.98 (**C₇**).

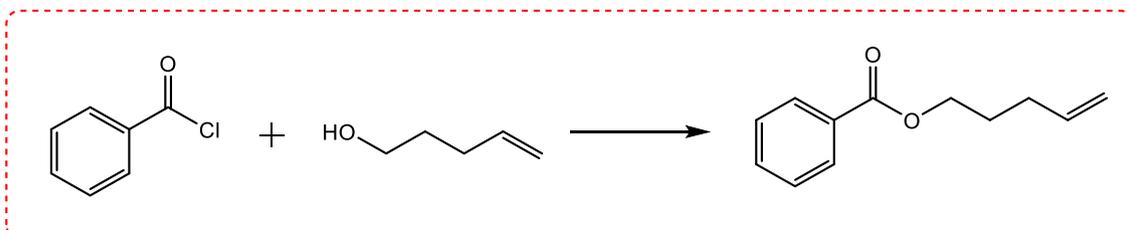
9.4.Oxidación electroquímica de ciclohexenilpirrolidina



En la celda de reacción se cargan 330mg de $\text{Bu}_4\text{N}\cdot\text{BF}_4$, 112mg de quinuclidina, 15mL de MeCN, 1mL de HFIP y 0.16mL de ciclohexenilpirrolidina. Se conectan los electrodos de grafito y acero, se incorpora el núcleo magnético y una corriente de aire mediante una jeringuilla y un sistema de aire a presión. Por último, se establece una corriente constante de 7,5mA y se lanza la reacción. La reacción se sigue mediante TLC en eluyente Heptano/AcOEt 1:1. Tras 22h se ha consumido prácticamente todo el compuesto de partida, y se confirma mediante RMN que no se ha obtenido el producto de oxidación.

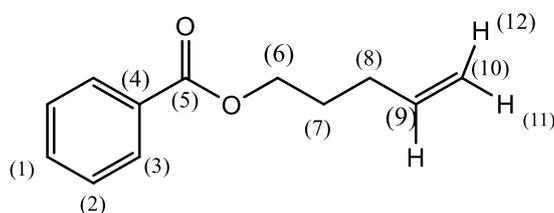
Posteriormente se realizaron más ensayos siguiendo el mismo procedimiento, pero con los electrodos de Mg, Ni, y Zn en lugar del Acero, obteniendo el mismo resultado.

9.5. Síntesis de benzoato de 4-pentenilo



En un matraz de 250mL se añaden 2,5mL de cloruro de bencilo y se disuelven en 15mL de DCM. En un vaso de precipitados aparte, se disuelven 2,4mL de 4-penten-1-ol en 15mL de Et₃N, que, mediante un embudo de adición, se añade gota a gota y con agitación a la disolución de cloruro de bencilo. La disolución inicialmente incolora, empieza a tomar un color amarillento anaranjado, y aparece un precipitado de la sal de Et₃N. Finalizada la adición del alcohol se deja agitando durante un tiempo hasta que la reacción haya terminado, comprobándolo mediante TLC en eluyente Heptano/AcOEt 4:1.

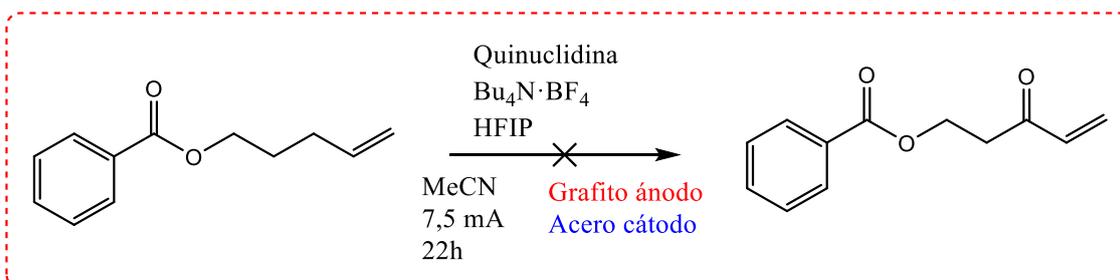
Una vez finalizada la reacción, se añaden 60mL de DCM al matraz y se agita durante 5 minutos. Después se lava esta fase orgánica con HCl 0,5M (3 x 10mL) y con disolución saturada de NaCl (3 x 10mL), se seca con MgSO₄ anhidro y se filtra. Por último, se concentra en el rotavapor obteniéndose un aceite amarillo anaranjado.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) Espectro 10: 8.07 – 8.02 (m, 2H) (**H₃**), 7.55 (tt, *J* = 7.4, 1.87 Hz, 1H) (**H₁**), 7.48 – 7.41 (m, 2H) (**H₂**), 5.85 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H) (**H₉**), 5.07 (dq, *J* = 16.9, 1.6 Hz, 1H) (**H₁₂**), 5.02 (ddt, *J* = 10.2, 2.0, 1.6 Hz, 1H) (**H₁₁**), 4.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H) (**H₆**), 2.27 – 2.19 (m, 2H) (**H₈**), 1.88 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H) (**H₇**).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) Espectro 11: 166.59 (C5), 137.45 (C9), 132.83 (C1), 130.42 (C4), 129.53 (C3), 128.32 (C2), 115.36 (C10), 64.34 (C6), 30.15 (C8), 27.92 (C7).

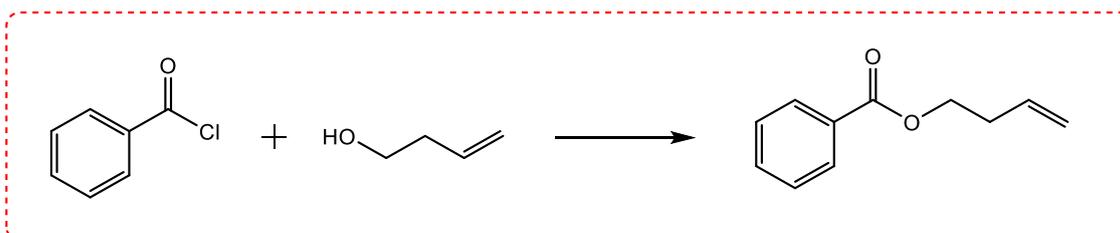
9.6. Oxidación electroquímica de benzoato de 4-pentenilo



Se cargan en la celda de reacción 330mg de $\text{Bu}_4\text{N}^+\cdot\text{BF}_4^-$, 112mg de quinuclidina, 190mg de benzoato de 4-pentilo, 15mL de MeCN y 1mL de HFIP. Se colocan los electrodos de grafito y acero, el núcleo magnético, y la corriente de aire mediante una jeringuilla y un sistema de aire a presión. Se aplica una corriente constante de 7,5mA. La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina con eluyente Heptano/AcOEt 4:1. Tras 22h de reacción se ha consumido todo el producto de partida. El contenido de la celda de reacción se lleva a un matraz y se elimina el disolvente al rotavapor. Se extrae con éter y se lava la fase orgánica con HCl 0.5M (3 x 10mL) y disolución saturada de NaCl (3 x 10mL). Se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra al rotavapor. El producto que se obtiene es ácido benzoico.

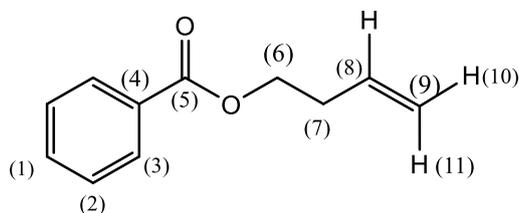
Se llevó a cabo el mismo procedimiento, pero con el electrodo de Zn, obteniendo de nuevo ácido benzoico.

9.7. Síntesis de benzoato de 3-butenilo



En un matraz de 250mL se añaden 2,5mL de cloruro de bencilo y se disuelven en 15mL de DCM. En un vaso de precipitados aparte, se disuelven 2mL de 3-buten-1-ol en 15mL de Et₃N, que, mediante un embudo de adición, se añade gota a gota y con agitación a la disolución de cloruro de bencilo. La disolución inicialmente incolora, empieza a tomar un color amarillento anaranjado, y aparece un precipitado de la sal de Et₃N. Finalizada la adición del alcohol se deja agitando durante un tiempo hasta que la reacción haya terminado, comprobándolo mediante TLC en eluyente Heptano/AcOEt 4:1.

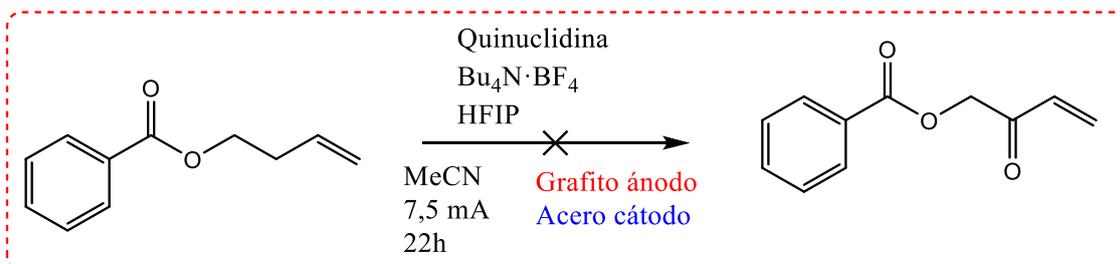
Una vez finalizada la reacción, se añaden 60mL de DCM al matraz y se agita durante 5 minutos. Después se lava esta fase orgánica con HCl 0,5M y con disolución saturada de NaCl, se seca con MgSO₄ anhidro y se filtra. Por último, se concentra en el rotavapor obteniéndose un aceite amarillo.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) Espectro 13: 8.07 – 8.02 (m, 2H) (**H₃**), 7.55 (tt, J = 7.45, 1.90 Hz, 1H) (**H₁**), 7.47 – 7.41 (m, 2H) (**H₂**), 5.88 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H) (**H₈**), 5.18 (dq, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H) (**H₁₀**), 5.14 – 5.08 (m, 1H) (**H₁₁**), 4.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H) (**H₆**), 2.56 – 2.51 (m, 2H) (**H₇**).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) Espectro 14: 166.53 (**C₅**), 134.04 (**C₈**), 132.87 (**C₁**), 130.34 (**C₄**), 129.55 (**C₃**), 128.32 (**C₂**), 117.32 (**C₉**), 63.96 (**C₆**), 33.16 (**C₇**).

9.8.Oxidación electroquímica de benzoato de 3-butenilo

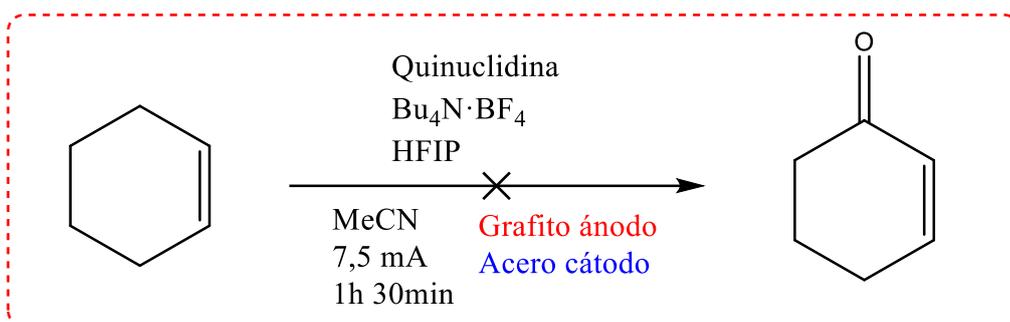


En la celda de reacción se cargan 330mg de Bu₄N·BF₄, 112mg de quinuclidina, 176mg de benzoato de 3-butenilo, 15mL de MeCN y 1mL de HFIP. Se conectan los electrodos

de grafito y acero, el núcleo magnético y la corriente de aire. Se aplica una corriente constante de 7,5mA. La reacción se sigue mediante TLC en eluyente Heptano/AcOEt 4:1 y tras 22h de reacción se observa que se ha consumido el producto de partida. El contenido de la celda de reacción se lleva a un matraz para eliminar el disolvente al rotavapor. Después se extrae con éter y se lava la fase orgánica con HCl 0,5M (3 x 10mL) y disolución saturada de NaCl (3 x 10mL). Se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al rotavapor. Se comprueba mediante RMN que se ha obtenido ácido benzoico.

En un nuevo ensayo se mantienen las condiciones de trabajo, pero en este caso se aplica una corriente de 3mA. Se observa mediante RMN tras 22h de reacción que el producto de partida no se ha consumido ni se ha formado nada nuevo.

9.9.Oxidación electroquímica de ciclohexeno



Se cargan en la celda de reacción 330mg de Bu₄N·BF₄, 112mg de quinuclidina, 15mL de MeCN, 1mL de HFIP y 0,1mL de ciclohexeno. Se conectan los electrodos de acero y grafito, se añade el núcleo magnético, y se proporciona la corriente de aire. Se aplica una corriente de 7,5mA. La reacción se sigue mediante TLC con eluyente Heptano/AcOEt 1:1. Tras 1h y 30min de reacción se ha consumido todo el reactivo sin formarse ningún otro producto. Es posible que se produzca una degradación del producto, y que no sea estable al potencial sometido.

10.BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kawamata, Y.; Yan, M.; Liu, Z.; Bao, D.; Chen, J.; Starr, J.; Baran, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7448-7451.
- (2) Moeller, K.D. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9527
- (3) Brecht Forster, A.; Fitremann, J.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3965-3974
- (4) Ng'ang'a Wanyoik, G.; Onomura, O.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1875-1877
- (5) Roth, H.G.; Romero, N.A.; Nicewicz, D.A. *Synlett* **2015**, 27, 714-723.
- (6) Kowalski, J.; Ploszynska, J.; Sobkowiak, A.; Morzycki, J. W.; Wilczewska, A. *Z. J. Electroanal. Chem.* **2005**, 585, 275-280
- (7) Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Chen, Y.; Tang, J.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Nature* **2016**, 533, 77-81
- (8) Kronenwetter, H.; Husek, J.; Etz, B.; Jones, A.; Manchanayakage, R. *Green Chem.* **2014**, 16, 1489-1495
- (9) Ishifune, M.; Yamashita, H.; Kera, Y.; Yamashita, N.; Hirata, K.; Murase, H.; Kashimura, S. *Electrochim. Acta* **2003**, 48, 2405-2409

11.ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AcN	Acetonitrilo
[BMIM][BF ₄]	1-butil-3-metilimidazolio tetrafluoroborato
Bu ₄ N·BF ₄	Tetrafluoroborato de tetrabutilamonio
C	Carbono
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DCM	Diclorometano
Et ₃ N	Trietilamina
H ₂	Hidrógeno
HCl	Ácido clorhídrico
Hep	Heptano
HFIP	Hexafluoroisopropanol
H ₂ NNH ₂	Hidracina
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
KOH	Hidróxido de potasio
LiClO ₄	Perclorato de litio
MeOH	Metanol
Me ₄ N·BF ₄	Tetrafluoroborato de tetrametilamonio
MeCN	Acetonitrilo
Mg	Magnesio
MgSO ₄	Sulfato magnésico
NaCl	Cloruro sódico
NaOAc	Acetato de sodio
NaOMe	Metóxido sódico
Ni	Níquel
Pt	Platino
pyr	Piridina
RMN	Resonancia magnética nuclear
RVC	Reticulated vitreous carbon
^t BuOH	terbutanol
TBHP	Hidroperóxido terbutílico

TCNHPI	N-hidroxitetracloroftalimida
TFDO	Metil(trifluorometil)dioxirano
TLC	Thin-layer chromatography
TMS	Tetrametilsilano
Zn	Zinc

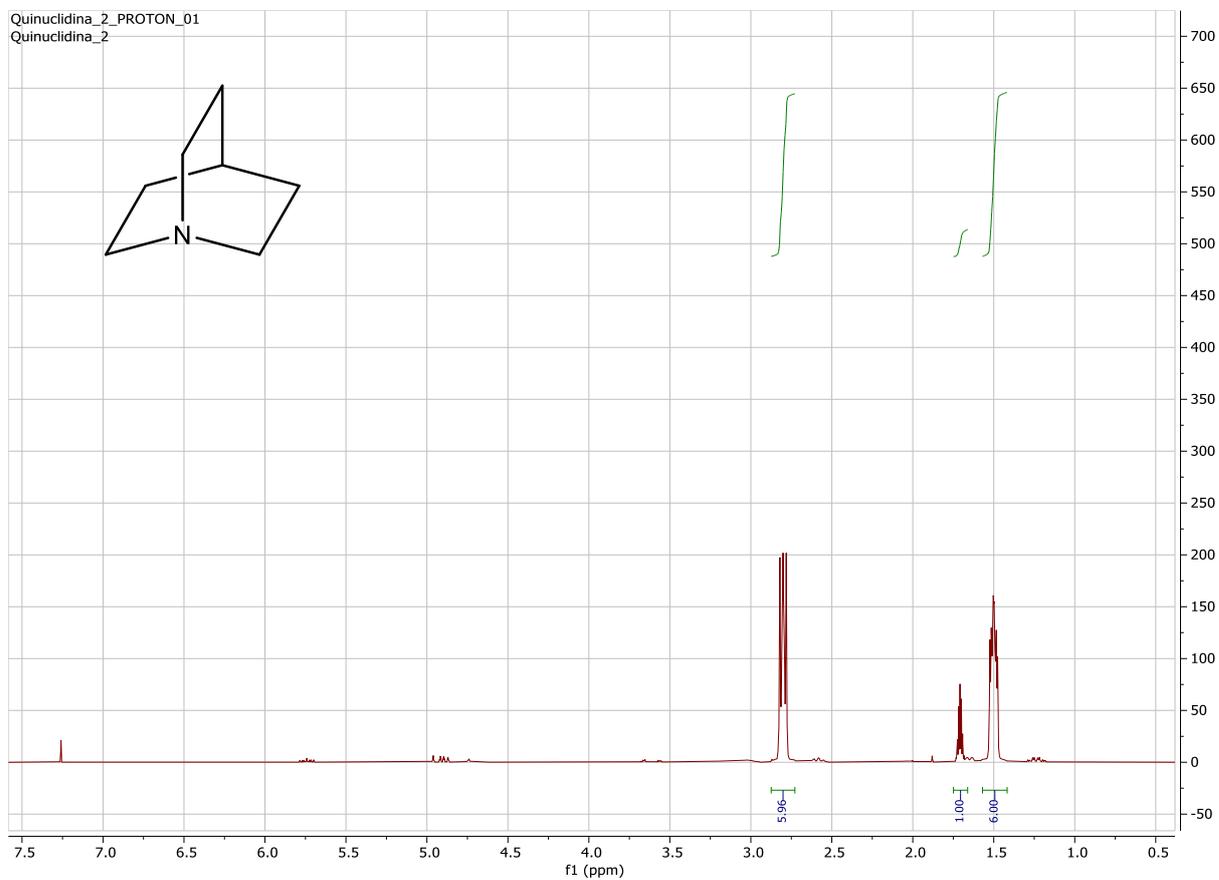
12.ÍNDICE DE FIGURAS

Esquema 1: Mecanismo de la reacción de Kolbe.....	10
Esquema 2: Reacción de Kolbe mixta.....	11
Esquema 3: Reacción de tipo no Kolbe	12
Esquema 4: Acetoxilación alílica del colesterol de Sobkowiak	13
Esquema 5: Oxidación electroquímica de enlace C-H alílico utilizando como mediador TCNHPI de Baran y colaboradores	13
Esquema 6: Oxidación electroquímica de enlaces C-H no activados utilizando como mediador quinuclidina, de Baran y colaboradores	14
Esquema 7: Mecanismo de la reacción de oxidación electroquímica de sclareolide utilizando quinuclidina como mediador, de Baran y colaboradores	15
Esquema 8: Generación catódica de cetil radicales. Estudio de Manchanayakage y colaboradores.....	15
Esquema 9: Reducción electroquímica tipo Birch. Estudio de Ishifune	16
Esquema 10: Mecanismo de una reacción de oxidación electroquímica con mediador de quinuclidina	19
Esquema 11: Reacción de síntesis de quinuclidina.....	20
Esquema 12: Mecanismo de reducción de Wolff-Kishner.....	20
Esquema 13: Oxidación electroquímica de dihidro- α -ionona	21
Esquema 14: Condiciones óptimas para la oxidación electroquímica de dihidro- α - ionona.....	22
Esquema 15: Reacción de síntesis de ciclohexenilpirrolidina.....	23
Esquema 16: Oxidación electroquímica de ciclohexenilpirrolidina	24
Esquema 17: Síntesis de benzoato de 4-pentenilo.....	24
Esquema 18: Oxidación electroquímica de benzoato de 4-pentenilo.....	25
Esquema 19: Síntesis de benzoato de 3-butenilo	25
Esquema 20: Oxidación electroquímica de benzoato de 3-butenilo	26
Esquema 21: Oxidación electroquímica de ciclohexeno	26
Esquema 22: Electrodo utilizados en las reacciones electroquímicas	30
Esquema 23: Celda de reacción electroquímica	30
Esquema 24: Dispositivo experimental de las reacciones de oxidación electroquímica.....	31

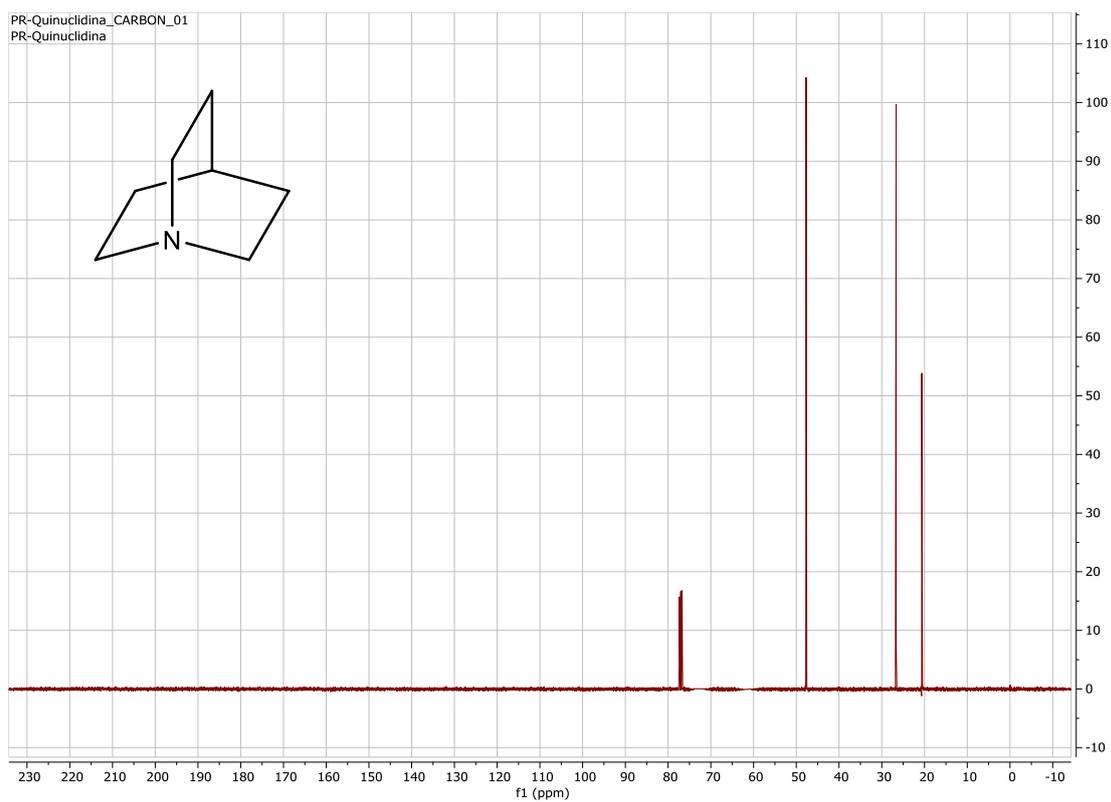
Tabla 1: Leyenda de esquemas. Notación de las celdas electroquímicas	11
Tabla 2: Resultados de la oxidación electroquímica de dihidro-b-ionona	23

13.ANEXOS

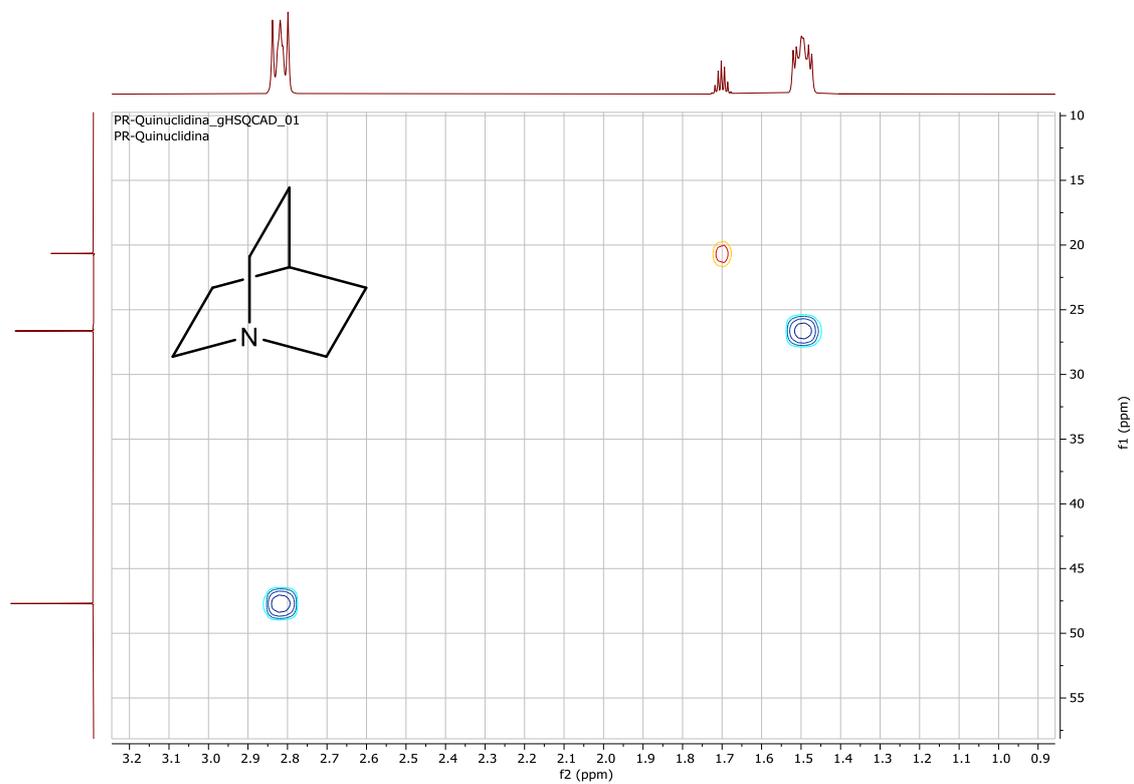
Espectro 1:



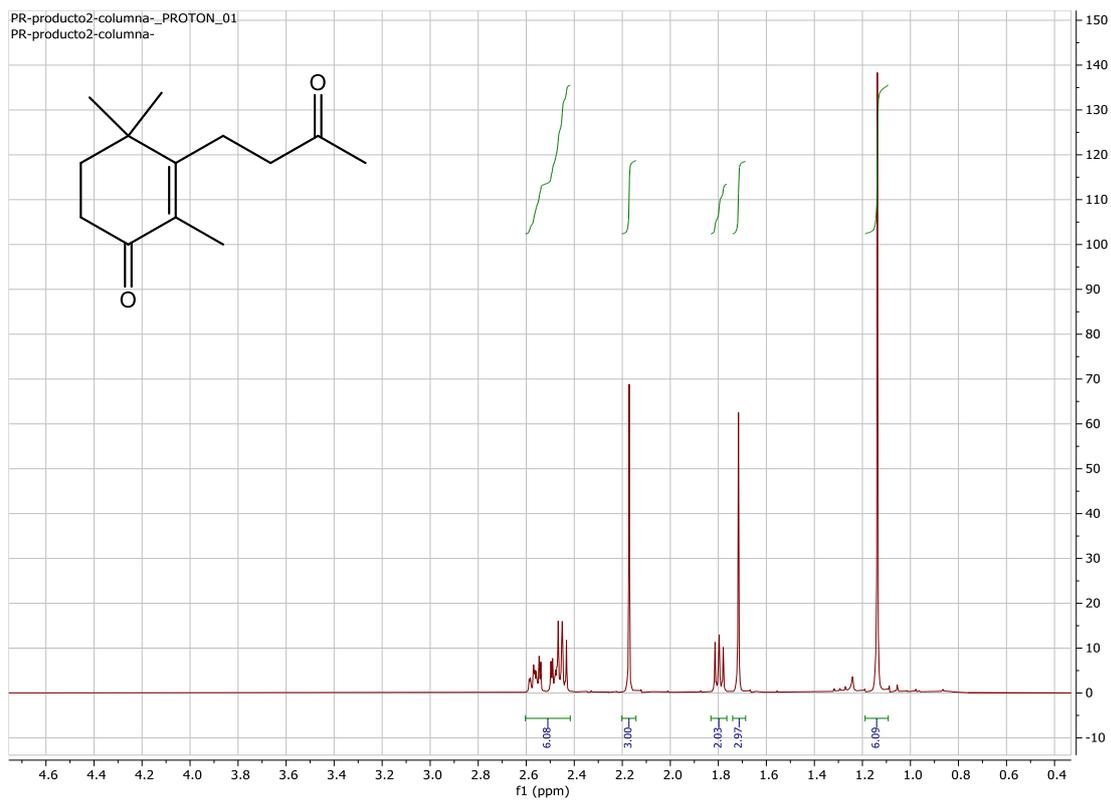
Espectro 2:



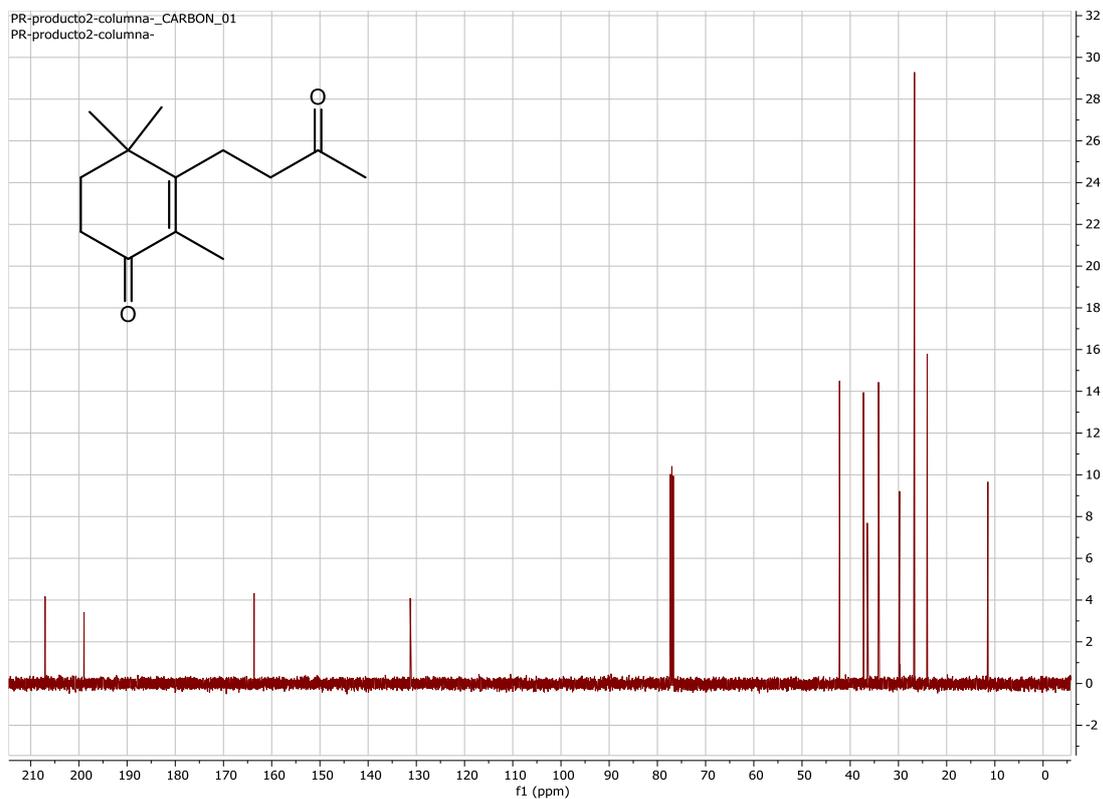
Espectro 3:



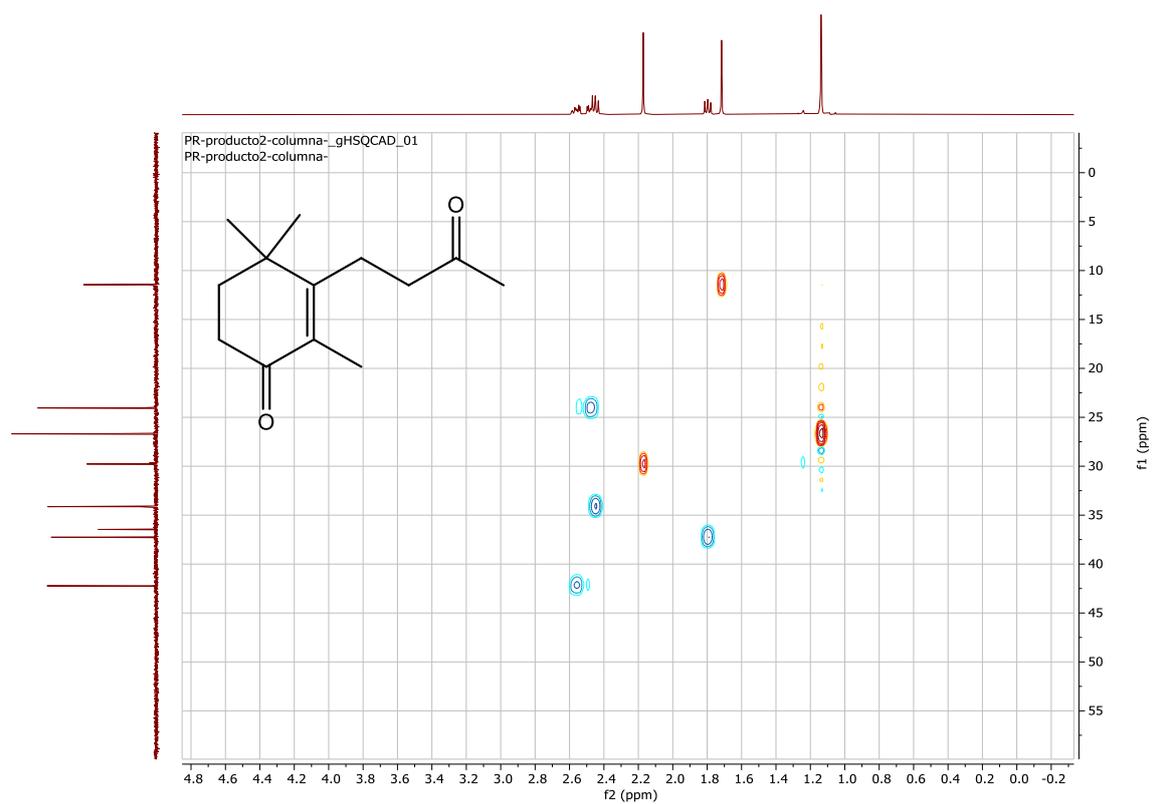
Espectro 4:



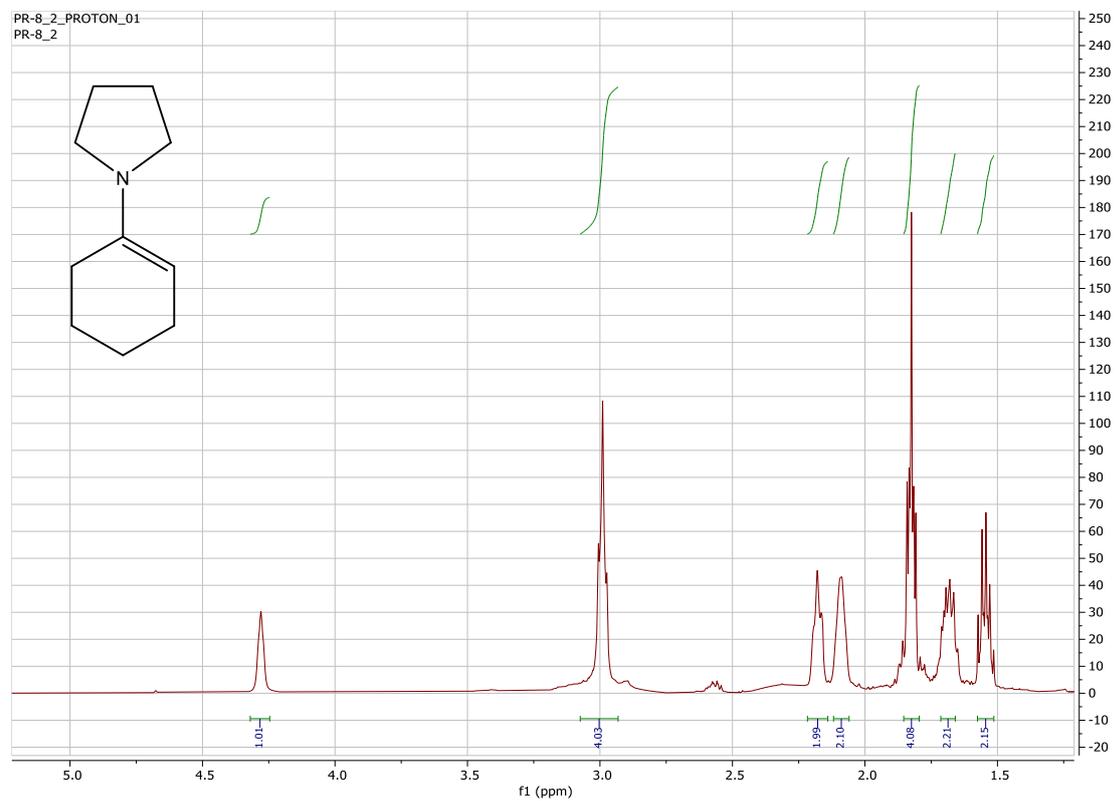
Espectro 5:



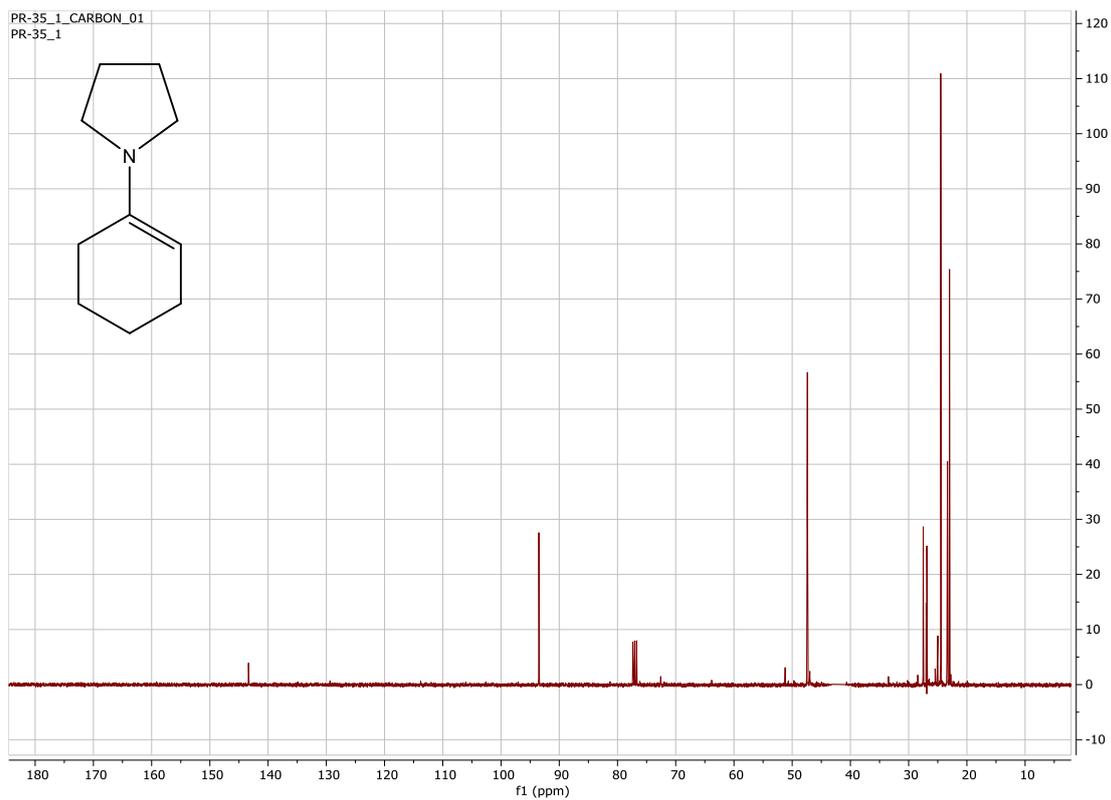
Espectro 6:



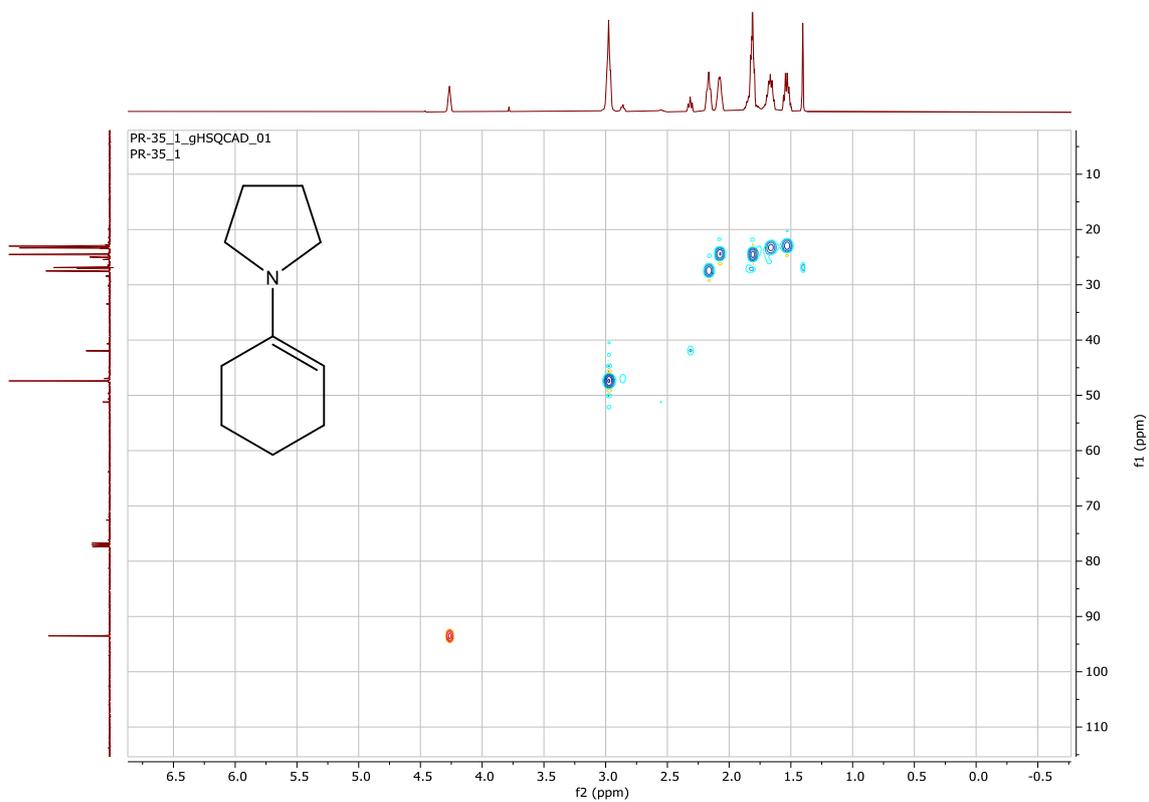
Espectro 7:



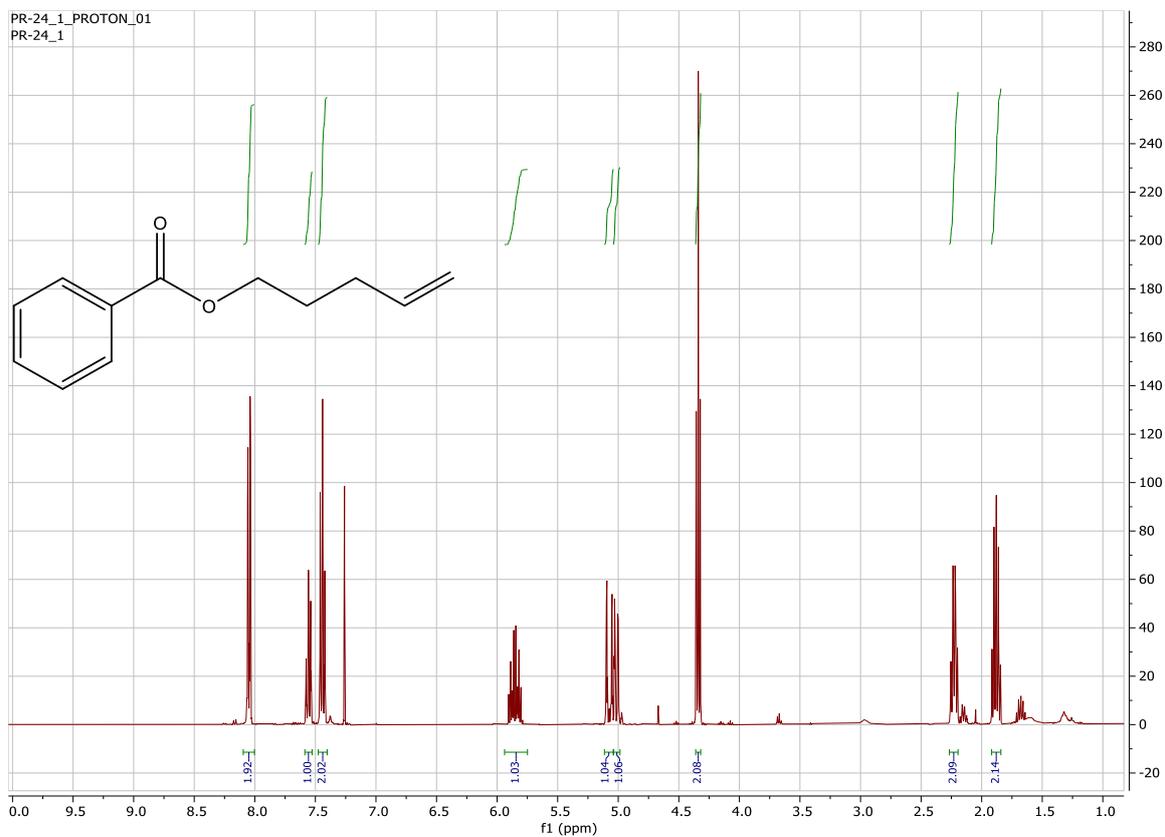
Espectro 8:



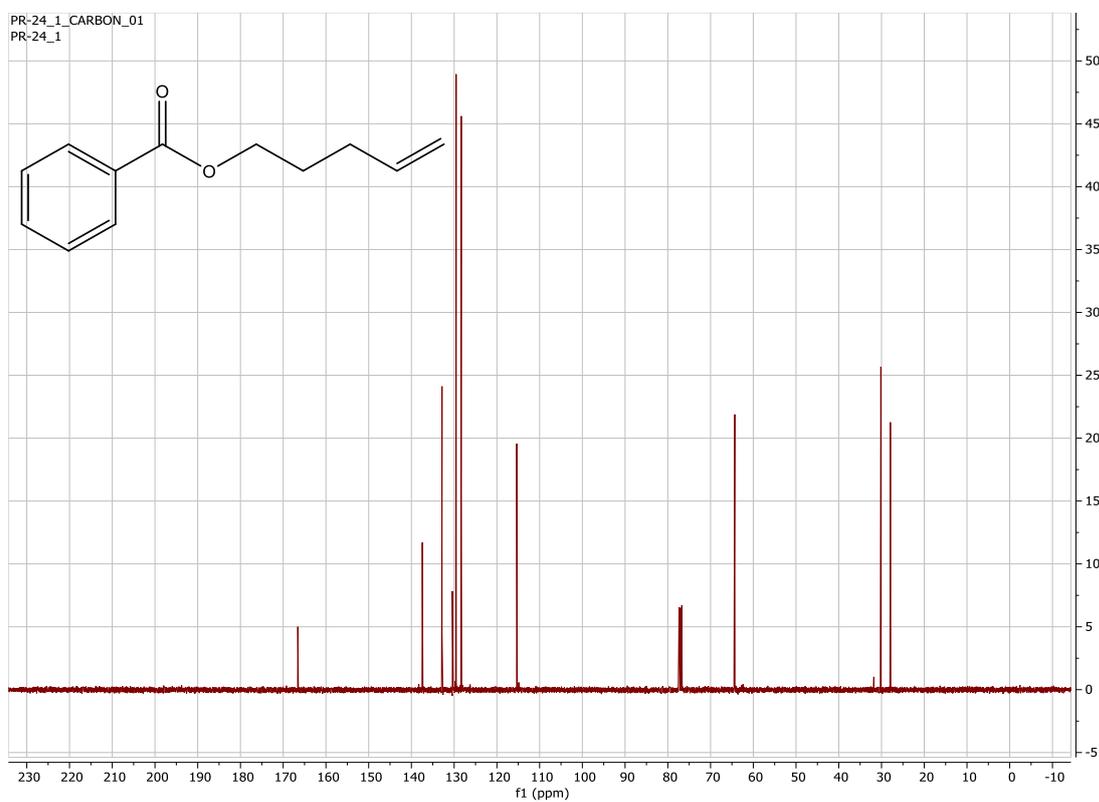
Espectro 9:



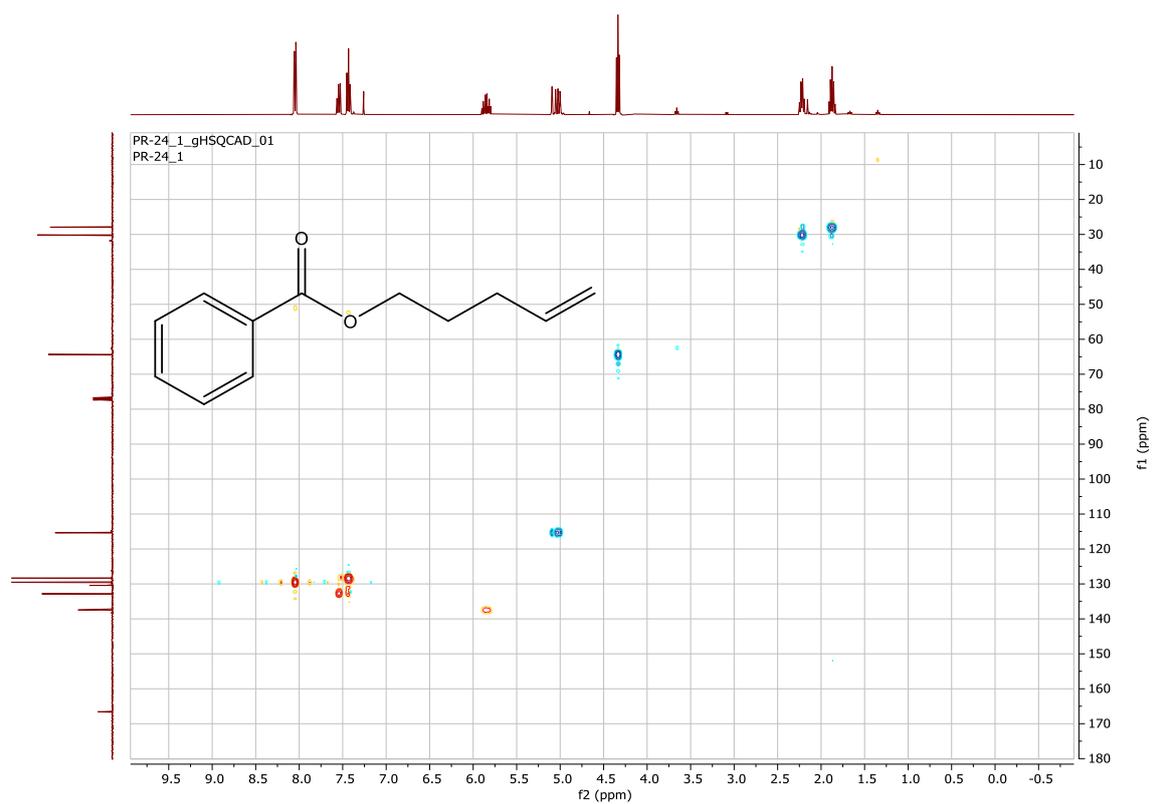
Espectro 10:



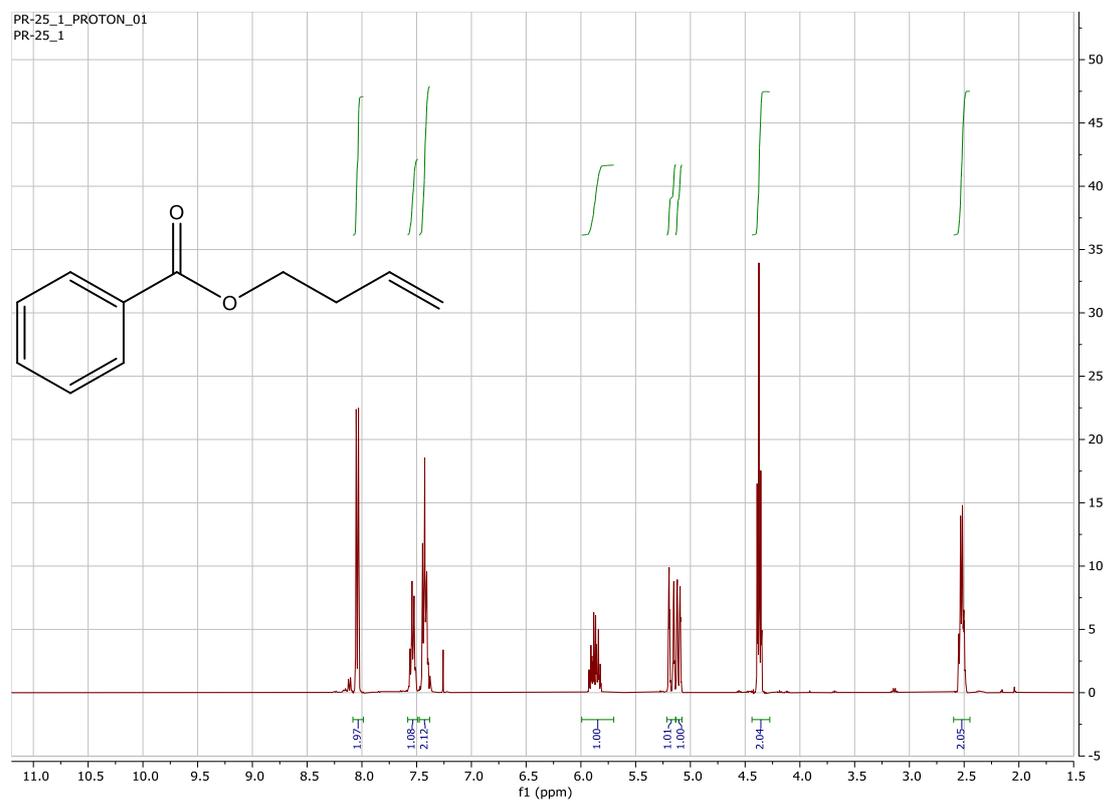
Espectro 11:



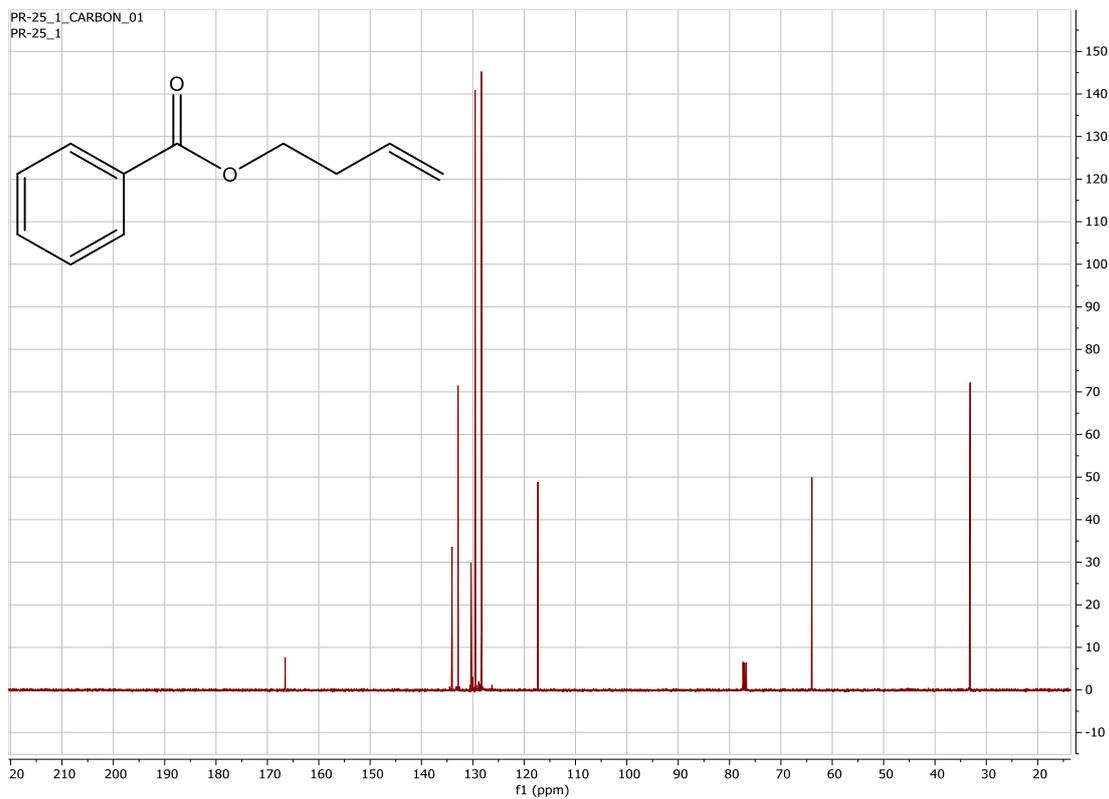
Espectro 12:



Espectro 13:



Espectro 14:



Espectro 15:

