

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA
ESCUELA DE QUÍMICA



“ESTUDIO ELECTROQUÍMICO DE REACTIVOS TRIVALENTES DE FÓSFORO FRENTE A COMPUESTOS ORGÁNICOS HIDROXILADOS”.

TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR:
DIEGO FRANCISCO CHICAS BAÑOS

PARA OPTAR AL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

CIUDAD UNIVERSITARIA, SAN SALVADOR, ENERO DE 2019

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA
ESCUELA DE QUÍMICA

**“ESTUDIO ELECTROQUÍMICO DE REACTIVOS TRIVALENTES DE
FÓSFORO FRENTE A COMPUESTOS ORGÁNICOS HIDROXILADOS”.**

TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR:
DIEGO FRANCISCO CHICAS BAÑOS

PARA OPTAR AL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ASESORES:
DR. BERNARDO FRONTANA URIBE
DR. LUIS GILBERTO PARADA GÓMEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, SAN SALVADOR, ENERO DE 2019

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MSC. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

LIC. CRISTOBAL HERNÁN RÍOS BENÍTEZ

FISCAL GENERAL

LIC. RAFAEL HUMBERTO PEÑA MARÍN

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

DECANO

LIC. MAURICIO HERNÁN LOVO CÓRDOVA

SECRETARIA

LIC. DAMARIS MELANY HERRERA TURCIOS

DIRECTOR DE LA ESCUELA DE QUÍMICA

DR. ALEX ADONAI OSORIO LANDAVERDE

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Francisco y Miriam, por sus consejos y por su amor, que siempre me ha guiado y motivado en toda mi vida.

A mi hermanos, Pablo y Sofía, por su compañía y su apoyo en la casa y en la distancia.

A Alma, por su amor, esfuerzo y paciencia. *Con tu compañía todo lo hiciste menos difícil.*

A mi asesor, Dr. Bernardo Frontana Uribe, por recibirme en el Laboratorio de Electroquímica del CCIQS, y permitirme emprender un nuevo proyecto.

A mi asesor Dr. Luis Gilberto Parada, por su amistad, disposición y sus consejos, que me permitieron culminar el proyecto.

A mi amigo y compañero del laboratorio, Alí, por su gran apoyo durante toda la estancia, gracias por su compañerismo y amistad.

A mis compañeros del Laboratorio de Electroquímica: Emmanuel y Edgard, por su apoyo y compañía en el laboratorio.

A la MSc. Bessy Gálvez, por el apoyo incondicional y dedicado, durante toda la Maestría.

A mis amigos de la Escuela de Química: Néstor, Jorge, Messalina y Guillermo que me motivaron constantemente a terminar el proyecto.

A la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática, por el apoyo financiero para realizar la Estancia de Investigación.

Al Centro Conjunto de Investigaciones en Química Sustentable UNAM-UAEM, por permitirme realizar la Estancia de Investigación.

I. ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	RESUMEN	1
2.	INTRODUCCIÓN	2
3.	MARCO TEÓRICO	3
3.1	Generalidades sobre la electroquímica analítica	3
3.1.1	Celda electroquímica	4
3.1.2	Voltamperometría cíclica: Electrólisis en régimen de difusión pura	4
3.2	Técnicas empleadas de la electrosíntesis orgánica	7
3.3	Postulados de la química verde	9
3.4	Electrosíntesis orgánica como un proceso verde	10
3.5	Catálisis electroquímica y mediadores redox.	12
	Sistema Br_2/Br^- como mediador redox	13
3.6	Electrólisis apareada	15
	Electrosíntesis apareada lineal	15
3.7	Productos naturales	16
3.7.1	Biosíntesis de precursores de terpenos: formación del ácido mevalónico	17
3.7.2	Síntesis de monoterpenos monocíclicos: síntesis del esqueleto del mentano	18
3.7.3	Síntesis de triterpenos	20
3.8	Degradación de Marker: diosgenina como precursor de hormonas esteroideas.	23
3.9	Desoxigenación química y electroquímica de alcoholes	24
3.9.1	Reacción de Barton McCombie	25
3.9.2	Reducción de alcoholes con clorodifenilsilano y tricloruro de indio.	26
3.9.3	Reacción de Nimmagadda y McRae	27
3.9.4	Desoxigenación de Ohmori	28
3.10	Reactividad de los compuestos trivalentes de fósforo	29
4.	JUSTIFICACIÓN	30
5.	OBJETIVOS	31
5.1	Objetivo General	31
5.2	Objetivos Específicos	31

6.	PARTE EXPERIMENTAL	32
6.1	Generalidades	32
6.2	Estudio analítico del comportamiento electroquímico de la trifenilfosfina frente a compuestos oxigenados de interés.	32
6.3	Ensayos de desoxigenación electroquímica de compuestos oxigenados	34
6.4	Separación y purificación de los productos de la electrólisis.	36
6.5	Identificación de los productos purificados.	36
7.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
7.1	Estudio analítico del comportamiento electroquímico de la trifenilfosfina frente a compuestos oxigenados de interés.	¡Error! Marcador no definido. 37
7.1.1	Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de (d,l)-mentol .	39
7.1.2	Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de ciclohexanol.	40
7.1.3	Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de diosgenina.	42
7.1.4	Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de 3-desoxidesoxidiosgenina.	44
7.2	Ensayos de desoxigenación electroquímica de compuestos oxigenados	45
7.2.1	Desoxigenación electroquímica del colesterol	45
7.2.2	Ensayos de desoxigenación electroquímica del mentol	47
7.2.3	Ensayos de desoxigenación electroquímica de la diosgenina	52
7.2.4	Ensayos de desoxigenación electroquímica del 3-desoxidiosgenina	54
7.3	Identificación de los productos purificados.	55
7.3.1	Bromuro de colesterilo (A)	55
7.3.2	Sal de fosfonio del colesterol (B)	59
8.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	62
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

10. ANEXOS	67
10.1 Espectro de RMN ^{-1}H del bromuro de colesterilo	68
10.2 Espectro de RMN ^{-1}H bromuro de colesterilo (ampliación)	69
10.3 Espectro DE RMN ^{-13}C bromuro de colesterilo	70
10.4 Espectro de masas bromuro de colesterilo	71
10.5 Espectro de RMN ^{-1}H de la sal de fosfonio de colesterol	72
10.6 Espectro de RMN ^{-1}H de la sal de fosfonio de colesterol (ampliación)	73
10.7 Espectro de RMN ^{-13}C de la sal de fosfonio de colesterol	74

II. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de resultados de electrólisis de colesterol.....	45
Tabla 2. Resumen de resultados de electrólisis de mentol	48
Tabla 3. Resultados de la electrólisis de la diosgenina.....	52
Tabla 4. Resultados de la electrólisis de la 3-desoxidiosgenina.....	54
Tabla 5. Constantes de acoplamiento para protones vecinos magnéticamente distintos en un anillo de seis miembros.	58

III. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema simplificado de la oxidación de una sustancia en un electrodo actuando como un ánodo.	3
Figura 2. Diseño de una celda electroquímica: esquema eléctrico (izquierda) y componentes principales (derecha).....	4
Figura 3. a) Voltamperograma cíclico clásico de una reacción electroquímica reversible. b) Perfil de aplicación de potencial en un voltamperograma cíclico.	5
Figura 4. Perfiles de concentración de Fc (verde) y Fc ⁺ (azul) en función de la distancia del electrodo (0) y el seno de la disolución (bulk). En distintos puntos del voltamperograma de la figura 3a. La concentración de las especies varía conforme a la ecuación de Nernst.	6
Figura 5. Diferencias entre un proceso a corriente constante y un proceso a potencial constante.	7
Figura 6. Electrosíntesis orgánica y su relación con los postulados de la química orgánica verde. ...	11
Figura 7. Representación de una reacción electroquímica asistida por un mediador electroquímico	12
Figura 8. Representación de una reacción electroquímica asistida por un mediador electroquímico	13
Figura 9. Voltamperogramas cíclicos de: A) Bromuro de tetraetilamonio 7.14 mM en fosfato de tetrabutilamonio 0.1 M sobre un electrodo de Carbón vítreo, B) A + 6.7 mg de trifenilfosfina y C) B + 5.2 mg de trifenilfosfina.	14
Figura 10. Esquema de la oxidación de la TFF a través de un mediador redox (Br ⁻).	14
Figura 11. Ejemplo de una reacción electroquímica apareada lineal.	16
Figura 12. Formación biosintética de las unidades C5 isoprenicas a través del ácido mevalónico.	18
Figura 13. Formación biosintética de pirofosfato de geranilo (unidad C10) a partir de de la unión catalítica de DMAPP e IPP.....	19
Figura 14. Formación de monoterpenos monocíclicos a partir de GPP, LPP o NPP.	20
Figura 15. Formación de pirofosfato de farnesilo (FPP) a través de la unión catalítica de GPP e IPP.....	21

Figura 16. Biosíntesis del escualeno a partir de 2 moles de FPP.	22
Figura 17. Síntesis bioquímica del catión protosterilo a partir del escualeno.	22
Figura 18. Degradación oxidativa de Marker: Síntesis de progesterona a partir de diosgenina	24
Figura 19. Mecanismo de Reacción de la desoxigenación de Barton- McCombie.....	25
Figura 20. Algunos ejemplos de la desoxigenación de Yasuda.	26
Figura 21. Reacción general de Nimmagadda y McRae	27
Figura 22. Mecanismo general de la reacción de Nimmagadda y McRae	27
Figura 23. Esquema general de la desoxigenación electroquímica de Ohmori.....	28
Figura 24. Celda no dividida improvisada en el laboratorio.	35
Figura 25. Voltamperogramas cíclicos del medio (azul) y de 8.0 mg trifenilfosfina (naranja). Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.....	37
Figura 26. Formación electroquímica del catión radical trifenilfosfonio a partir de la trifenilfosfina.	38
Figura 27. Reacciones radicalarias del catión radical trifenilfosfonio con trifenilfosfina....	38
Figura 28. Voltamperogramas cíclicos del medio, de 11.2 mg trifenilfosfina (naranja) y de sucesivas adiciones de mentol. Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.	39
Figura 29. Formación electroquímica de la sal de fosfonio del mentol	40
Figura 30. Reacción general para la formación de la sal de fosfonio de un alcohol, a partir de un alcohol y la el catión radical de la TFF	40
Figura 31 Voltamperogramas cíclicos del medio, de 25.0 mg trifenilfosfina (naranja) y de sucesivas adiciones de ciclohexanol. Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.	41
Figura 32. Voltamperogramas cíclicos del medio, de 2 gotas de ciclohexanol. Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.	41
Figura 33. Voltamperogramas cíclicos del medio, de 11.2 mg trifenilfosfina y de sucesivas adiciones de diosgenina Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.....	42
Figura 34. Estructura de la diosgenina. En rojo se aprecian los tres tipos de oxígeno presente en la estructura esteroideal	43

Figura 35. Ataques nucleofílicos probables de los distintos oxígenos al catión radical de la TFF.	43
Figura 36. Estructura de la 3-desoxidiosgenina.....	44
Figura 37. Voltamperogramas cíclicos del medio, de 8.0 mg trifenilfosfina y de sucesivas adiciones de 3-desoxidiosgenina. Condiciones electroquímicas establecidas en la Sección 6.2.	44
Figura 38. Compuestos formados a través de la reacción electroquímica de la TFF y el colesterol.....	46
Figura 39. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis electroquímica de A y B.	46
Figura 40. Diferentes representaciones de las estructura del mentol. a) estructura lineangular. b) Conformación de silla más estable, todos los sustituyentes del anillo de ciclohexano están en posición ecuatorial. c) Proyección de Newman del mentol, a representada convenientemente través de los enlaces C1-C2 y C5-C4.....	49
Figura 41. Proyección de Newman de la sal de trifenilfosfonio del mentol, representada convenientemente través de los enlaces C1-C2 y C5-C4.	50
Figura 42. Conformación de silla menos estable, todos los sustituyentes del anillo están en posición axial (izquierda). Proyección de Newman de la conformación menos estable, representada convenientemente través de los enlaces C2-C3 y C6-C5 (derecha).....	50
Figura 43. El impedimento estérico de ambas conformaciones de mentol, no permiten un ataque nucleofílico de su oxígeno al catión radical de la TFF.	51
Figura 44. Estructura del colesterol en su conformación más estable de silla.	52
Figura 45. Probable bromación del enlace doble de la diosgenina con el bromo generado electroquímicamente en el ánodo.	53
Tabla 4. Resultados de la electrólisis de la 3-desoxidiosgenina.....	54
Figura 46. Representación de la conformación de silla de los anillo A y B del colesterol (izquierda) y del bromuro de colesterilo (derecha).	57
Figura 47. Conformación de bote del anillo A del bromuro de colesterilo.	59

1. RESUMEN

La desoxigenación de alcoholes y otros compuestos es un área de investigación importante para los químicos orgánicos sintéticos, la electrosíntesis es una alternativa importante que tiene ciertas ventajas a las rutas químicas tradicionales, entre ellas, su sintonía con la química verde y la versatilidad de sus técnicas.

En el presente trabajo se estudió el comportamiento electroquímico de la trifenilfosfina (TFF) con distintos compuestos oxigenados de origen natural, a nivel analítico y a nivel sintético, con el objetivo de obtener derivados desoxigenados de dichos compuestos. El ensayo analítico consistió en voltamperometrías cíclicas, que estudiaron la oxidación de la trifenilfosfina en presencia de los compuestos oxigenados, para determinar preliminarmente la viabilidad de su reacción con la TFF, a nivel de síntesis. Los ensayos sintéticos fueron diseñados para cada uno de los sustratos oxigenados, proponiendo una electrólisis apareada lineal, que empleó el sistema Br_2/Br^- como mediador redox, en una celda no dividida, siendo monitoreados periódicamente por cromatografía de capa fina. Los productos de las electrólisis se separaron por cromatografía de columna y se identificaron por técnicas espectroscópicas.

En las condiciones estudiadas no se obtuvieron los compuestos desoxigenados esperados, pero se encontraron aspectos importantes de la reactividad de la trifenilfosfina con compuestos oxigenados, abriendo nuevas perspectivas para plantear nuevas propuestas de desoxigenación electroquímica de alcoholes y otros compuestos oxigenados de origen natural.

2. INTRODUCCIÓN

La investigación en síntesis orgánica busca diseñar nuevas rutas sintéticas más eficientes y selectivas, que faciliten al químico la obtención de moléculas complejas o multifuncionales de interés comercial o farmacológico. Ésta se vuelve mucho más complicada cuando se toman como materias primas productos naturales para convertirlos en otras sustancias de interés, ya que algunas familias de éstos se caracterizan por sus estructuras complejas y polifuncionales.

La electrosíntesis orgánica es una alternativa que emplea las reacciones heterogéneas entre las sustancias presentes en el seno de una disolución y un electrodo, cuando se aplica una diferencia de potencial eléctrico o se hace pasar una corriente a través de dos electrodos en una celda electroquímica. Las reacciones electroquímicas en síntesis orgánica tienen muchas ventajas frente a las reacciones químicas convencionales, entre ellas: se evita el uso de compuestos oxidantes o reductores peligrosos y contaminantes; se pueden diseñar reacciones que utilicen reactivos en cantidades catalíticas; generalmente no se necesita aplicar calentamiento; las reacciones son selectivas debido a que cada grupo funcional tiene un potencial específico para una transformación electroquímica y aunque en principio las transformaciones electroquímicas son reacciones de óxido-reducción, se pueden desarrollar reacciones de adición, eliminación, sustitución, dimerización, polimerización, entre otras. Además, los químicos orgánicos sintéticos se deben esforzar por buscar alternativas a los procesos tradicionales que sean más amigables con el medio ambiente, reduciendo al mínimo el uso de energía y de sustancias peligrosas, que tengan la menor cantidad de pasos posibles y que aprovechen la mayor cantidad de compuestos que están involucrados en la reacción (economía atómica). En ese sentido, la electrosíntesis orgánica realiza procesos que se consideran dentro de la filosofía de la química verde.

La desoxigenación electroquímica de alcoholes es un área de interés actual, ya que los procesos clásicos son poco selectivos y no son aplicables a moléculas que tienen muchos grupos funcionales como algunos productos naturales. Esta investigación se centra en la generación de una ruta electroquímica de desoxigenación de alcoholes aplicable a productos naturales, como el colesterol, mentol y diosgenina.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Generalidades sobre la electroquímica analítica

Las reacciones electroquímicas son transformaciones heterogéneas forzadas de óxido-reducción llevadas a cabo en la interfase electrodo-disolución gracias a una diferencia de potencial impuesta convenientemente. La reacción electroquímica se llevará a cabo siempre y cuando se aplique un potencial adecuado, produciendo una corriente debida a la transferencia de electrones entre la solución y los electrodos (1). Los métodos electroquímicos están basados en la medición de la corriente en función del potencial, empleando condiciones que favorecen la carga o polarización del electrodo de trabajo. Para facilitar esta polarización, generalmente los electrodos de trabajo tienen un área superficial muy pequeña, unos pocos milímetros cuadrados como máximo (2). Las reacciones químicas heterogéneas, llevadas a cabo en la interfase electrodo-solución, producto de una diferencia de potencial entre dos electrodos se conocen como electrólisis (2). Para que se lleve a cabo la reacción electroquímica, la especie electroactiva deberá, primero, trasladarse desde el seno de la disolución hasta la interfase electrodo-disolución, donde puede sufrir una transformación química por la ganancia o la pérdida de electrones, para después alejarse por difusión según se puede apreciar en la figura 1.

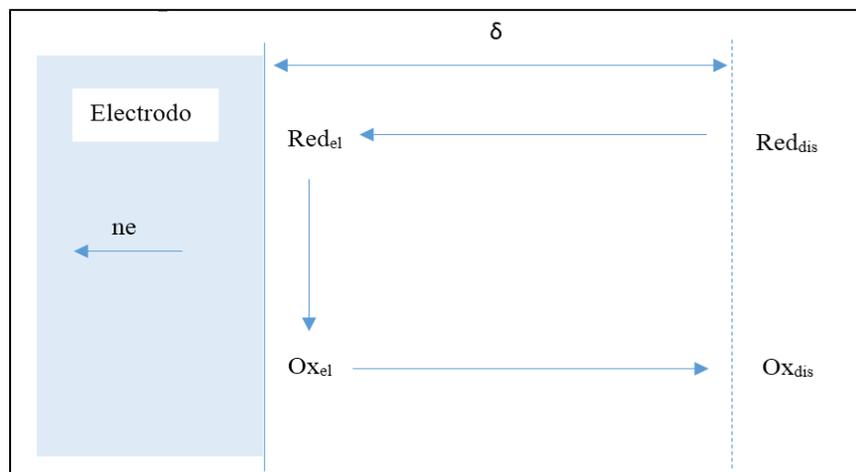


Figura 1. Esquema simplificado de la oxidación de una sustancia en un electrodo actuando como un ánodo.

3.1.1 Celda electroquímica

El sistema de una celda electroquímica básica se representa en la figura 2. La diferencia de potencial (ΔE), que se aplica a la solución es establecida entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia, mientras que la intensidad de corriente producida por la transformación (i), se mide entre el electrodo de trabajo y el electrodo auxiliar.

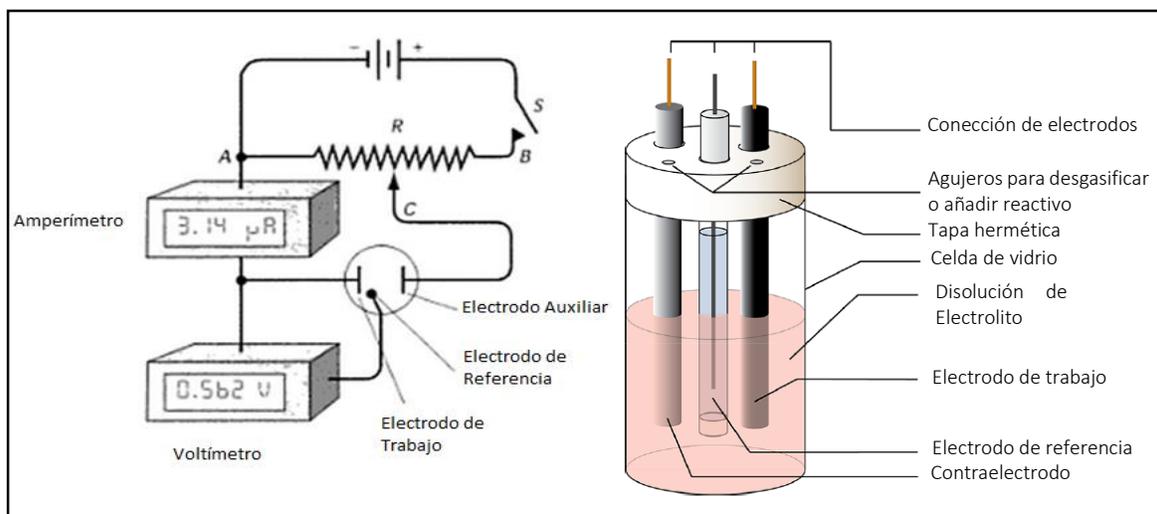
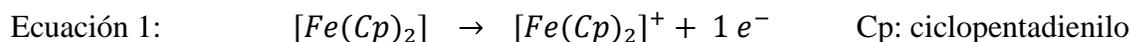


Figura 2. Diseño de una celda electroquímica: esquema eléctrico (izquierda) y componentes principales (derecha)

3.1.2 Voltamperometría cíclica: Electrólisis en régimen de difusión pura (1,3,4)

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

La VC es una de las técnicas electroanalíticas más útiles para el estudio de los mecanismos de las reacciones electroquímicas y suele ser la primera etapa que se lleva a cabo en un experimento electroquímico. Para explicar el funcionamiento de la voltamperometría cíclica, se analizará la reacción electroquímica donde el ferroceno (Fc) se convierte en ion ferrocenio (Fc^+):



Ferroceno Ion Ferrocenio

Un voltamperograma es un gráfico donde se representa la respuesta de intensidad de corriente de un sistema electroquímico (eje de las y), al aplicar un barrido de potencial eléctrico (eje de las x). La dirección del barrido será determinada por el tipo de reacción electroquímica que se estudia, ya que la convención de la IUPAC determina que, si al aplicar un determinado potencial se producen corrientes positivas, éstas corresponden a oxidaciones, por el otro lado, si se producen corrientes negativas, éstas corresponden a reducciones. Por ejemplo, la conversión electroquímica del ferroceno al ion ferrocenio, se tomará en cuenta que se trata de una reacción de oxidación. El voltamperograma se puede observar en la figura 3.

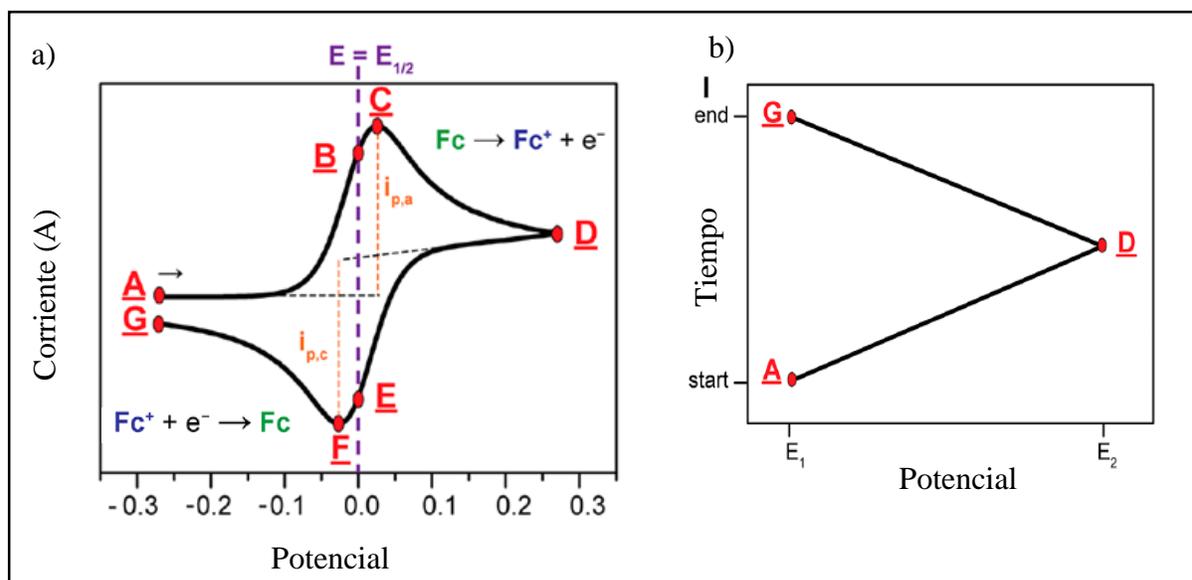


Figura 3. a) Voltamperograma cíclico clásico de una reacción electroquímica reversible. La línea punteada señala el potencial de media onda ($E_{1/2}$). b) Perfil de aplicación de potencial en un voltamperograma cíclico. Adaptado de (3).

Los picos de un voltamperograma cíclico, se pueden explicar considerando el equilibrio de la ecuación 1, entre la concentración del ion ferroceno $[Fc^+]$ y la concentración de ferroceno $[Fc]$ determinado por la ecuación de Nernst:

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

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

La ecuación de Nernst relaciona el potencial electroquímico de la celda (E) con el potencial estándar de las especies (E^0) y la relación de sus concentraciones ($\frac{[Fc^+]}{[Fc]}$), en un sistema en equilibrio. La ecuación de Nernst es una herramienta importante para predecir como un sistema electroquímico responderá cambiando la concentración de las especies en solución o a un cambio en el potencial del electrodo. Para ilustrar lo anterior considere un potencial de celda igual al potencial estándar y este a su vez se aproxima al potencial de media onda, es decir; $E = E^0 \approx E_{1/2}$, aplicado a la solución de ferroceno, éste se oxidará a ion ferroceno hasta llegar un momento donde $[Fc^+] = [Fc]$, donde el equilibrio es alcanzado. Cuando el potencial es barrido durante un experimento de VC, la concentración de las especies en solución en las cercanías del electrodo cambia con el tiempo de acuerdo con la ecuación de Nernst. La siguiente figura 4 muestra la variación de concentraciones de las especies en solución a medida avanza el barrido de potencial del voltamperograma de la figura 3.

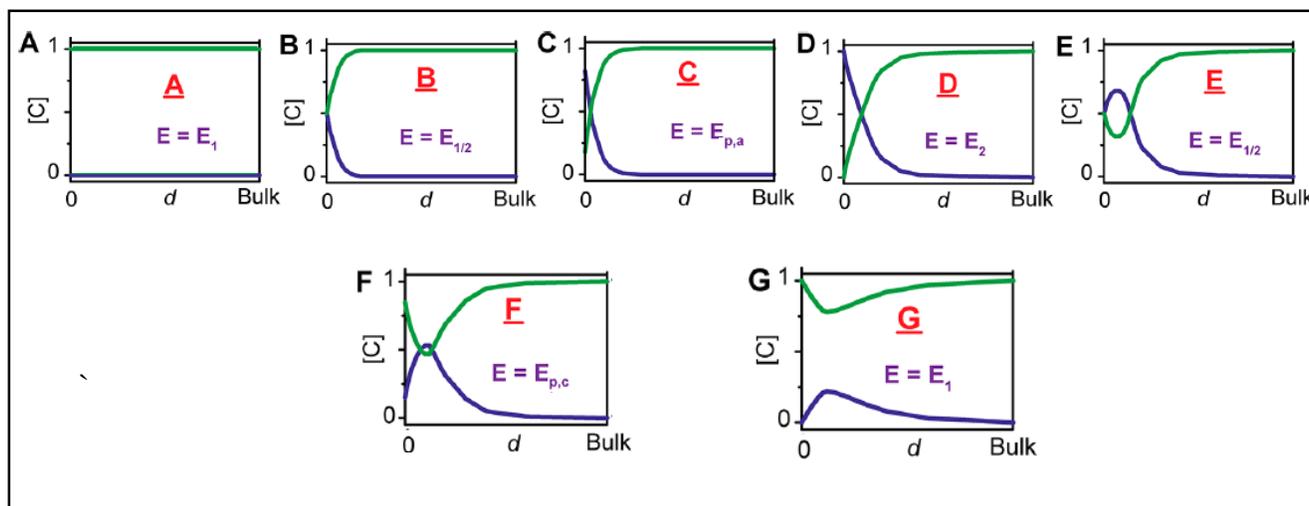
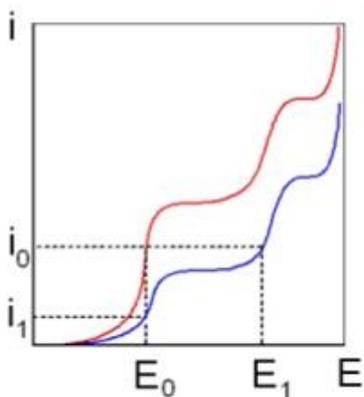


Figura 4. Perfiles de concentración de Fc (verde) y Fc^+ (azul) en función de la distancia del electrodo (0) y el seno de la disolución (bulk), en distintos puntos del voltamperograma de la figura 3a. La concentración de las especies varía conforme a la ecuación de Nernst.

3.2 Técnicas empleadas de la electrosíntesis orgánica (5)

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

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



E_0 = proceso a potencial controlado

i_0 = proceso a corriente constante

En un proceso a E constante, al finalizar la reacción la corriente disminuye, ya que no se electrolyza otro sustrato (proceso selectivo). En uno a i constante, al finalizar la reacción puede ocurrir una electrólisis no deseada, ya que el potencial, no es constante (proceso no selectivo).

Figura 5. Diferencias entre un proceso a corriente constante y un proceso a potencial constante. Las líneas azul y roja representan las electrólisis posibles.

2. **Electrodos:** si la electrólisis se realiza a potencial controlado, como ya se mencionó es necesario utilizar un potencióstato y tres electrodos, el cátodo, el ánodo y el electrodo de referencia; en cambio, en una celda galvanostática solo son necesarios los primeros dos. El electrodo de referencia proporciona al potencióstato un valor de referencia para que pueda imponer una diferencia de potencial. El electrodo de trabajo, que dependiendo de la electrosíntesis puede ser el cátodo o el ánodo, es de mucha importancia, ya que es con quien reacciona el sustrato que se quiere convertir. Los materiales generalmente utilizados para la construcción de un electrodo de trabajo cuando se necesita realizar reducciones son mercurio, plomo, estaño níquel, y carbono. Por otro lado, cuando se necesita realizar oxidaciones pueden utilizarse platino, oro, carbón vitrificado.

3. **Celda:** uno de los aspectos más importantes que se tienen que considerar al seleccionar una celda electroquímica para realizar una electrosíntesis es la presencia o no de un separador entre semiceldas (celda dividida o no dividida). Usualmente, el separador entre las semiceldas es una membrana semipermeable que imposibilita el contacto de un compuesto con ambos electrodos, y divide totalmente la semireacción de oxidación de la semireacción de reducción. La compartimentalización de la celda evita reacciones no deseadas, pero una celda no dividida puede ser empleada para realizar a cabo síntesis apareadas, en donde ambas semireacciones son útiles para llevar a cabo la síntesis total.

4. **Disolventes y electrólitos soportes:** La mayoría de compuestos orgánicos no son solubles en agua, por lo tanto, es necesario el empleo de disolventes no polares o bien mezclas de éstos con agua para garantizar el proceso de disolución. Por lo anterior, se deben utilizar electrólitos soportes que sean solubles en estos medios en concentraciones mayores a 0.1 M, lo que permitirá un transporte satisfactorio de carga, es decir, que se garantice una buena conductividad iónica. Tanto el disolvente como el electrolito soporte elegido y por su puesto los electrodos, son responsables de los valores de potencial límites que se pueden alcanzar dicho medio (dominio de electroactividad), además de influir en el potencial estándar al que se llevará a cabo la transformación química (potencial condicional). Generalmente los electrolitos más empleados son sales de amonio cuaternarias como el tetrabutilamonio, o tetraetilamonio.

3.3 Postulados de la química verde (6)

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

1. Es deseable prevenir desechos, en lugar que tratarlos después de que se formen.
2. Los métodos sintéticos deben de diseñarse para maximizar la incorporación de la materia prima del proceso en el producto final.
3. Diseñar metodologías que reduzcan o eliminen la producción de sustancias peligrosas o tóxicas para la salud humana y el medio ambiente.
4. Los productos químicos deben diseñarse para preservar su eficacia o función, reduciendo su toxicidad.
5. Evitar el uso innecesario de sustancias auxiliares como disolventes, agentes de separación, entre otros. Cuando sean necesarios, estos deben de ser inocuos.
6. Minimizar el uso de energía. Los métodos sintéticos deben de ser realizados a temperatura y presión ambientales.
7. Se preferirá materia prima de origen renovable a la no renovable, siempre que sea técnica y económicamente viable
8. Evitar la derivatización siempre que sea posible.
9. Los reactivos catalíticos seleccionados deben de ser lo más selectivos posibles, serán mejores que los reactivos estequiométricos.
10. Los productos químicos deben ser diseñados como no persistentes al terminar su función, y que sus productos de degradación no sean peligrosos.
11. Se necesita desarrollar metodologías analíticas que permitan monitorear durante el proceso la formación de sustancias peligrosas.
12. La materia prima debe ser seleccionada en función de minimizar su potencial de causar accidentes químicos, incluyendo derrames, explosiones e incendios.

Los esfuerzos de algunos químicos orgánicos sintéticos por asimilar estos postulados en sus procesos sintéticos han dado lugar a la llamada química orgánica verde o sostenible.

3.4 Electrosíntesis orgánica como un proceso verde (7,8)

Los electrones son los reactivos principales de las reacciones electroquímicas y son especies que están en sintonía con los postulados de la química verde, ya que son “reactivos limpios” para realizar oxidaciones y reducciones, en contraste con agentes redox clásicos como LiAlH_4 , NaBH_4 , $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2SO_4 , PCC, entre otros. La electrosíntesis orgánica puede relacionarse con al menos 9 postulados de la química verde como se muestra a continuación:

- Cuando se utilizan disolventes verdes como líquidos iónicos o microemulsiones, en la electrosíntesis el método se convierte en un proceso ecológicamente amigable.
- El uso de mediadores redox, brinda una opción importante de síntesis catalizadas, disminuyendo la energía utilizada y la producción de desechos químicos.
- La posibilidad de desarrollar directa o indirectamente electrólisis apareadas puede mejorar la economía atómica.
- El uso de materiales renovables como reactivos es totalmente consistente con la filosofía de la química verde
- El monitoreo en tiempo real de las reacciones puede ser realizado gracias a la posibilidad de adaptar la celda de electrólisis para tomar pequeñas muestras y evaluar el grado de avance de la reacción, formación de productos o subproductos.
- La seguridad del operario es alta y la posibilidad de accidentes es reducida, debido a que se pueden generar in situ, reactivos que son sustancias peligrosas o tóxicas
- La producción de desechos puede ser reducida cuando los reactivos son estquiometricamente electrogenerados en la celda electroquímica.

Es necesario la búsqueda de las reacciones ecológicas, y particularmente en el área de la síntesis orgánica, la electroquímica presenta un gran potencial de aplicación. En la figura 6 se puede observar un resumen de la relación de la química verde y la electrosíntesis orgánica.

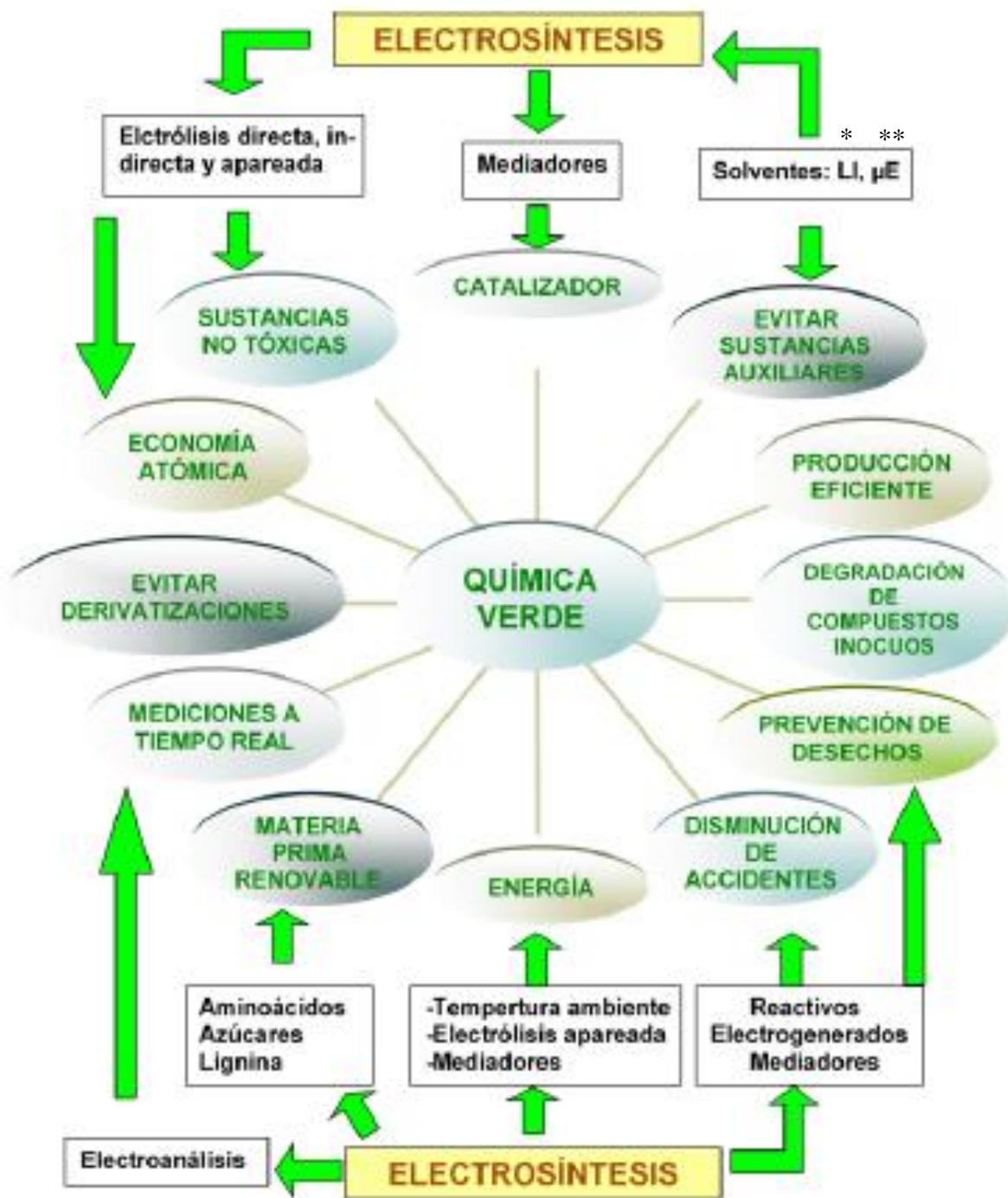


Figura 6. Electrosíntesis orgánica y su relación con los postulados de la química orgánica verde. Adaptado de (7). * Líquidos iónicos. ** Microemulsiones.

3.5 Catálisis electroquímica y mediadores redox.

La catálisis electroquímica se refiere a un sistema donde un mediador redox ($\text{Med}_{\text{ox}}/\text{Med}_{\text{red}}$) transporta electrones entre un electrodo y un sistema redox disuelto (Ox/Red), que es inactivo o ineficiente en dicho rango de potencial. El mediador puede ser reducido en el electrodo y luego oxidado por las especies oxidadas (Ox); o puede ser oxidado en el electrodo y luego reducido por las especies reducidas (Red), como se muestra en la siguiente figura (7,9).

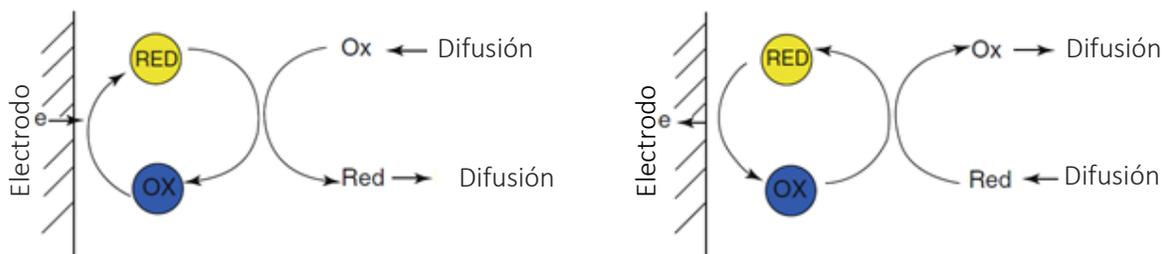


Figura 7. Representación de una reacción electroquímica asistida por un mediador electroquímico

Para hacer eficiente la catálisis electroquímica, el sistema redox (Ox/Red) preferiblemente debe de ser electroquímicamente irreversible, además, el potencial electroquímico del mediador redox ($\text{Med}_{\text{ox}}/\text{Med}_{\text{red}}$), debe de ser más positivo que el sistema redox (Ox/Red) si se trata de una oxidación o más negativo si se trata de una reducción. La catálisis electroquímica permite realizar un proceso de oxidación de Red (o la reducción de Ox) a un sobrepotencial mucho más bajo que si no se empleará un mediador.

La fuerza motora de la reacción es provista por el potencial redox del mediador y no por el potencial redox del electrodo, que solamente regenera la forma activa del mediador en la interfase, es decir, no existe una reacción directa entre el electrodo y los reactivos. Las reacciones electroquímicas que se realizan con la asistencia de un mediador redox se conocen

como electrólisis indirecta, ya que no hay un intercambio del par redox (ox/red) con el electrodo, a través de una reacción química heterogénea.

Cuando la electrólisis indirecta (transferencia de electrones del electrodo al mediador, y del mediador al sistema redox) es lo suficientemente rápida, se observa un aumento importante de la corriente, que se le conoce como corriente catalítica. Esto sucede debido a la disminución del potencial de electrólisis del sistema redox (ox/red) tal y como se observa en la figura 8. Este comportamiento de la corriente asociada a una electrólisis es evidencia de un proceso catalizado o de una electrólisis indirecta (9,10).

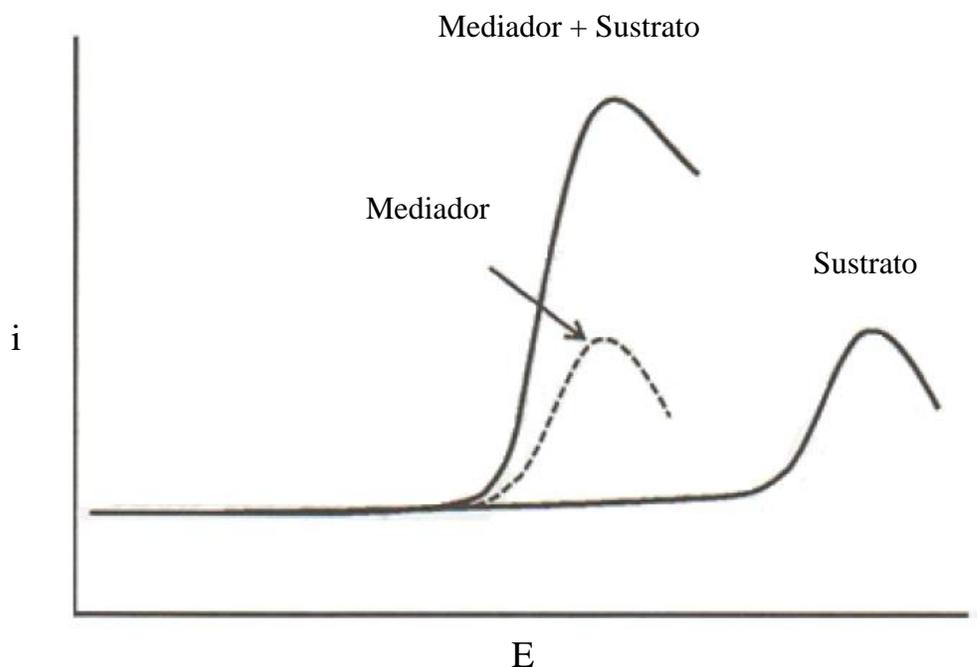


Figura 8. Representación de una reacción electroquímica asistida por un mediador electroquímico

Sistema Br_2/Br^- como mediador redox (10,11)

El sistema redox Br_2/Br^- es un mediador redox común, y es de particular importancia en el presente trabajo. En los voltamperogramas cíclicos de la figura 9 se puede observar como dicho sistema funciona como mediador redox en la oxidación de un compuesto trivalente de

fósforo como la trifenilfosfina (TFF). En el voltamperograma se observa como la corriente de oxidación del Br^- (curva A) aumenta considerablemente después de agregar 6.7 mg (curva B) y 11.9 mg (curva C) de TFF, esto se debe a que la TFF acelera la reacción electroquímica del Br^- puesto que el Br_2 electrogenerado oxida a la TFF para formar el respectivo radical catión y el anión bromuro.

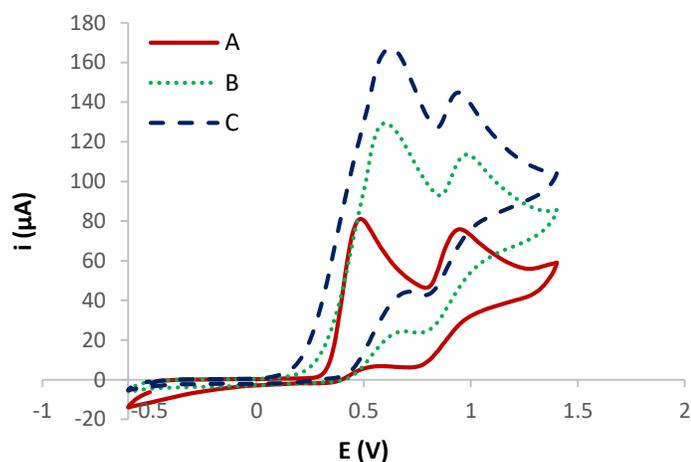


Figura 9. Voltamperogramas cíclicos de: A) Bromuro de tetraetilamonio 7.14 mM en fosfato de tetrabutilamonio 0.1 M sobre un electrodo de Carbón vítreo, B) A + 6.7 mg de trifenilfosfina y C) A + 11.9 mg de trifenilfosfina. Tomado de (11)

Lo anterior es una evidencia clara que la oxidación de la TFF puede ser asistida por el sistema Br_2/Br^- como mediador redox, llevándose a cabo una electrólisis indirecta en las condiciones electrolíticas utilizadas. La oxidación de la TFF en estas condiciones ocurre como lo muestra la figura 10.

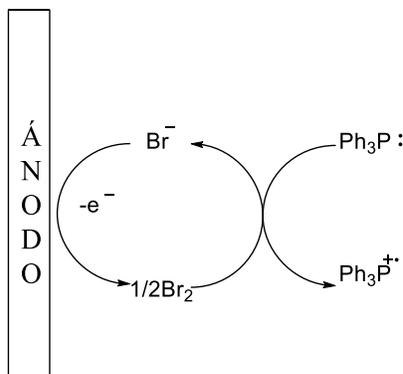


Figura 10. Esquema de la oxidación de la TFF a través de un mediador redox (Br^-).

3.6 Electrólisis apareada (7–10,12,13)

En una reacción electroquímica, cuando una semirreacción tiene lugar en el electrodo de trabajo, necesariamente tiene que llevarse a cabo otra semirreacción en el contraelectrodo. Este hecho ofrece una oportunidad de reducir energía y tiempo “apareando” los dos procesos, de tal manera que las reacciones que se dan en ambos electrodos produzcan reactivos valiosos o útiles y ambos electrodos se consideran como electrodos de trabajo.

En la mayoría de los casos solo las reacciones electroquímicas que ocurren en los electrodos de trabajo se consideran como útiles, pero existe la posibilidad de utilizar también el contraelectrodo, para la síntesis de un producto y en el caso ideal, lograr un rendimiento electroquímico combinado de 200% (entendido en el contexto como los moles de productos por unidad de carga transferida en la celda). De esta manera, cuando un mol de electrones se mueve a través de la celda electroquímica y ambos electrodos desempeñan útiles transformaciones químicas, el rendimiento total es simplemente la suma de los rendimientos respectivos de las reacciones que ocurren en cada electrodo.

Existen distintos tipos de reacciones apareadas, de acuerdo con diferentes formas de obtener el producto en los electrodos, los términos comúnmente empleados para los tipos de procesos de electrólisis apareada son: paralelos, convergente, divergentes y lineal. Se abordará este último tipo debido al interés de la presente investigación.

Electrosíntesis apareada lineal

La electrosíntesis apareada lineal consiste en convertir un sustrato en un sistema donde las reacciones electroquímicas que se dan en el ánodo y el cátodo son diferentes. Si la eficiencia de la corriente (la transformación electroquímica del reactivo en producto) en cada electrodo fuera del 100%, el rendimiento teórico electroquímico sería del 200%. Es decir, por cada mol de electrones que se mueven a través de la celda, un mol de producto es formado en cada electrodo.

Este tipo de proceso es utilizado, por ejemplo, para la formación de N-óxido de N-butildenbutilamina a partir de N,N-dibutilhidroxilamina. La reacción sucede de la siguiente manera: primero, se genera peróxido de hidrógeno como oxidante debido a la reducción catódica del oxígeno, y luego, el peróxido de hidrógeno reacciona con el catalizador redox (WO_4^{2-}), para formar el reactivo oxidante (WO_5^{2-}) que reacciona con el sustrato para convertirlo en el N-óxido. El sustrato es simultáneamente oxidado por el Br_2 electrogenerado en el ánodo. En este caso en particular, el rendimiento total es arriba del 180%,

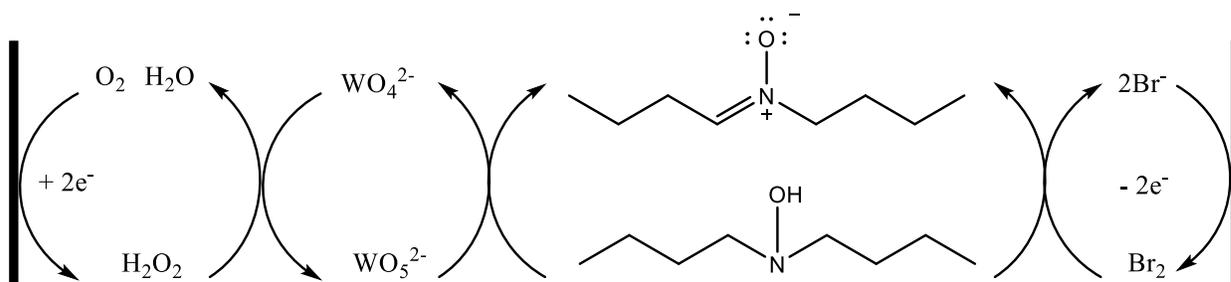


Figura 11. Ejemplo de una reacción electroquímica apareada lineal. Adaptado de (7)

3.7 Productos naturales (14)

Una definición exacta de los productos naturales es un objeto de discusión, pero podemos decir en términos generales que un producto natural es cualquier producto aislado de fuentes naturales vivas, ya sean bacterias, hongos, plantas o animales. Como estos compuestos son producto de actividad metabólica es común llamarlos metabolitos.

La química de productos naturales es un área de la química orgánica muy importante, que básicamente contempla los siguientes aspectos: aislamiento de productos puros, determinación de las estructuras de los productos aislados, síntesis química de dichos productos o derivados con aplicaciones importantes, estudios de los mecanismos biológicos de síntesis.

La síntesis de productos naturales a partir de compuestos orgánicos más sencillos o la transformación de estos productos en derivados con aplicaciones importantes, actualmente es la principal actividad para los investigadores del área, ya que los métodos de síntesis son

muy amplios y variados pero debido a la complejidad de las estructuras químicas de los mismos, siempre es necesario buscar métodos de síntesis más eficientes y selectivas. Lo anterior constituye un reto importante para los químicos orgánicos, ya que la naturaleza se vale de reacciones catalizadas por enzimas, para poder obtener los productos deseados que generalmente tienen estereoquímica y regioquímica definida.

Por otra parte, la comprensión de las rutas biosintéticas, a partir de los mecanismos de reacción aporta insumos para la propuesta de nuevos métodos sintéticos “in vitro”. El estudio de los mecanismos de reacciones bioquímicas es una actividad compleja que requiere de técnicas relativamente sofisticadas, como el marcaje isotópico por lo que es una actividad propia de la segunda mitad del siglo XX.

A continuación, se presentan algunas rutas bioquímicas importantes de síntesis de productos naturales de interés para el presente trabajo.

3.7.1 Biosíntesis de precursores de terpenos: formación del ácido mevalónico

La síntesis de estos productos naturales se lleva a cabo a través de los precursores bioquímicos que añaden unidades de isopreno. Todos los terpenos se forman a partir de dos precursores que aportan 5 carbonos cada uno, que son el pirofosfato de isopentenilo (IPP) y el pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP) que son isómeros de posición y son formados en la “ruta del ácido mevalónico”, que se describirá brevemente a continuación. El proceso comienza con la unión de dos unidades de acetilcoenzima A, a través de una condensación carbonílica tipo Claisen, para dar acetoacetilcoenzima A. Luego, la acetoacetilcoenzima A, reacciona como nucleófilo en una condensación aldólica, donde se añade una tercera molécula de acetato, ésta última se encuentra esterificada con cisteína en el centro activo de la enzima que cataliza este proceso.

El producto formado de este paso se conoce como (S)-3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA), que experimenta a continuación una reducción catalizada del grupo éster por la enzima HMGR (HMG-CoA reductasa), para convertirse en el ácido (R)-mevalónico,

terpeno tiene un precursor directo que se forma por la combinación del IPP con DMAPP y sus derivados, según sea el número de carbonos del terpeno. Por ejemplo, los monoterpenos (terpenos de 10 carbonos), se forman a partir del pirofosfato de 2E-geranilo (GPP), que a su vez se forma por la reacción del DMAPP con IPP con la intervención de la enzima pirofosfato de 2E-geranilo sintetasa (GPPS), en una unión conocida como cabeza con cola.

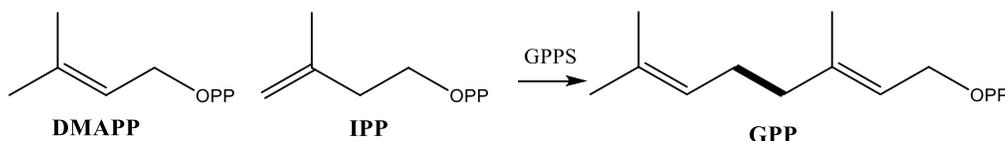


Figura 13. Formación biosintética de pirofosfato de geranilo (unidad C10) a partir de de la unión catalítica de DMAPP e IPP. Adaptado de (14)

El GPP es un fosfato de tipo alílico y es el precursor de la mayoría de los monoterpenos. La ruptura heterolítica del enlace C-O del fosfato constituye de hecho el primer paso de las síntesis bioquímicas de monoterpenos. Este paso forma un carbocatión alílico que reacciona con un nucleófilo, usualmente agua a través de un ataque S_N1 .

La formación de monoterpenos cíclicos requiere la proximidad de la carga positiva recién formada a la nube de electrones π , lo que es imposible en el GPP debido a la configuración E del enlace doble C2- C3. Por lo que para poder tener tal acercamiento debe de realizarse una isomerización de este enlace doble a una configuración Z, compuesto que se conoce como pirofosfato de nerol (NPP), esta reacción tiene como intermediario al pirofosfato de linaloilo (LPP), quién también es un precursor directo de los cationes con esqueleto tipo mentano (ver figura 14).

Los cationes monocíclicos tipo mentano formados mediante este tipo de ataques intramoleculares pueden experimentar cualquiera de las tres posibles reacciones para todo carbocatión, las cuales definirán la estructura final del monoterpeno:

- a) Combinación con un nucleófilo heteroatómico, generalmente agua para dar compuestos heteroatómicos.

- b) Eliminación 1,2 de un protón para generar un nuevo enlace o eliminación 1,3 para dar un anillo de 3 miembros.
- c) Migración de un hidrógeno o un carbono para formar un carbocatión más estable que puede experimentar alguno de las dos primeras opciones.

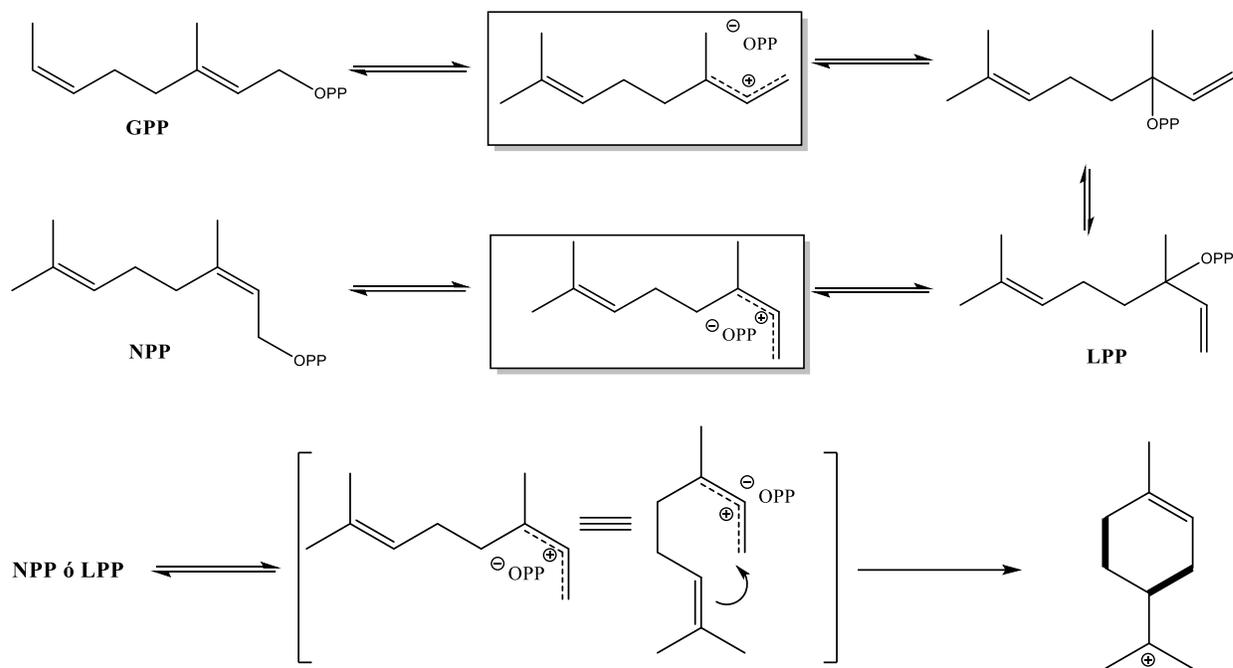


Figura 14. Formación de monoterpenos monocíclicos a partir de GPP, LPP o NPP. Adaptado de (14)

3.7.3 Síntesis de triterpenos

Los triterpenos son compuestos de 30 átomos de carbonos, derivados de 6 unidades de isopreno. Son un grupo muy amplio y variado de productos naturales, procedentes del escualeno y su biogénesis se ha estudiado detenidamente debido al interés de conocer bien la formación del colesterol en el cuerpo humano.

Si se incluyen a este grupo los esteroides, y a otros triterpenos degradados oxidativamente con menos de 30 carbonos y otros con número superior obtenidos por la alquilación de los

intermediarios, pero todos procedentes del escualeno, se tiene a una de las familias de productos naturales más numerosas que existen difundidos ampliamente en el reino animal, y en el reino vegetal.

El escualeno es un hidrocarburo acíclico de 30 carbonos, y como ya se mencionó es el precursor de los diversos tipos de triterpenos, a pesar de que algunos pudieran tener más o menos 30 carbonos. El precursor del escualeno es un compuesto de 15 carbonos, el pirofosfato de farnesilo (FPP), y se forma por la reacción de GPP (10 carbonos) e IPP (5 carbonos) en un tipo de reacción muy parecida en la síntesis del GPP (unión cabeza cola). Dicha reacción esta catalizada por la enzima pirofosfato de farnesilo sintetasa (FPPS)

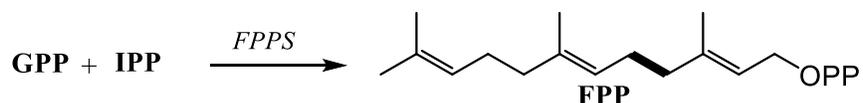


Figura 15. Formación de pirofosfato de farnesilo (FPP) a través de la unión catalítica de GPP e IPP. Adaptado de (14)

La unión de dos unidades de FPP da a lugar al escualeno. Esta reacción es una dimerización reductora, en la que las dos unidades de FPP se unen por medio de un enlace cola con cola, y dicho proceso está catalizado por la enzima escualenosintetasa (SS) y requiere la participación de NADPH, como agente reductor. El escualeno se obtuvo como un metabolito secundario en alta proporción del aceite del hígado de tiburón (*Squalus spp.*). Este precursor, tiene la característica de no tener un grupo pirofosfato unido a la cadena hidrocarbonada, que como se ha visto en otros precursores son los que dan a lugar a carbocationes que al ser más reactivos inician las rutas que los convierten en los diferentes compuestos triterpénicos.

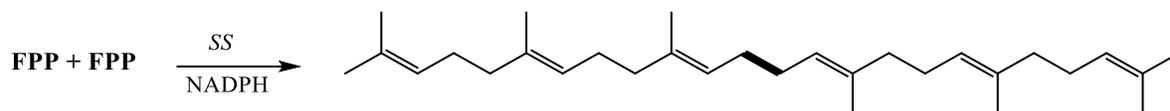


Figura 16. Biosíntesis del escualeno a partir de 2 moles de FPP. Adaptado de (14)

La ciclación de este compuesto se da también por vía de carbocationes. Esta deficiencia de electrones no se puede dar por la ruptura heterolítica de un enlace C-O de un grupo pirofosfato como ya se mencionó, por lo tanto, se necesita una protonación de un enlace doble C=C para que la molécula de escualeno se convierta en un carbocatión reactivo. Otra manera de formar el carbocatión es una ruptura del anillo epóxico que se forma por la oxidación enzimática de un C=C extremo. A pesar que la ruta de síntesis de cada triterpenos es diferente, se presenta un ejemplo de como puede llevarse a cabo la ciclación del escualeno.

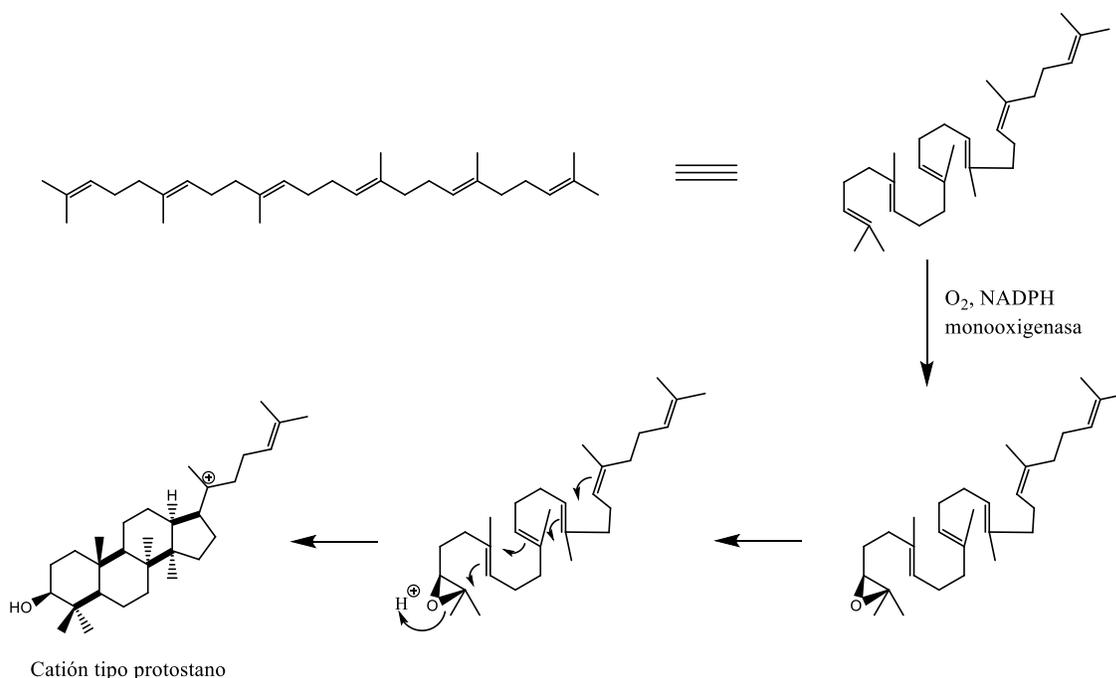


Figura 17. Síntesis bioquímica del catión protosterilo a partir del escualeno. Adaptado de (14)

3.8 Degradación de Marker: diosgenina como precursor de hormonas esteroidales.

La síntesis de hormonas esteroidales cambió radicalmente a partir del valioso aporte de Russell E. Marker en el siglo pasado. Marker estudió sapogeninas aisladas de plantas mexicanas del género *Dioscorea*, que fueron utilizadas como materia prima novedosa en la síntesis de hormonas esteroidales, este descubrimiento puso a México en el centro de una nueva industria de síntesis de hormonas esteroidales (15–17).

En la década de los treinta del siglo pasado, la progesterona, la hormona del embarazo costaba 80.00 USD por gramo, debido a que su producción era limitada por la complejidad de los procesos de obtención de estas sustancias: de los cerebros de animales se extraía colesterol, a partir del cual y mediante una síntesis muy larga y costosa se fabricaban hormonas sexuales. Marker aisló diosgenina de extractos de distintas especies de plantas del género *Dioscorea* obtenidas de México y Centroamérica, y propuso una ruta de síntesis de progesterona a partir de esta sapogenina, dicho proceso revolucionó la química orgánica en la síntesis de hormonas y se conoce como la degradación de Marker. La nueva materia prima, así como la nueva ruta sintética bajaron el costo de síntesis de la progesterona a 18.00 USD por gramo. Esta progesterona de bajo costo, se convirtió en el precursor preferido para la síntesis de cortisona, y además la diosgenina aislada de las especies de *Dioscorea* se usó como materia prima para la síntesis del primer anticonceptivo oral (noretisterona), testosterona, estradiol, estrona y algunos otros (15–17).

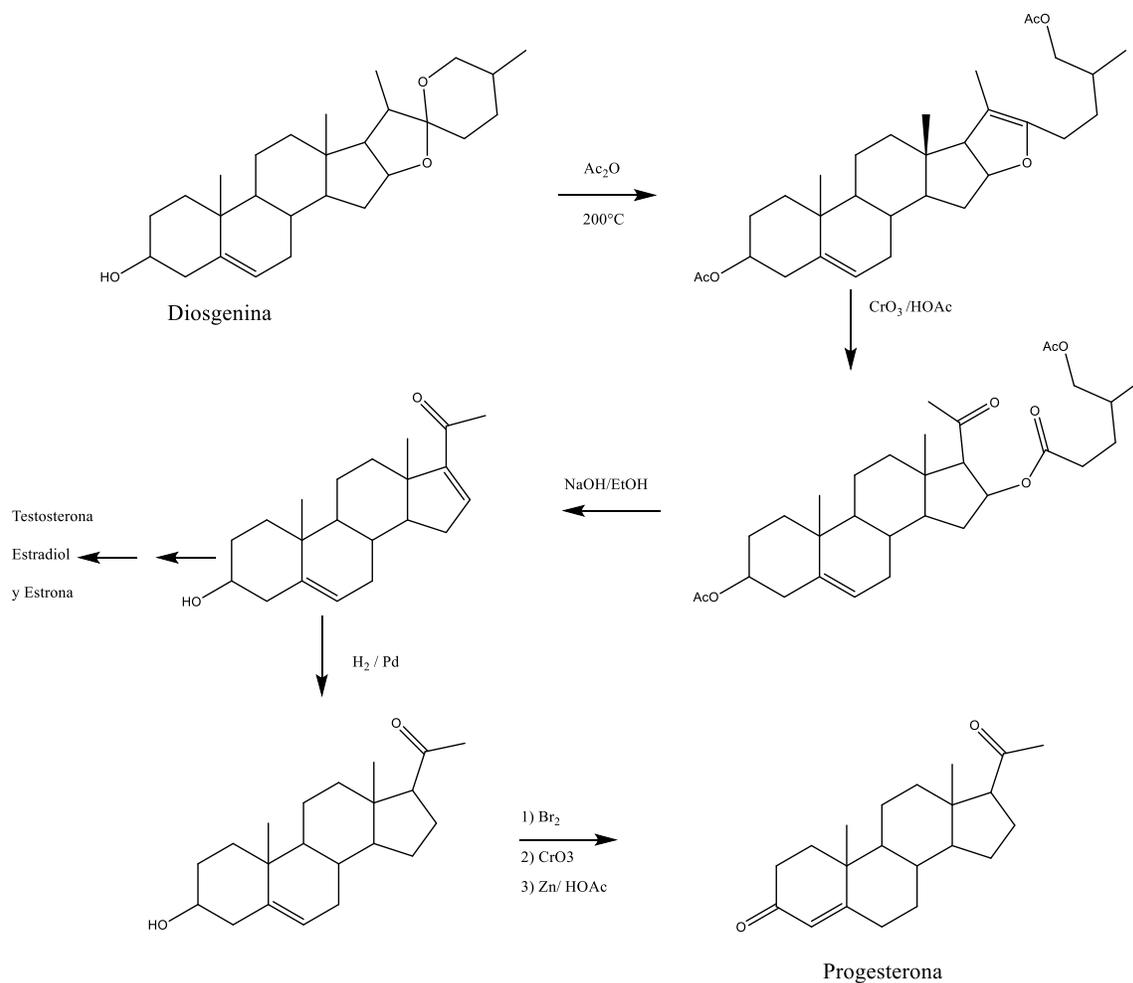


Figura 18. Degradación oxidativa de Marker: Síntesis de progesterona a partir de diosgenina adaptado de (15) .

3.9 Desoxigenación química y electroquímica de alcoholes

La desoxigenación de alcoholes es una importante y amplia área de investigación en la química orgánica moderna, debido a la variedad de alcances y aplicaciones de estas reacciones. La mayoría de métodos no son selectivos y sus aplicaciones son limitadas.

Sin embargo, los químicos orgánicos que se dedican a hacer síntesis necesitan métodos que sean quimioselectivos; es decir que reduzcan exclusivamente al grupo hidroxilo preferentemente sobre otros grupos reducibles, en especial si se trata de compuestos

naturales, que generalmente tienen varios grupos funcionales distintos. Como ya se mencionó, los métodos catalíticos y electroquímicos tienen la capacidad de ser muy selectivos. A continuación, se realiza una breve recapitulación de los principales métodos químicos y electroquímicos de desoxigenación de alcoholes.

3.9.1 Reacción de Barton McCombie (18–20)

La reacción de Barton-McCombie es un método importante de desoxigenación de alcoholes. La reacción consiste en tres etapas: 1) El 2,2 azobisisobutironitrilo (AIBN) reacciona con el hidruro de terbutilestaño Bu_3SnH , formando la especie radicalaria reactiva ($\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$), 2) Luego el radical formado en la etapa 1 reacciona con un tioéster derivado del alcohol que se necesita desoxigenar (formado en una síntesis previa), produciendo una ruptura de tipo “beta” con respecto al tiocarbonilo. y 3) la terminación de la reacción se produce cuando el hidruro de terbutilestaño dona un radical hidrógeno al radical alquilo formado previamente. El mecanismo se presenta en la figura 19.

Mecanismo de reacción

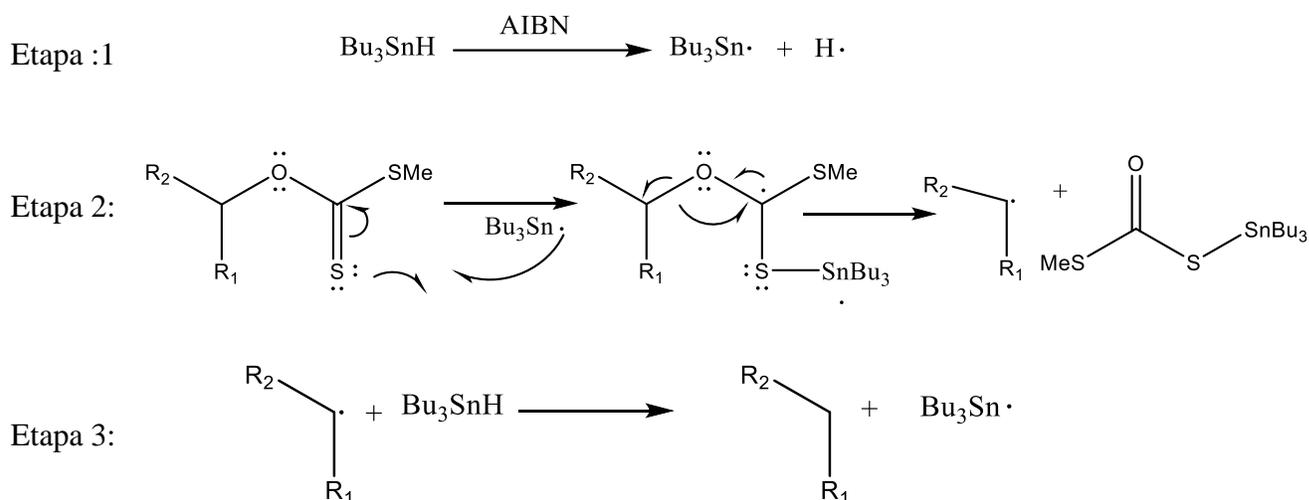


Figura 19. Mecanismo de reacción de la desoxigenación de Barton- McCombie

La limitación de esta reacción es que sólo permiten la desoxigenación de alcoholes secundarios con alta selectividad y altos rendimientos, ya que el método no es eficiente para alcoholes primarios y terciarios, por la naturaleza radicalaria de los intermediarios

3.9.2 Reducción de alcoholes con clorodifenilsilano y tricloruro de indio. (21)

Yasuda y sus colaboradores, desarrollaron un método de desoxigenación de alcoholes con clorodifenilsilano como fuente de hidruros y tricloruro de indio en cantidades catalíticas. La reacción se dio de una manera eficiente convirtiendo alcoholes bencílicos, secundarios y terciarios a sus correspondientes alcanos en rendimientos altos. Esta reacción también presenta cierta regioselectividad, ya que en compuestos donde se encuentran grupos hidroxilos primarios y secundarios, solamente se reduce el alcohol secundario, debido al carácter radicalario de la reacción, sin embargo, esta situación también se convierte en una limitante. También el sistema presentaba quimioselectividad, ya que en presencia de otros grupos funcionales solo se reduce el grupo hidroxilo.

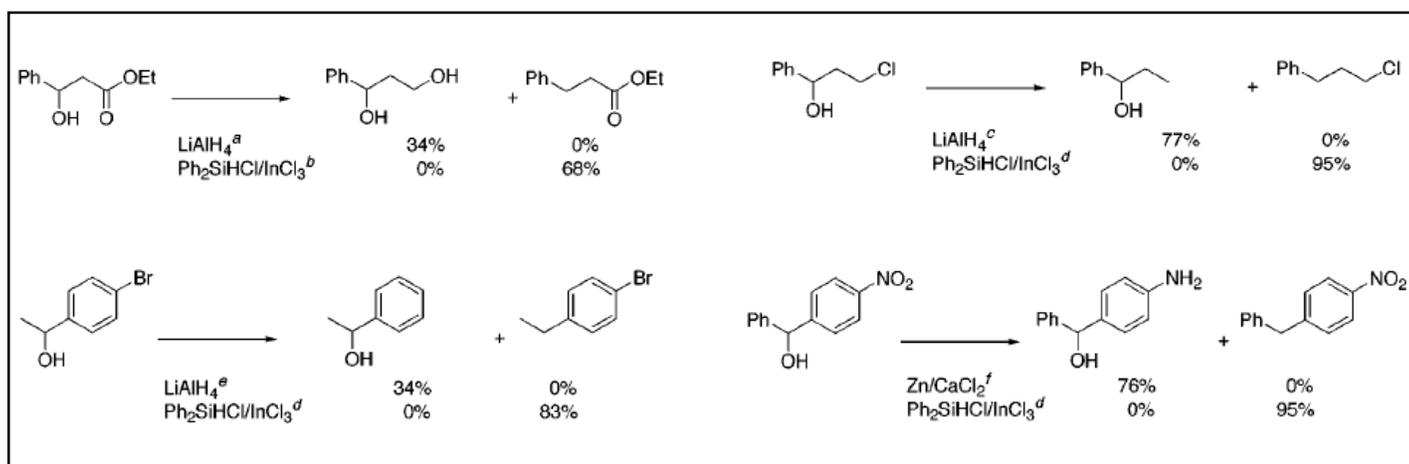


Figura 20. Algunos ejemplos de la desoxigenación de Yasuda. Adaptado de (20). *a* THF, 0 °C, 0.5 h. *b* $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$, 50 °C, 0.5 h. *c* THF, 0 °C, 1 h \rightarrow 63 °C, 2 h. *d* CH_2Cl_2 , rt, 3 h. *e* THF, 0 °C, 1 h \rightarrow 63 °C, 2 h. *f* EtOH/ H_2O , 80 °C, 3 h.

3.9.3 Reacción de Nimmagadda y McRae (22)

Esta reacción no es exclusiva para alcoholes, sino para aldehídos y cetonas, y por lo tanto no se considera quimioselectiva. Es un método interesante para la reducción de alcoholes porque reduce indistintamente a los alcoholes según su tipo sin afectar ligaduras múltiples y con altos rendimientos. La reacción se puede representar de la forma siguiente:

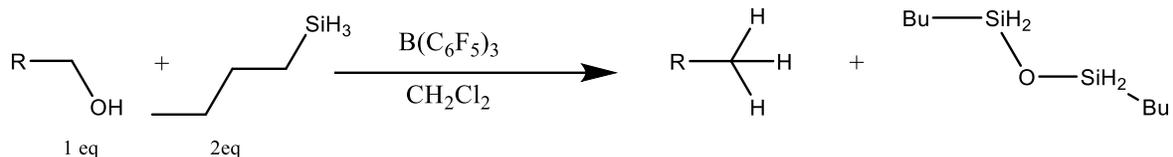


Figura 21. Reacción general de Nimmagadda y McRae

El mecanismo propuesto para la reducción de los alcoholes por el n-butilsilano (n-BS) catalizada por tris-(pentafluorofenil)borano. El mecanismo es similar a una sustitución nucleofílica de tipo S_N1 (figura 22).

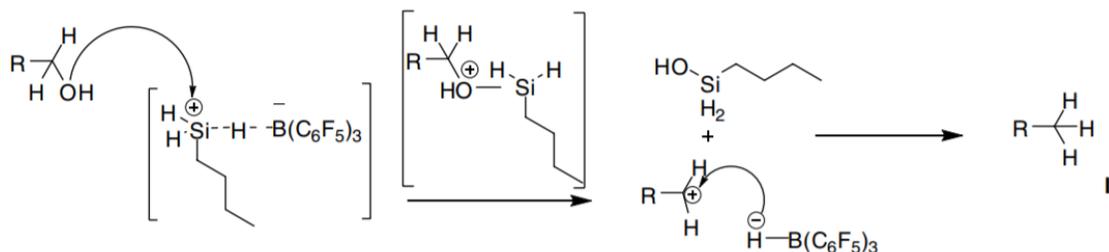


Figura 22. Mecanismo general de la reacción de Nimmagadda y McRae

Además de las limitaciones inherentes al mecanismo de la reacción, debido a su poca selectividad, no se puede aplicar a compuestos que tengan grupo carbonilo además del grupo hidroxilo. Una desventaja importante de esta reacción, es el uso de tris-(pentafluorofenil)borano, un compuesto orgánico persistente.

3.9.4 Desoxigenación de Ohmori (23,24)

Ohmori y sus colaboradores desarrollaron un método de desoxigenación electroquímica de un solo paso. No hubo la necesidad de hacer derivatizaciones del alcohol ya que la reacción consistía en una *electrólisis apareada lineal*. Se utilizaron compuestos trivalentes de fósforo, en las condiciones electroquímicas descritas en la figura 23, el producto fue el alcano y el óxido del compuesto de fósforo utilizado. Se demostró que el intermediario de la reacción es la sal de alquil fosfonio, formada a través de la reacción del compuesto de “fósforo activado” y el alcohol.



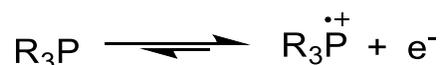
Figura 23. Esquema general de la desoxigenación electroquímica de Ohmori

Este procedimiento ha sido aplicado exitosamente a alcoholes alifáticos de distintos tipos, sin embargo, se obtuvo mejores rendimientos que alcoholes primarios y secundarios. Esta situación podría deberse al carácter del intermediario (sal de fosfonio). Este método se ha tomado como insumo principal en el presente trabajo, para la síntesis de derivados desoxigenados de productos naturales oxigenados.

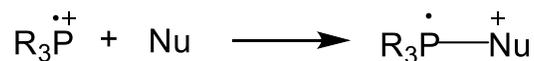
Esta reacción, ofrece las ventajas propias de una reacción electroquímica con respecto a las alternativas químicas: es quimioselectiva, tiene una fuente ecológicamente amigable de energía, evita el uso de compuesto halogenados persistentes como reactivos, y el óxido del compuesto fosforado (principal subproducto de la reacción) puede ser reducido en una etapa posterior para volver ser utilizado.

3.10 Reactividad de los compuestos trivalentes de fósforo (25)

La oxidación electroquímica de diferentes compuestos organofosforados, principalmente las fosfinas, ha sido estudiada ampliamente. Todas las fosfinas terciarias son oxidadas irreversiblemente en una reacción que empieza con la transferencia de un electrón formando un catión radical, que empezará a reaccionar inmediatamente con los reactivos nucleófilos que se encuentren en la solución:

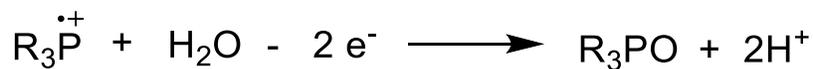


Los cálculos electroquímicos demuestran que en la mayoría de compuestos fosforados en este paso se gasta menos de un electrón, esta situación se puede explicar por la reacción entre el radical catión y el reactivo inicial (la fosfina), dando como resultado una disminución de la fosfina en el electrodo:



El principal producto final encontrado en la oxidación del ánodo de la trifenilfosfina en acetonitrilo es el óxido de TFF y el catión. Estos aparecen debido a la interacción de catión trifenilfosfonio con el agua residual y probablemente con el disolvente.

Añadiendo 10% de agua a la solución, la corriente de la onda incrementa al límite de dos electrones y se puede observar la formación cuantitativa de óxido de trifenilfosfina. Para aprovechar al máximo, la reacción del catión radical con el nucleófilo, se debe trabajar en condiciones anhidras.



4. JUSTIFICACIÓN

La desoxigenación selectiva y eficiente de alcoholes es un campo de investigación muy importante en la química orgánica. La síntesis completa de productos naturales, la elaboración de principios activos de fármacos y la obtención de carbohidratos para la producción de combustible natural son algunas de las áreas donde se necesitan métodos eficientes y selectivos para la reducción de la función alcohol.

A pesar de que existen algunos métodos para la desoxigenación de alcoholes que son muy eficaces, estos no son selectivos. Lo anterior imposibilita su aplicación en rutas de síntesis donde el sustrato tiene otros grupos funcionales sensibles a las condiciones químicas de la desoxigenación. Es muy difícil encontrar agentes redox y condiciones de reacción que permitan por la vía química reducir u oxidar únicamente un funcional en un compuesto multifuncional.

La síntesis orgánica electroquímica es una alternativa que puede permitir a los químicos encontrar otras rutas que sí sean quimioselectivas, ya que las transformaciones electroquímicas pueden gobernarse estableciendo un valor fijo de diferencia de potencial o de intensidad de corriente porque cada grupo funcional necesita diferentes condiciones (corriente o potencial aplicado, disolvente, electrolito soporte, electrodos, ente otros) para poder ser transformado. Por otro lado, la utilización de electricidad como principal insumo para la transformación de moléculas, convierte esta ruta en una alternativa amigable con el medio ambiente, ya que se emplean menos compuestos químicos como reactivos que pueden ser tóxicos, se necesitan menos procesos para su purificación (menos disolvente), menos desechos, se pueden diseñar reacciones electroquímicas empleando mediadores redox o catalizadores, de tal manera que se incluyan la mayor cantidad de aspectos considerados en la filosofía de la química verde.

Por lo anterior, las reacciones electroquímicas aplicadas a la síntesis orgánica son una herramienta muy importante, y en el caso particular de la presente investigación, se ha estudiado la desoxigenación de distintos productos naturales de interés, como modelo para ser aplicables en rutas complejas de sustancias comercialmente importantes.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Obtener derivados desoxigenados de productos naturales, empleando una ruta electroquímica utilizando trifenilfosfina como agente reductor y el sistema bromo/bromuro como mediador redox.

5.2 Objetivos Específicos

- Realizar un estudio electroanalítico, utilizando voltamperometría cíclica para conocer el comportamiento de la oxidación de trifenilfosfina en presencia de colesterol, d,l-mentol, diosgenina y 3-desoxidiosgenina.
- Sintetizar derivados desoxigenados de colesterol, d,l-mentol, diosgenina y 3-desoxidiosgenina empleando electrólisis apareadas lineales.
- Aislar e identificar los productos de la desoxigenación electroquímica de colesterol, d,l-mentol, diosgenina y 3-desoxidiosgenina

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Generalidades

La parte experimental de este trabajo se desarrolló en cuatro etapas generales:

- 1. Estudio analítico del comportamiento electroquímico de la trifenilfosfina frente a compuestos oxigenados de interés.**
- 2. Ensayos de electrosíntesis de compuestos oxigenados en distintas condiciones.**
- 3. Separación y purificación de los productos de la electrólisis.**
- 4. Identificación de los productos purificados.**

A continuación, se describirá el proceso experimental que se llevó a cabo en cada una de las etapas.

6.2 Estudio analítico del comportamiento electroquímico de la trifenilfosfina frente a compuestos oxigenados de interés.

En una celda electroquímica se realizaron voltametrías cíclicas de la trifenilfosfina utilizando fosfato de terabutylamonio (PTBA) 0.1 M como electrólito soporte disuelto en diclorometano anhidro. Los electrodos utilizados fueron: Ag/AgNO₃ como referencia, electrodo de platino como contraelectrodo, y electrodo de carbón vítreo como electrodo de trabajo. Las condiciones electroquímicas del voltamperograma fueron: V_{in}: -0.3 V, V_{max}= 1.5V, V_{min}: -0.4 V, V_{fin}: -0.3 V. La velocidad de barrido fue de 0.1 mV.s⁻¹

Los ensayos que se llevaron a cabo en estas condiciones fueron los siguientes:

- a) Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina sin la presencia de compuestos oxigenados.
- b) Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de (d,l)-mentol.
- c) Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de ciclohexanol.
- d) Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de diosgenina.
- e) Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de 3-desoxidiosgenina.

Para la realización de cada uno de los experimentos anteriores se realizó el siguiente procedimiento:

1. Se burbujeó la celda con nitrógeno gaseoso durante 5 minutos y se trazó inmediatamente el voltamperograma, en las condiciones descritas anteriormente.
2. Se agregaron entre 5.0 y 15.0 mg de trifenilfosfina, y se burbujeó nuevamente la celda con nitrógeno durante 5 minutos y se trazó inmediatamente el voltamperograma, en las condiciones ya establecidas
3. Por último, se adicionaron 3 ó 4 porciones de 1.0 a 5.0 mg de sustancias oxigenadas seguidas de un burbujeo con nitrógeno durante 5 minutos y luego se trazó el voltamperograma en medio de cada adición.

Luego, se analizaron las curvas intensidad-potencial obtenidas de los voltamperogramas para inferir sobre la viabilidad de una electrosíntesis.

6.3 Ensayos de desoxigenación electroquímica de compuestos oxigenados

Los ensayos de electrosíntesis, se realizaron empleando dos tipos de electrólisis; a corriente controlada y a potencial controlado. Se describirán las condiciones generales de ambos tipos de electrólisis:

- a) Ensayos de síntesis con electrólisis a corriente constante: se empleó una fuente de poder como generador de diferencia potencial, aplicando corrientes diferentes en cada uno de los ensayos (50 mA, 70 mA y 100mA). Se utilizaron 30 mL de diclorometano anhidro como disolvente y bromuro de tetrabutilamonio (BTEA) 0.1M actuando como electrólito soporte y fuente de ion bromuro, que actúa como mediador redox. Los electrodos que se utilizaron fueron: electrodos de carbono vítreo reticulado como ánodo y cátodo. La corriente generada por la fuente se verificó con un amperímetro conectado en serie a la celda.

- b) Ensayos de síntesis con electrólisis a potencial constante: Se empleó un potencióstato como generador de diferencia de potencial, se utilizaron 30 mL de CH_2Cl_2 anhidro como disolvente y bromuro de tetrabutilamonio (BTEA) 0.1M actuando como electrólito soporte y fuente de ion bromuro, que actúa como mediador redox. Los electrodos que se utilizaron fueron: electrodo de platino como contraelectrodo, electrodo de carbono vítreo reticulado como electrodo de trabajo y electrodo de Ag/AgNO_3 como referencia. El potencial generado por el potencióstato se verificó con voltímetro conectado en paralelo a la celda.

Ambos tipos de electrólisis se realizaron en una celda no dividida, que fue elaborada y adaptada en el laboratorio, tal y como se puede observar en la figura 24. La celda fue burbujeada con nitrógeno durante 5 minutos previos de iniciar la electrólisis y se mantuvo una atmósfera inerte con este gas y con agitación durante toda la reacción. Las reacciones fueron monitoreadas aproximadamente cada 30 o 60 minutos, haciendo cromatografía de

capa fina (CCF) en placas de sílica empleando mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente en las proporciones que permitieran una adecuada separación de los componentes.



Figura 24. Celda no dividida improvisada en el laboratorio.

Para encontrar las condiciones ideales de electrólisis (corriente aplicada, material de electrodo, temperatura) se utilizó como sustrato oxigenado de prueba el colesterol. Estas condiciones, con algunas variantes en cada caso, fueron aplicadas al (d,l) - mentol, diosgenina y 3-desoxidiosgenina.

A continuación, se detallarán los ensayos realizados y alguna variación de esta metodología general se especificará en cada caso.

Ensayos de desoxigenación electroquímica de colesterol (d,l)-mentol, diosgenina y 3-desoxidiosgenina

Se realizaron electrólisis a corriente constante en las condiciones generales tal y como se explicaron en literal a) de la sección 6.3; en la celda electroquímica se utilizaron 30 mL de disolución 0.1 M de bromuro de tetraetilamonio en diclorometano. Se agregaron entre 0.5 y

1 mmol de los compuestos oxigenados (colesterol, mentol, diosgenina y 3-desoxidiosgenina) e inmediatamente se aplicó una corriente constante (50, 70 y 100 mA para tres ensayos diferentes). Se empleó un electrodo de carbón vítreo reticulado como ánodo y se realizaron ensayos utilizando diferentes electrodos como cátodos (carbón vítreo reticulado, bronce plomado, plata y cobre). El avance de la reacción se monitoreo por CCF.

En algunos casos fue necesario elevar la temperatura de la reacción, por lo que se cambiaron las condiciones generales que se explicaron en el literal a) de la sección 6.3, sustituyendo 1,2-dicloroetano recién destilado en lugar de diclorometano como disolvente, y se adicionó una parrilla calentadora para llevar la temperatura cercana a los 60° C.

6.4 Separación y purificación de los productos de la electrólisis.

Al finalizar el tiempo de electrólisis, se evaporó el disolvente del crudo de reacción y se adicionó una mezcla 70:30 de acetato de etilo: acetona, con la que se precipita únicamente el electrolito soporte. Luego, este se filtró al vacío inmediatamente y se lavó de 3 a 5 veces, el filtrado se recuperó y se adsorbió en sílica para ser purificado por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano con gradiente de polaridad.

6.5 Identificación de los productos purificados.

Una vez aislados los productos de la reacción electroquímica, se realizó espectroscopía de resonancia magnética nuclear y espectroscopía de masas, para poder identificar los productos obtenidos.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Estudio analítico del comportamiento electroquímico de la trifenilfosfina frente a compuestos oxigenados de interés.

En una celda electroquímica se realizaron voltametrías cíclicas del medio y de 8.0 mg de trifenilfosfina empleando las condiciones generales que se detallan en la sección 6.2. Los voltamperogramas que se obtuvieron se muestran en la figura 25.

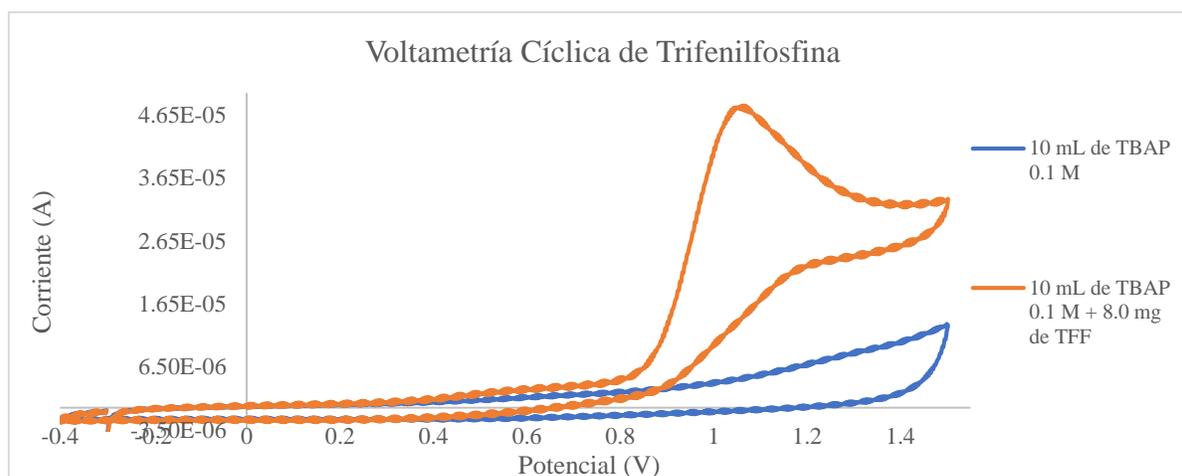


Figura 25. Voltamperogramas cíclicos del medio (azul) y de 8.0 mg trifenilfosfina (naranja). Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.

En el voltamperograma correspondiente al análisis electroquímico de la TFF, se observa que la oxidación del compuesto fosforado se da a un valor de potencial cercano a los 1.10 V. El pico de oxidación está lo suficientemente alejado de la barrera de oxidación del medio (arriba de 1.5 V), por lo que se consideran que estas condiciones son adecuadas para observar sin interferencias la oxidación de la TFF, y estudiar el efecto de los compuestos oxigenados en dicho proceso. La reacción electroquímica involucrada en dicho proceso se observa en la figura 26 (25). Otro aspecto importante que se observa del voltamperograma de la trifenilfosfina en diclorometano es que la oxidación se da de manera irreversible, ya que no se observa el pico de reducción en la segunda mitad del ciclo.

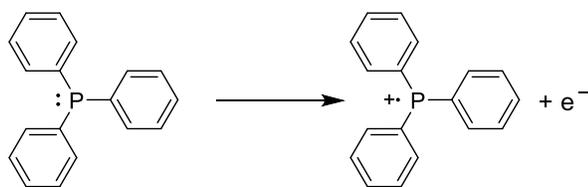


Figura 26. Formación electroquímica del catión radical trifenilfosfonio a partir de la trifenilfosfina.

El catión radical trifenilfosfonio, es la especie que puede reaccionar con otra molécula de TFF, transfiriendo la carga:

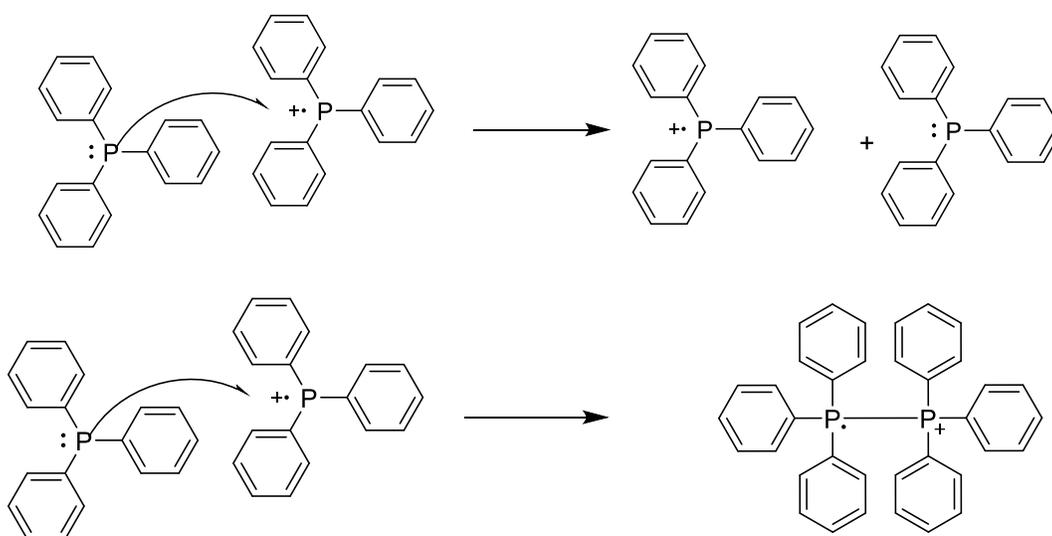


Figura 27. Reacciones radicalarias del catión radical trifenilfosfonio con trifenilfosfina.

Como ya se estableció en la sección 3.5, la corriente asociada a una reacción electroquímica en presencia de un catalizador aumenta, con respecto a la corriente producida por la reacción sin catalizador. Por lo tanto, se analizarán los voltamperogramas obtenidos de los experimentos que se realizaron adicionando distintas cantidades de compuestos oxigenados a una cantidad de trifenilfosfina, para poder inferir si dicha reacción de oxidación se ve “catalizada” en cada uno de ellos y proceder posteriormente a realizar ensayos a nivel sintético.

7.1.1 Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de (d,l)-mentol .

En las condiciones previamente descritas, se trazaron cuatro voltamperogramas cíclicos: 1) 11.2 mg de TFF, 2) 11.2 mg de TFF + 2.4 mg de mentol, 3) 11.2 mg de TFF + 5.4 mg de mentol de 5) 11.2 mg de TFF + 7.3 mg de mentol. Los voltamperogramas obtenidos se muestran en la figura 28.

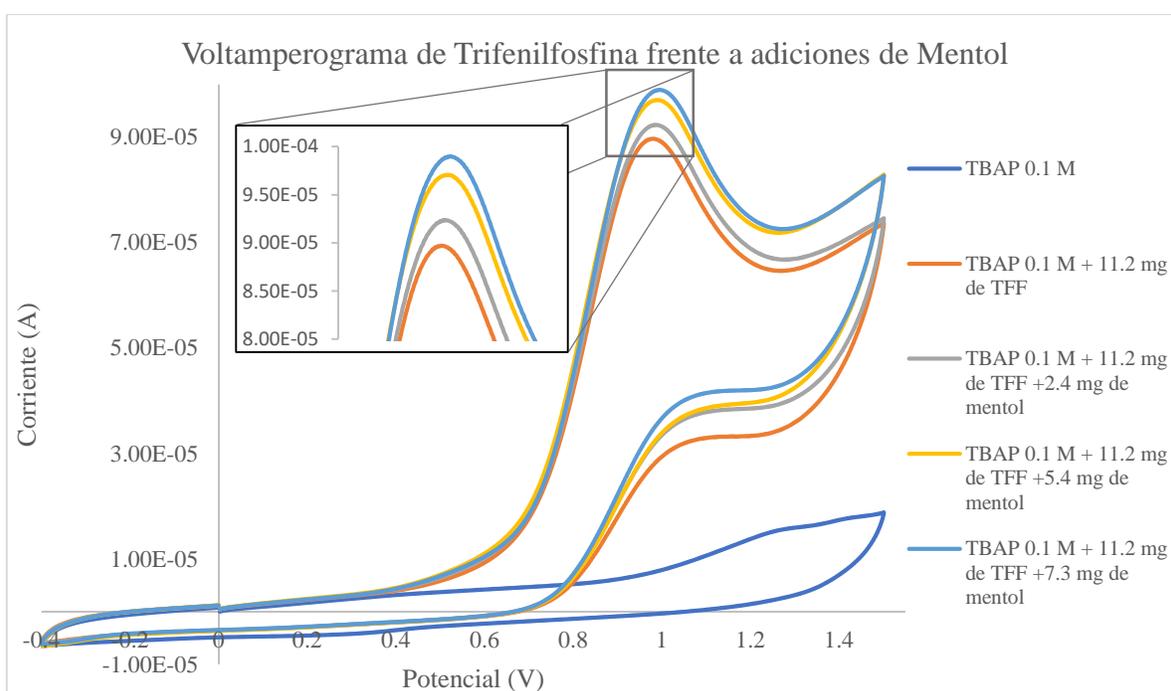


Figura 28. Voltamperogramas cíclicos del medio, de 11.2 mg trifenilfosfina (naranja) y de sucesivas adiciones de mentol. Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.

Hay un efecto catalítico por parte del (d,l)-mentol en la oxidación de la trifenilfosfina, ya que después de cada adición de mentol hay un incremento de corriente (corriente catalítica) correspondiente a la oxidación de TFF. Esto permite que se hagan ensayos de síntesis. La reacción propuesta entre el mentol y el catión radical de la TFF está en la figura 29.

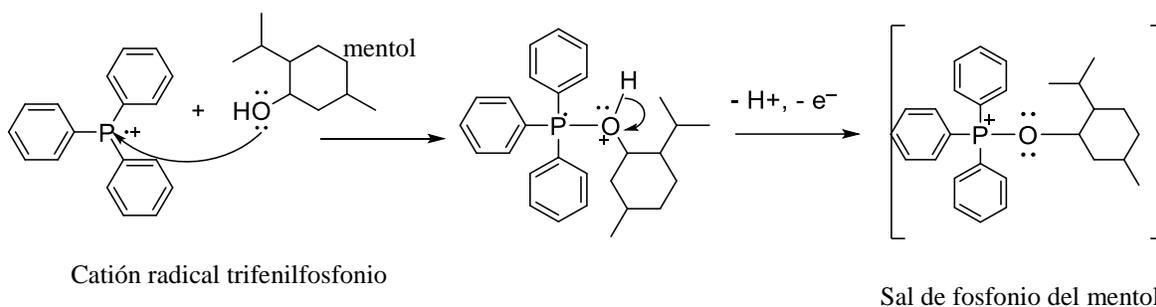


Figura 29. Formaci3n electroquímica de la sal de fosfonio del mentol

En general podemos plantear una reacci3n general, seg3n la propuesta de Ohmori(23), entre el cati3n radical trifenil fosfonio y los alcoholes:

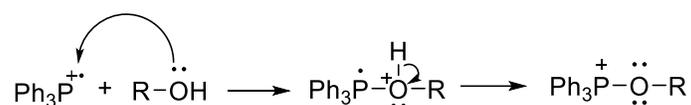


Figura 30. Reacci3n general para la formaci3n de la sal de fosfonio de un alcohol, a partir de un alcohol y la el cati3n radical de la TFF

7.1.2 Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de ciclohexanol.

Se realizaron pruebas con este alcohol para poder comparar resultados con el mentol, ya que este último tiene como base estructural al ciclohexanol. En las condiciones previamente descritas, se trazaron seis voltamperogramas cíclicos: 1) de 25.0 mg de TFF, 2) de 25.0 mg de TFF + 1 gota de ciclohexanol, 3) de 25.0 mg de TFF + 2 gotas de ciclohexanol, 4) de 25.0 mg de TFF + 3 gotas de ciclohexanol, 5) de 25.0 mg de TFF + 4 gotas de ciclohexanol. y 6) de 25.0 mg de TFF + 5 gota de ciclohexanol Los voltamperogramas obtenidos se muestran en la figura 31

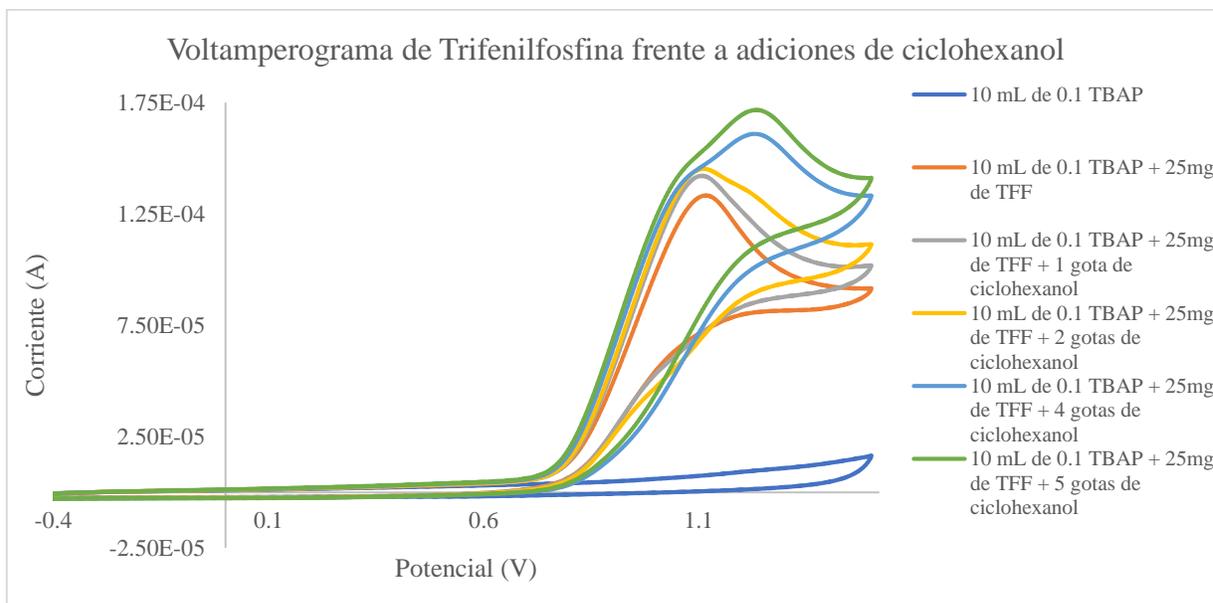


Figura 31. Voltamperogramas cíclicos del medio, de 25.0 mg trifenilfosfina (naranja) y de sucesivas adiciones de ciclohexanol. Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.

Además del pico correspondiente a la oxidación de la trifenilfosfina, se observa un comportamiento distinto cercano a un potencial de 1.25 V. Este “pico” se aprecia solo en donde existe mayor concentración de ciclohexanol en la celda, por lo que esto se puede deber a una adsorción del ciclohexanol en el electrodo de trabajo, más que a una oxidación del alcohol(26). Para poder descartar la oxidación del alcohol como responsable de dicha señal, se realizó un voltamperograma de ciclohexanol sin trifenilfosfina (figura 32).

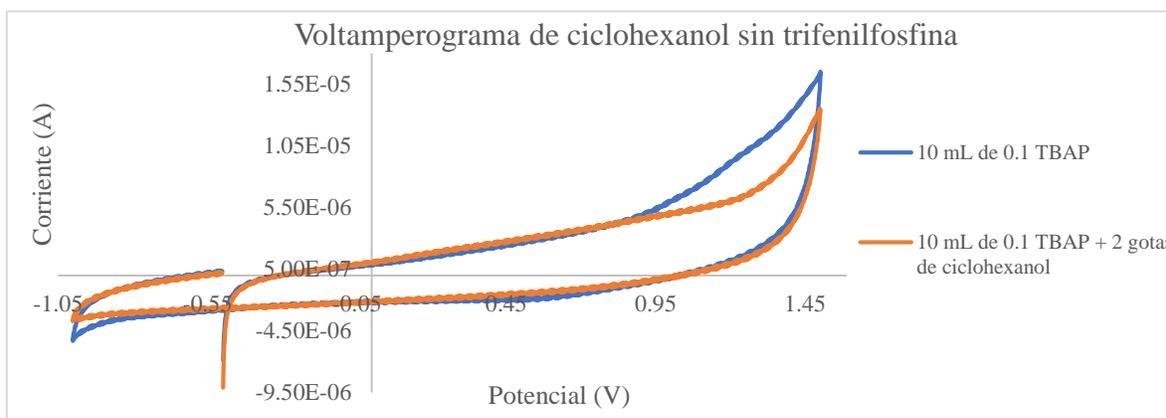


Figura 32. Voltamperogramas cíclicos del medio, de 2 gotas de ciclohexanol. Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.

En la figura anterior, se observa que no hay ninguna señal correspondiente a la oxidación del ciclohexanol, a potencial de 1.25 V en el voltamperograma, por lo que se puede asignar esa señal a una absorción del alcohol en el electrodo. Se puede observar una corriente catalítica al adicionar este alcohol durante el proceso oxidación de la TFF.

7.1.3 Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de diosgenina.

Para estudiar el comportamiento de la TFF en presencia de diosgenina, se trazaron los siguientes voltamperogramas cíclicos en las condiciones previamente descritas: 1) 13.0 mg de TFF, 2) 13.0 mg de TFF + 3.3 mg de diosgenina, 3) 13.0 mg de TFF + 10.9 mg de diosgenina de 5) 13.0 mg de TFF + 17.0 mg de diosgenina. Los voltamperogramas obtenidos se muestran en la figura 33.

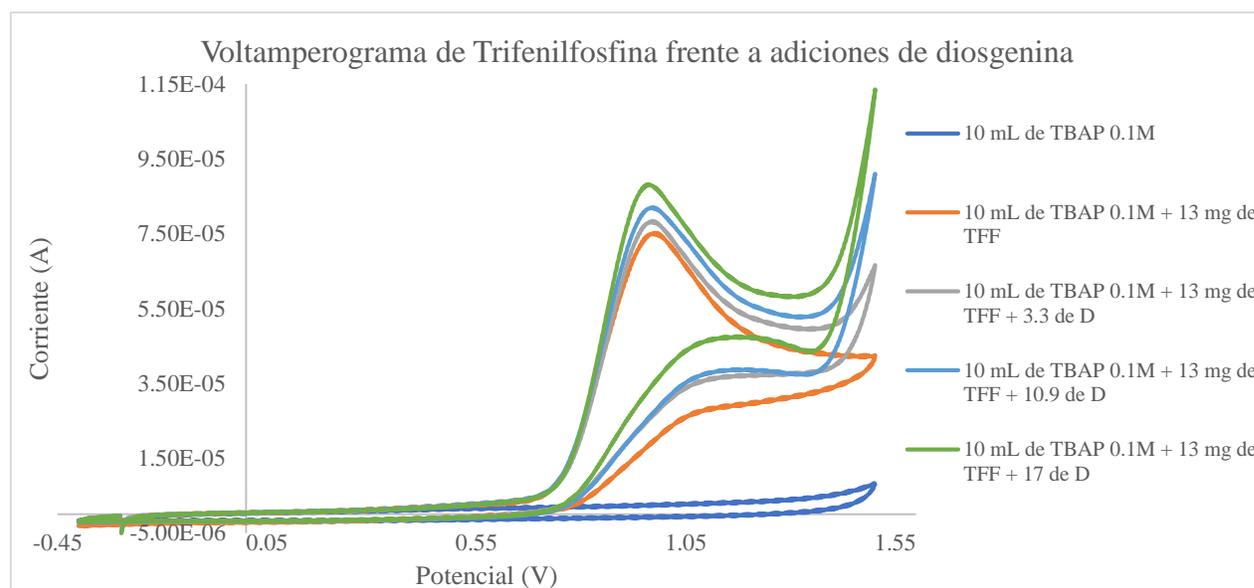


Figura 33. Voltamperogramas cíclicos del medio, de 11.2 mg trifenilfosfina y de sucesivas adiciones de diosgenina Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.

En la figura anterior se observa un aumento en la corriente de oxidación de la TFF después de cada adición de diosgenina, por lo que se procedió a realizar el ensayo a nivel

sintético de la desoxigenación. La reacción entre el catión radical trifenilfosfonio y la diosgenina puede darse por la vía presentada en la figura 30, sin embargo, es importante considerar la estructura química de la diosgenina:

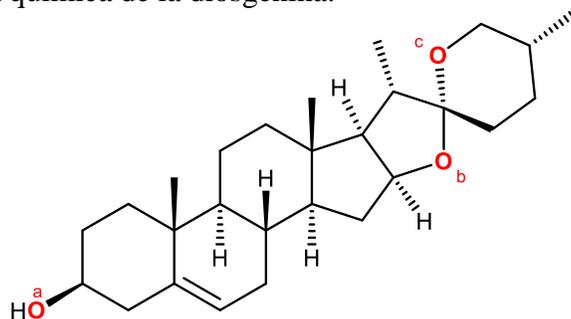


Figura 34. Estructura de la diosgenina. En rojo se aprecian los tres tipos de oxígeno presente en la estructura esteroidal

Debido a la afinidad hacia el oxígeno del catión radical trifenilfosfonio, se pueden esperar tres ataques nucleofílicos por parte de la diosgenina al compuesto fosforado (25); de los oxígenos a, b y c al catión radical, los últimos dos se representan en la figura 35, el ataque del oxígeno a, sigue el mismo patrón de los alcoholes antes presentados.

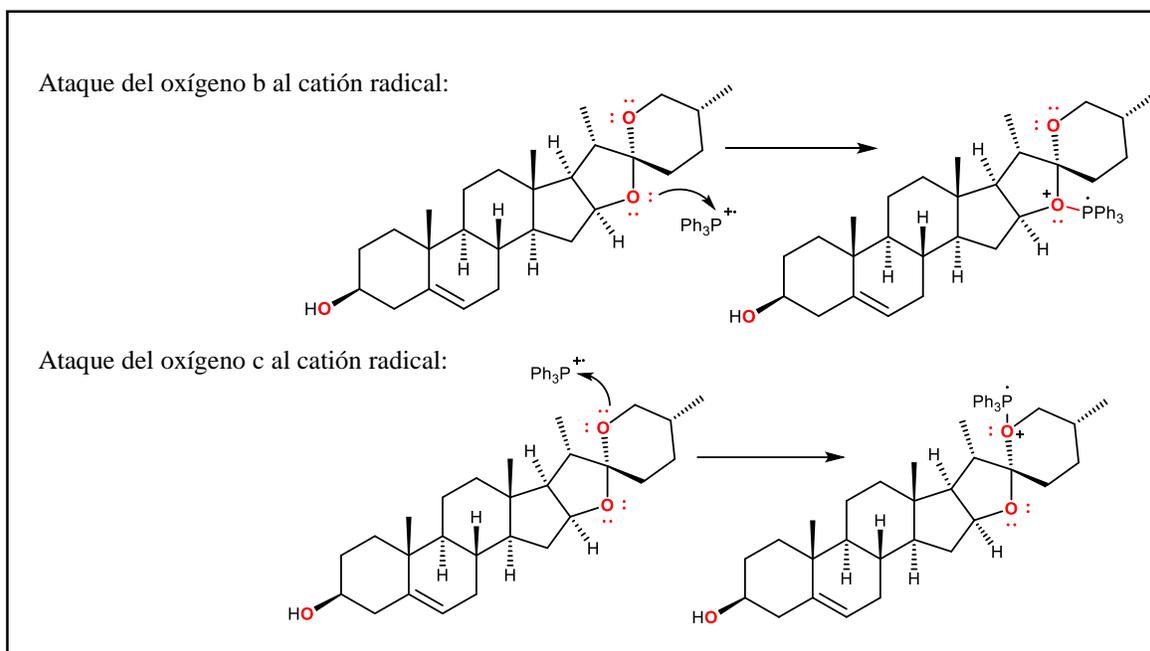


Figura 35. Ataques nucleofílicos probables de los distintos oxígenos al catión radical de la TFF.

Estas reacciones pueden generar una ruptura del anillo espiro acetálico, abriendo la posibilidad de estudiar esta reacción como una alternativa a la degradación de Marker para la obtención de intermediarios valiosos para la síntesis de hormonas. Estas últimas dos reacciones se podrán comprobar, con el estudio del comportamiento de la TFF en presencia de 3-desoxidiosgenina, ya que está no presenta el oxígeno del grupo hidroxilo. (figura 36).

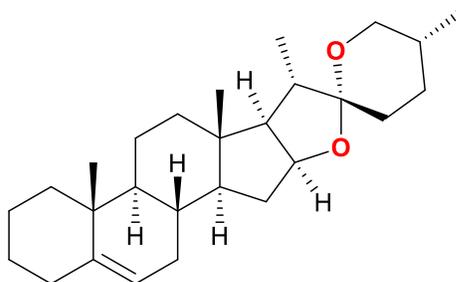


Figura 36. Estructura de la 3-desoxidiosgenina

7.1.4 Análisis electroquímico del comportamiento de la trifenilfosfina en presencia de 3-desoxidiosgenina.

Por último, se realizó el mismo procedimiento con la 3-desoxidiosgenina: 1) 13.0 mg de TFF, 2) 13.0 mg de TFF + 3.3 mg de diosgenina, 3) 13.0 mg de TFF + 10.9 mg de diosgenina de 5) 13.0 mg de TFF + 17.0 mg de diosgenina. Los voltamperogramas obtenidos se muestran en la figura 37.

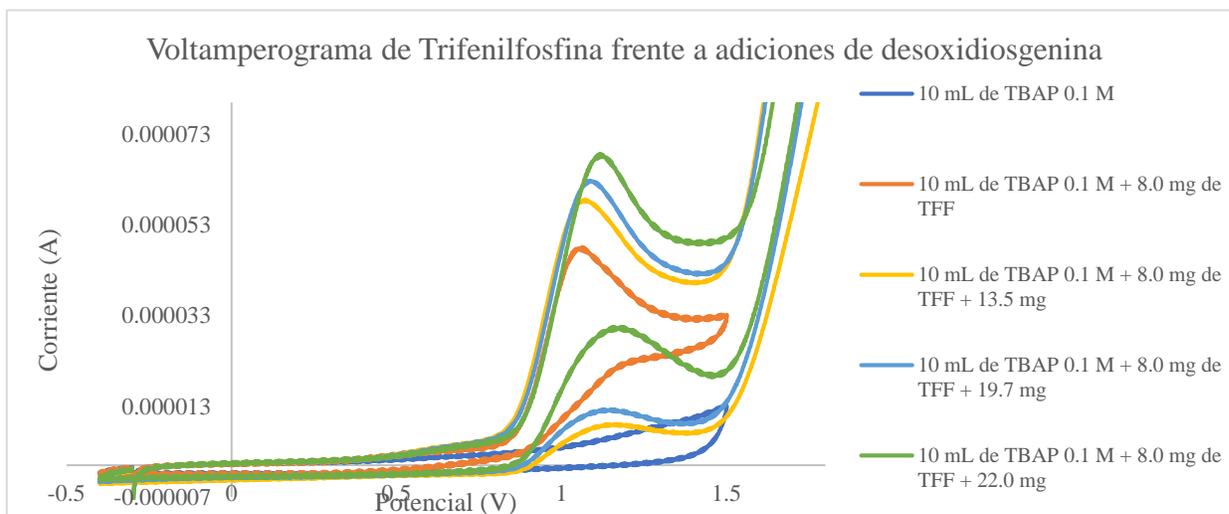


Figura 37. Voltamperogramas cíclicos del medio, de 8.0 mg trifenilfosfina y de sucesivas adiciones de 3-desoxidiosgenina. Condiciones electroquímicas establecidas en la sección 6.2.

En la figura anterior se observa un aumento en la corriente de oxidación de la TFF después de cada adición de 3-desoxidesoxidiosgenina, por lo que se procedió a realizar el ensayo de a nivel sintético de la desoxigenación. Este resultado, muestra la reactividad entre la 3-desoxidesoxidiosgenina y la TFF, que puede iniciarse por cualquiera de las dos rutas presentadas por la figura 35.

7.2 Ensayos de desoxigenación electroquímica de compuestos oxigenados

7.2.1 Desoxigenación electroquímica del colesterol

Se realizaron distintos experimentos de electrólisis del colesterol en las condiciones generales que se detallaron en la sección 6.3, cambiando en cada uno la corriente aplicada o los electrodos empleados. El proceso fue monitoreado por CCF durante cada reacción, utilizando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt en proporción 80:20; las placas cromatográficas fueron reveladas con lámpara UV (para los compuestos cromóforos) y luego con $Ce(SO_4)_2$ (para la sustancias no cromóforas y oxidables). Dicho seguimiento permitió identificar la desaparición gradual del colesterol que se identificó con un $R_f=0.24$, y la formación de dos productos caracterizados de estas reacciones: bromuro de colesterilo (A) y la sal de fosfonio del colesterol (B); el resumen de los resultados obtenidos en las pruebas se presenta a continuación:

Tabla 1. Resumen de resultados de electrólisis de colesterol

Exp.	Corriente (mA)	Cátodo	Ánodo	Tiempo	Rendimiento A (%)	Rendimiento B (%)
1	50	**CVr	CVr	4 Horas, 15 min	67.26	17.48
2	70	CVr	CVr	3 Horas, 16 min	72.91	11.3
3*	50	CVr	Ag	2 Horas, 50 min	61.15	-

*En el experimento 3 no pudo aislar otro producto además de (A). **Cvr: carbón vítreo reticulado.

Los productos obtenidos se pueden resumir en la siguiente reacción general (figura 38).

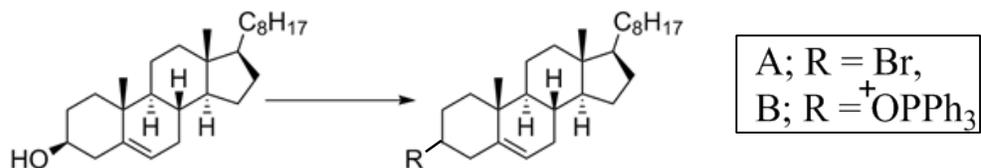


Figura 38. Compuestos formados a través de la reacción electroquímica de la TFF y el colesterol

Como se puede observar en el rendimiento de A (bromuro de colesterilo), aumenta cuando se incrementa la corriente aplicada empleando cátodo y ánodo de CVr (experimento 1 y 2), lo que indica que la reacción es por vía electroquímica. A continuación, se propone una vía de reacción para la conversión electroquímica del colesterol en bromuro de colesterilo (A) y la sal de fosfonio del colesterol (B), basado en el mecanismo de Ohmori y coincide con el de otros autores (11,23).

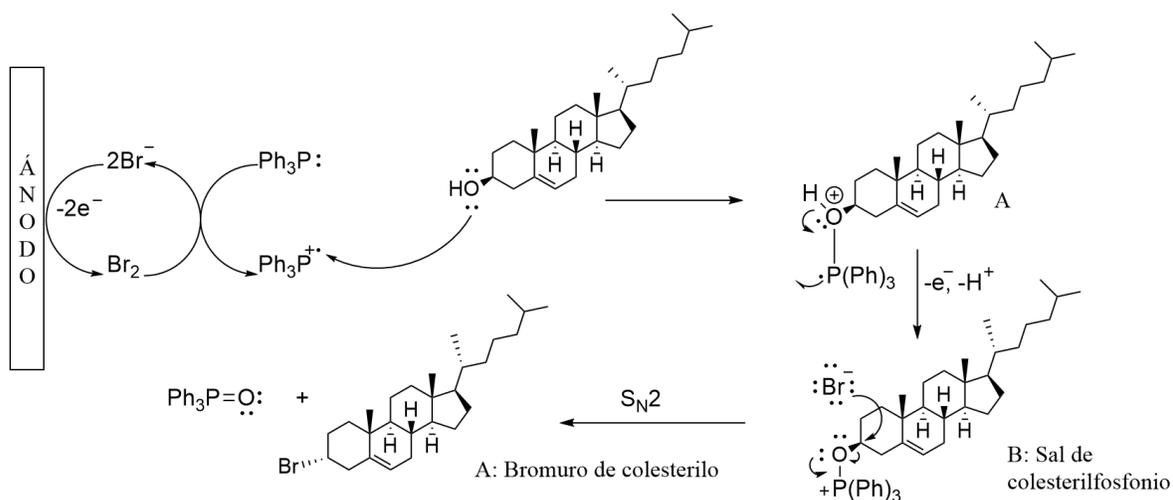


Figura 39. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis electroquímica de A y B.

A pesar que Ohmori y colaboradores (23,24) reportaron la desoxigenación de alcoholes y la sal de fosfonio como un intermediario de dicha reacción, en las condiciones realizadas no se obtuvo el alcano correspondiente. Ohmori plantea una electrólisis apareada donde en el ánodo se produce la sal de trifenilfosfonio del alcohol formado, y en el cátodo se da la reducción de la sal recién formada. Otros estudios realizados sobre la desoxigenación del colesterol en condiciones parecidas, han obtenido (A) como el producto principal de la electrólisis y no el alcano correspondiente (11). Por lo anterior, se buscaron alternativas de diferentes materiales para emplearse como cátodo para poder concretar la reducción del haluro de alquilo; se han reportado reducciones de estos compuestos en cátodos de plomo, bronce plomado y plata (11,27,28); todas estas opciones han sido aplicadas al colesterol (11), produciéndose en todas el compuesto (A). En la presente investigación se realizó un ensayo de desoxigenación del colesterol con cátodo de plata (experimento 3 de la tabla 1), obteniéndose un rendimiento incluso menor del bromuro de colesterilo, al obtenido con cátodo de CVr, además de una mezcla compleja de productos que no se pudieron separar. La imposibilidad de la reducción de bromuro de colesterilo puede tener su origen en que este proceso está por encima de la barrera de reducción del medio en las condiciones establecidas en este experimento. Otro caso puede ser que la reacción de sustitución nucleofílica es rápida, y esto imposibilita a la sal de fosfonio llegar hasta el cátodo. En todo caso, una opción para la conversión en el alcano correspondiente puede ser realizar otra electrólisis posterior a la obtención del bromuro de colesterilo. A pesar de que no se pudo obtener el alcano, si se llevó a cabo una reacción anódica donde se obtuvo (A) y se aplicaron las mismas condiciones al (d,l) - mentol, la diosgenina y la 3-desoxidiosgenina, considerando que la naturaleza de la reacción entre los últimos dos y la TFF es diferente, como se explicó en la sección 7.2.1; en el caso del mentol se tomó en cuenta que es un compuesto oxigenado de mucho menor tamaño que el colesterol por lo que podía tener distinto comportamiento en el cátodo.

7.2.2 Ensayos de desoxigenación electroquímica del mentol

Se realizaron distintos experimentos de electrólisis del mentol en las condiciones generales que se detallaron en la sección 6.3, variando en cada uno la corriente aplicada

empleando ánodo de CVr y empleando cátodos de distintos materiales (CVr, cobre, bronce plomado, y plata). Los resultados se presentan a continuación.

Tabla 2. Resumen de resultados de electrólisis de mentol

Exp.	Corriente(mA)	Cátodo	Ánodo	Tiempo	Producto obtenido
1	50	CVr	CVr	3 Horas, 14 min	No observado
2	70	CVr	CVr	3 Horas, 20 min	No observado
3	70	CVr	Ag	3 Horas, 14 min	No observado
4	70	CVr	Cu	4 horas y 15 min	No observado
5	70	CVr	Bronce Plomado	4 horas y 15 min	No observado
6*	70	CVr	CVr	4 horas	No observado

*Se utilizó 1,2-dicloroetano como disolvente en lugar de diclorometano y se calentó a 55 ° C

Como se detalla en la tabla 2, a pesar de emplear distintos materiales como cátodo, aplicar distintos valores de corriente e incluso calentar el sistema de reacción, no se obtuvo ningún producto de reacción en los ensayos de electrólisis del mentol. El proceso fue monitoreado con CCF con una mezcla 80:20 de hexano - acetato de etilo, donde el Rf del mentol es de 0.6. Además, es importante mencionar que el primer paso de la reacción, la oxidación anódica del bromuro a bromo se llevó a cabo, ya que se pudo observar una acumulación de Br₂ en la celda, evidenciándose por el característico color pardo de las disoluciones de bromo. Esto supone que la primera y la segunda parte de la reacción se llevaron a cabo (ver figura 10), no así el ataque del oxígeno del mentol al radical catión de la TFF.

El resultado de la reacción se puede evaluar analizando las dos conformaciones de silla del mentol (esto aplica para cualquiera de los dos enantiómeros). En la figura 40 se presenta estructura del mentol, su conformación de silla más estable (29) y su respectiva proyección

de Newman (la proyección Newman se ha dibujado convenientemente a través de C1-C2 y C5-C4).

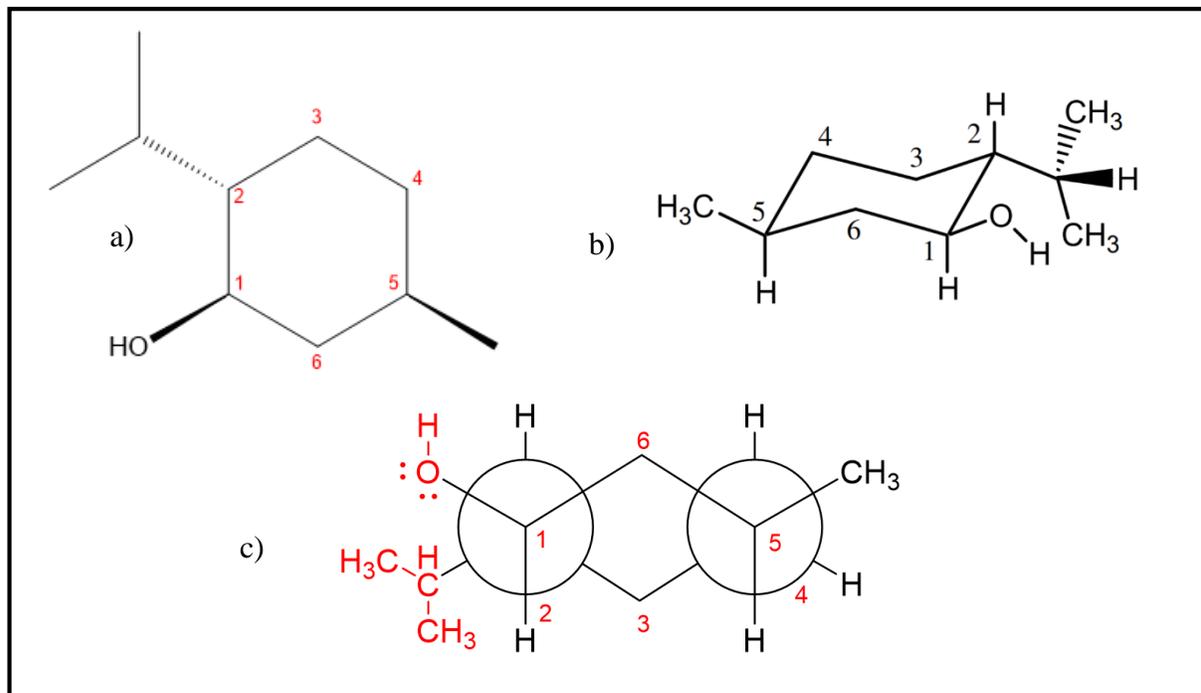


Figura 40. Diferentes representaciones de la estructura del mentol. a) estructura lineal. b) Conformación de silla más estable, todos los sustituyentes del anillo de ciclohexano están en posición ecuatorial. c) Proyección de Newman del mentol, a representada convenientemente a través de los enlaces C1-C2 y C5-C4

La conformación de silla más estable del mentol ubica el grupo isopropilo del carbono dos del anillo de seis en posición ecuatorial, ya que es el grupo más voluminoso del ciclo. Esto obliga a que el grupo hidroxilo y el grupo metilo ubicados en los carbonos uno y cinco del anillo respectivamente, también se ubiquen en posición ecuatorial. La proyección de Newman (figura 40, literal c) evidencia interacciones tipo gauche entre el hidroxilo y el isopropilo que es un impedimento estérico importante.

Tomando en cuenta que el radical catión trifenilfosfonio es una especie muy voluminosa, que posee tres grupos fenilos unidos al átomo de fósforo, el intermediario de tipo $\text{ROP}^+(\text{Ph})_3$ que se propone en la figura 30, tiene muy poca probabilidad de formarse, debido a que, tal y

como se evidencia en la figura 41 las interacciones gauche serían aún más grandes, aumentando la repulsión entre grupos vecinos.

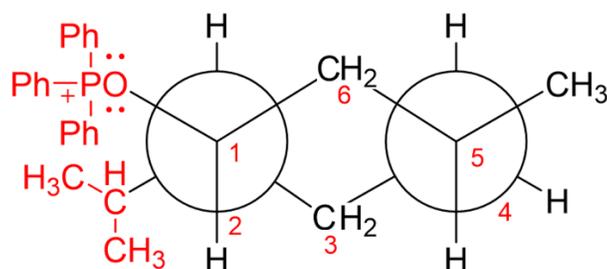


Figura 41. Proyección de Newman de la sal de trifenilfosfonio del mentol, representada convenientemente través de los enlaces C1-C2 y C5-C4.

Por el otro lado, si se analiza la conformación menos estable, donde todos los grupos están en posición axial, si bien se elimina la interacción gauche del grupo hidroxilo del C1 y del isopropilo del C2 del anillo, también se tienen considerables impedimentos estéricos, debido a las interacciones 1,3 diaxiales entre el grupo hidroxilo del C1 y el grupo metilo del C5 (ver figura 42).

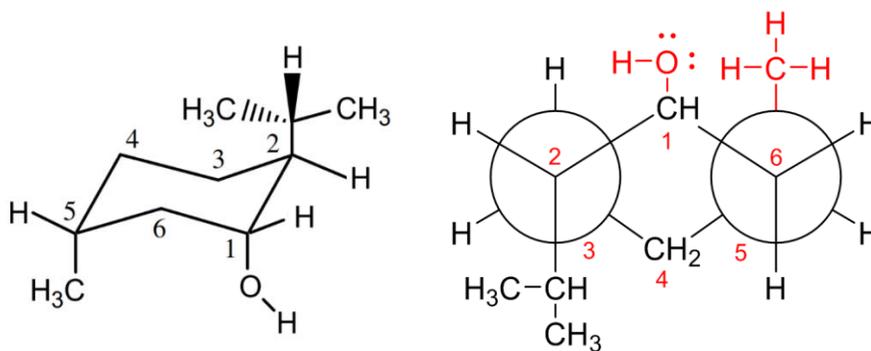


Figura 42. Conformación de silla menos estable, todos los sustituyentes del anillo están en posición axial (izquierda). Proyección de Newman de la conformación menos estable, representada convenientemente través de los enlaces C2-C3 y C6-C5 (derecha).

En resumen, los impedimentos estéricos de un ataque nucleofílico del mentol al radical catión de la TFF, así como la tensión estérica del intermediario esperado (la sal de fosfonio), imposibilitan un ataque nucleofílico del oxígeno al radical catión de la TFF en cantidades estequiométricas; se aclara que la reacción está impedida en proporciones estequiométricas, debido a que tal y como se observó en el estudio analítico, el mentol cataliza la oxidación de

la TFF; sin embargo, esta reacción puede darse en cantidades tan pequeñas que apenas aportan lo suficiente para producir una corriente catalítica. La suposición de que el mentol tendría comportamiento parecido que el colesterol, e incluso que un producto hipotético de bromuro de mentilo tendría comportamiento distinto en el cátodo al de bromuro de colesterilo, no consideró la importancia de los efectos estéricos.

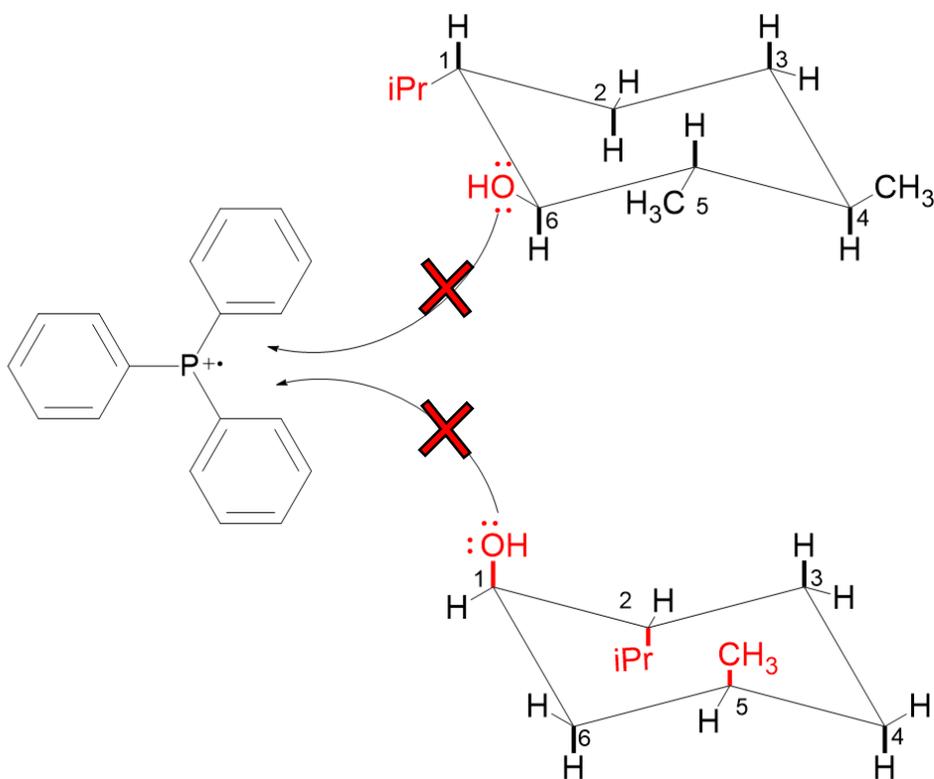


Figura 43. El impedimento estérico de ambas conformaciones de mentol, no permiten un ataque nucleofílico de su oxígeno al catión radical de la TFF.

Ohmori reportó desoxigenaciones con buenos rendimientos de alcoholes lineales primarios y secundarios, con rendimientos moderados, no así para los alcoholes terciarios. No se reportan síntesis por este método de alcanos a partir de alcoholes con este tipo de impedimentos estéricos. En otra investigación (25), se estudió la preparación de sales de trifenilfosfonio de diferentes alcoholes, donde no se obtuvo resultados satisfactorios para alcoholes terciarios. Todo lo anterior indica que el impedimento estérico del oxígeno es un factor que determina si la reacción radicalaria es viable o no. A pesar de que el colesterol es

un alcohol natural de mucho más tamaño que el mentol, el oxígeno alcohólico no tiene impedimentos en el compuesto esterooidal (30), tal y como se observa en la figura 44.

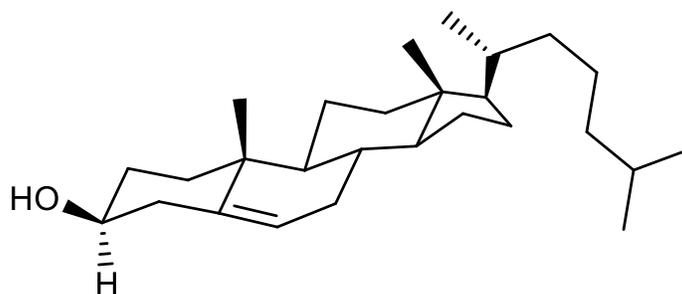


Figura 44. Estructura del colesterol en su conformación más estable de silla. Adaptado de (30) .

7.2.3 Ensayos de desoxigenación electroquímica de la diosgenina

Se siguió el mismo procedimiento y condiciones generales que se detalló en la sección 6.3 para los distintos experimentos de electrólisis de la diosgenina, modificando en cada uno la corriente aplicada empleando ánodo de CVr y empleando cátodo de CVr. Los resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de la electrólisis de la diosgenina

Exp.	Corriente(mA)	Cátodo	Ánodo	Tiempo	Producto Obtenido
1	50	CVr	CVr	5 horas	No observado
2 ^a	70	CVr	CVr	5 horas	Producto "C" no aislado
3 ^a	100	CVr	CVr	4 horas	Producto "C" no aislado
4 ^{bc}	100	CVr	CVr	5 horas	Mezcla compleja de productos no aislados
5 ^{bc}	100	CVr	CVr	2:30 horas	Mezcla compleja de productos no aislados
6 ^{ad}	-	CVr	CVr	6 horas	Producto "C" no aislado

a: El producto de electrólisis se formó con tan bajo rendimiento, que no se pudo aislar; b: se empleó 1,2-dicloroetano como disolvente, en lugar de diclorometano y se calentó a 55°C; c: mezcla compleja de productos que no se pudo aislar; d: se desarrolló una electrólisis a potencial constante, en lugar de corriente constante.

Como se puede observar en la tabla 3, lamentablemente no se pudo aislar ningún producto de electrólisis de la diosgenina. No se encontraron las condiciones adecuadas para producir uno o varios productos con rendimiento suficiente para ser purificados y caracterizados. Si bien, en los experimentos en los que se trabajó a temperatura alta, se consumió más el reactivo, se formaron más productos con Rf muy parecidos, y debido a las cantidades pequeñas con las que se trabajó de reactivo inicial, fue una mezcla muy compleja en la que fue imposible aislar y caracterizar un producto. En el experimento 1, dónde se aplicó una corriente de 50mA, el monitoreo por CCF permitió observar que no se obtuvo ninguna reacción, más que la paulatina conversión de trifenilfosfina en óxido de trifenilfosfina, oxidada por el mediador redox Br_2/Br^- , por lo que se decidió elevar la corriente aplicada. Sin embargo, en los experimentos de electrólisis 2, 3 y 6 el monitoreo por CCF determinó a través de una mancha apenas visible, revelada con $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, la producción de un solo compuesto con el mismo Rf (0.81) en las tres electrólisis, por lo que se supone que es el mismo producto (C) en las tres electrólisis. Esto sugiere que dicho producto no es la sal de fosfonio del oxígeno alcohólico de la diosgenina, ni ningún otro producto de adición o sustitución en el que se incorpore el catión radical trifenilfosfonio a la estructura esteroidea, ya que esto haría que el compuesto fuera cromóforo. Lo anterior, podría sugerir una efectiva desoxigenación de la diosgenina, produciendo la 3-desoxidiosgenina, sin embargo, tampoco se obtuvo durante la electrólisis el intermediario esperado de la reacción (la sal de fosfonio de la diosgenina, ver figura 30.), ya que este es un compuesto cromóforo, por lo que esta opción es muy poco probable. Otra alternativa de producto no cromóforo puede ser la simple adición de bromo al enlace doble del anillo B de la diosgenina (ver figura 45).

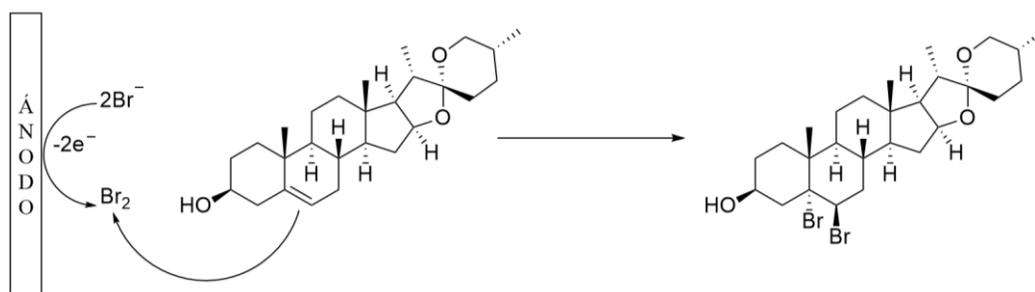


Figura 45. Probable bromación del enlace doble de la diosgenina con el bromo generado electroquímicamente en el ánodo.

En el caso de los ensayos de electrólisis 4 y 5, se formaron más productos, y los rendimientos de éstos fueron más altos según el monitoreo por cromatografía de capa fina, ya que las manchas de los productos fueron mucho más intensas que la de la electrólisis anterior y la mancha correspondiente a la diosgenina desapareció hasta ser poco visible. Sin embargo, en ambas electrólisis se formaron al menos 5 productos, con polaridades muy parecidas, ya que sus manchas se sobreponían en las placas de cromatografía. Esto conformó una mezcla compleja incluyendo la diosgenina y TFF residual, que pese a los múltiples intentos de hacer una separación de al menos uno de los productos no fue posible.

Por último, es importante comentar que la diosgenina, no posee el efecto estérico en los oxígenos que si posee el oxígeno del mentol, lo que confirma que dicho impedimento estérico es importante para que esta reacción se lleve a cabo.

7.2.4 Ensayos de desoxigenación electroquímica del 3-desoxidiosgenina

Se realizaron distintos experimentos de electrólisis de la 3-desoxidiosgenina en las condiciones generales que se detallaron en la sección 6.3, variando en cada uno la corriente aplicada empleando ánodo de CVr y empleando cátodo de CVr. Los resultados se presentan a continuación.

Tabla 4. Resultados de la electrólisis de la 3-desoxidiosgenina

Exp.	Corriente(mA)	Cátodo	Ánodo	Tiempo	Producto Obtenido
1 ^a	50	CVr	CVr	2 hora y 15 minutos	Producto "D" no aislado
2 ^a	70	CVr	CVr	3 horas y 20 minutos	Producto "D" no aislado
3 ^a	100	CVr	CVr	4 horas	Producto "D" no aislado
4 ^{bc}	100	CVr	CVr	5 horas	Mezcla compleja de productos no aislados

a: producto de electrólisis se formó con tan bajo rendimiento, que no se pudo aislar; b: se empleó 1,2-dicloroetano como disolvente, en lugar de diclorometano y se calentó a 55°C; c: mezcla compleja de productos que no se pudo aislar.

Los resultados de electrólisis de la 3-desoxidiosgenina, son muy parecidos a los de obtenidos con el sustrato diosgenina. En las primeras tres electrólisis se formó aparentemente un compuesto (D) con R_f de 0.78, que no se pudo separar porque se formó en muy pequeña proporción, ya que al finalizar la reacción, la mancha correspondiente a la 3-diosgenina tenía la misma intensidad que al finalizar la reacción y la mancha del producto era apenas visible. La mancha correspondiente al producto (D) se reveló con $Ce(SO_4)_2$, ya que no era un compuesto cromóforo. En el experimento 4, donde se elevó la temperatura, se formó una mezcla compleja de 4 productos de polaridad parecida que no se pudieron separar, además de la 3-desoxidiosgenina restante que no se consumió, y la TFF residual.

Lo anterior sugiere que la reactividad de la 3-desoxidiosgenina en este sistema electroquímico puede seguir dos rutas: la propuesta en la sección 7.1 ilustrada en la figura 35 y la adición de bromo al enlace doble del anillo B, de forma análoga a la probable reacción diosgenina (ver figura 45). La primera opción, es poco probable, al menos en los tres primeros experimentos, porque se dio un solo producto no cromóforo, ya que la sal de fosfonio de un compuesto oxigenado debería de ser cromófora tal y como ya se mencionó. Sin embargo, sin la información espectral de los productos de las electrólisis es imposible suponer estructuras completas para estos productos.

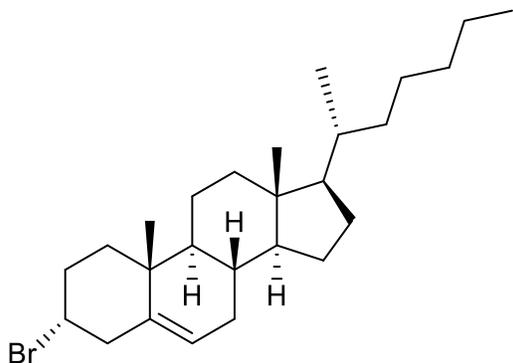
7.3 Identificación de los productos purificados.

Una vez aislados los productos de las electrólisis del colesterol, se tomó su punto de fusión, se realizó espectroscopía de resonancia magnética nuclear y espectroscopía de masas, para poder identificar los resultados.

7.3.1 Bromuro de colesterilo (A)

Para efectos del desarrollo de la interpretación de los datos, se presenta primero la caracterización de la estructura del bromuro de colesterilo y luego se presentará la estructura de la sal de fosfonio del colesterol. Los espectros se encuentran en los anexos.

Aspecto y punto de fusión: Sólido cristalino de color blanco y en forma de polvo, con punto de fusión de 76-82°C



Fórmula: C₂₇H₄₅Br

Peso Molecular: 448.27 g/mol

RMN-¹H: (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.360 (dt, *J* = 5.5, 1.9 Hz, 1H), 3.925 (tt, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 1H), 2.847 – 2.661 (m, 1H), 2.579 (ddd, *J* = 13.5, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 1.036 (s, 3H), 0.911 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.875 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.855 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.672 (s, 3H).

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

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

Interpretación: El espectro de masas (EM), brinda información muy importante: la masa molar del bromuro de colesterilo coincide con relación masa carga del ion molecular (448 m/z), además que encontramos otro pico con intensidad relativa casi idéntica con 450 m/z (25 y 26 de intensidad correspondientemente). Lo anterior es debido al patrón característico de compuestos bromados por la relación isotópica del bromo, con porcentajes de abundancia para los isótopos ⁷⁹Br y ⁸¹Br de 50.5 y 49.5 % respectivamente, que genera un par de picos para el ion molecular del tipo M⁺ y M⁺ + 2 de intensidad parecida (31,32). Con respecto al espectro de RMN-¹H, se toma la integración con respecto a un protón con base al multiplete ubicado en un desplazamiento químico de 3.925 ppm, debido a que si se compara con el espectro del colesterol obtenido de base de datos del AIST (33), se puede observar que las

señales son casi las mismas con pequeñas diferencias, entre las cuales se encuentra el desplazamiento de ese multiplete. En el espectro de referencia del colesterol, se tiene que el protón del carbono 3, que está unido al grupo hidroxilo, tiene un desplazamiento químico de 3.524 ppm, a diferencia que se obtuvo en el del bromuro de colesterilo (3.925 ppm), éste último se encuentra a campo más bajo. Además, dicho protón tiene un desplazamiento químico cercano a los 3.9 ppm en el espectro del bromuro de colesterilo, consultando la misma base de datos. Sin embargo, los valores de desplazamiento corresponden a un protón del tipo -CH-X, donde X puede ser un halógeno u oxígeno (32,34), por lo que, a simple vista, el desplazamiento químico no es un criterio suficiente.

Si se analiza la conformación de silla del anillo A del colesterol y del bromuro de colesterilo se puede observar que debido al mecanismo de la reacción propuesto (S_N2), el hidrógeno pasaría de ser axial en el colesterol, a ser ecuatorial en el bromuro de colesterilo, debido a que en el primero el hidroxilo está en posición ecuatorial y en el segundo el bromo tomaría la posición axial (ver figura 46). Por efectos de la anisotropía magnética, se sabe que en la mayoría de compuestos cíclicos las señales de los protones axiales ocurren a campo más alto que un protón químicamente equivalente en posición ecuatorial, lo que coincide con los resultados obtenidos (32,34). Esto explica por qué el protón del bromuro se encuentra a un desplazamiento mayor, pese a esperar lo contrario debido a que el oxígeno desprotege más por su mayor electronegatividad.

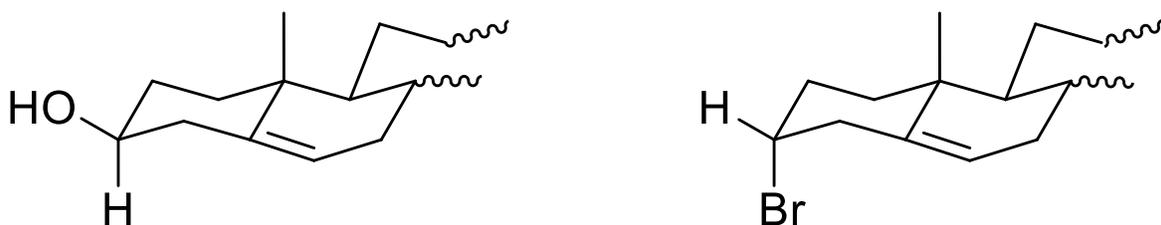


Figura 46. Representación de la conformación de silla de los anillo A y B del colesterol (izquierda) y del bromuro de colesterilo (derecha).

Lo anterior permite un análisis de la multiplicidad producto del acoplamiento de ambos tipos de protones. Los anillos de seis miembros tienen protones que magnéticamente no son

equivalentes, debido a que unos se encuentran en posición axial y otros en posición ecuatorial. Esta situación genera distintas constantes de acoplamiento entre dos protones axiales (J_{aa}), entre dos protones ecuatoriales (J_{ee}), y entre uno axial y uno ecuatorial (J_{ae}) y viceversa (J_{ea}) (34). Además, si se analiza con detalle la señal del multiplete se puede observar que es un triplete tripleteado con dos constantes de acoplamiento de 12.2 y de 4.5 Hz correspondientemente. Se sabe que las constantes de acoplamiento de protones vecinos en anillo de tipo ciclohexano, tiene rangos de la constante de acoplamiento (J) la siguiente manera (32,34):

Tabla 5. Constantes de acoplamiento para protones vecinos magnéticamente distintos en un anillo de seis miembros.

Tipo de interacción de protones	Denominación de la Constante	Rango de Variación de la Constante. (Hz)
axial -axial	J_{aa}	10 - 12.5
ecuatorial-ecuatorial	J_{ee}	3.5 - 4.5
axial-ecuatorial	J_{ae} o J_{ea}	2.7

Datos tomados de (34)

De la tabla anterior se observa con los valores de acoplamiento no coinciden con los esperados para un protón con constantes de acoplamiento J_{ae} y J_{ee} , ya que hay una constante demasiado alta (12.2 Hz). Esto se podría explicar con una conformación de bote del anillo, para evitar las interacciones 1,3-diaxiales entre el bromo y el hidrógeno del carbono 1, y las repulsiones electrónicas del bromo con el doble enlace C5-C6 del anillo B. Esta conformación momentánea, ubicaría al hidrógeno en el ángulo adecuado para establecer interacciones “axial- axial” con los protones de carbonos vecinos y explicaría la constante de 12.4 Hz.

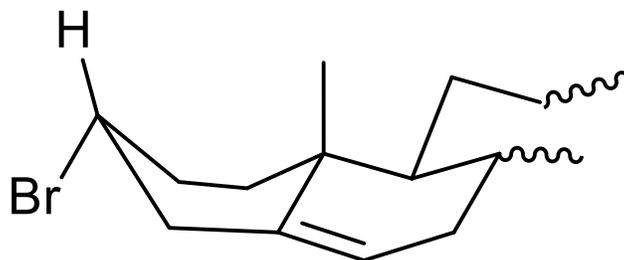
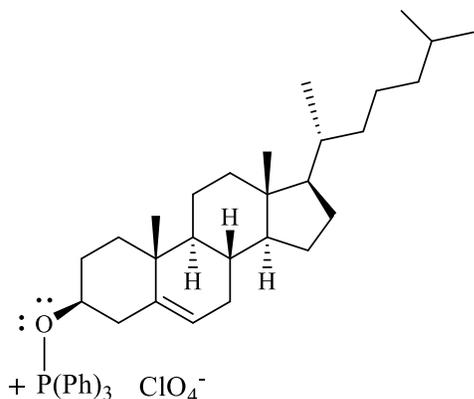


Figura 47. Conformación de bote del anillo A del bromuro de colesterilo.

Por último, el espectro de RMN-¹³C arroja datos importantes: además de ilustrar la presencia de los 27 carbonos de la estructura base, sus desplazamientos químicos confirman la presencia de bromuro de colesterilo ya que los dos carbonos que se encuentran a campo más bajo (141.56 y 122.34 ppm) se encuentran a desplazamientos químicos característicos de carbonos sp², se puede asegurar que el que tiene un desplazamiento químico mayor es el átomo de C5, ya que esta trisustituido lo que hace que se encuentra más desprotegido que el que es disustituido. La permanencia de estos dos carbonos sp², después de una reacción donde se generaba Br₂ in situ, quiere decir que la velocidad en la que el bromo reaccionaba con la TFF era mayor a la que se formaba, evitando una reacción de adición al enlace doble. Por otro lado, la señal con un desplazamiento químico de 56.69 ppm. se relaciona con el carbono 3, unido al Br. Tablas de desplazamiento químico asignan valores de 30 a 60Hz y de 40 80 Hz para carbonos sp³ enlazados a bromo y oxígeno respectivamente (32); y el espectro de RMN-¹³C del colesterol consultado en la base datos antes mencionada (33), le asigna a ese carbono un desplazamiento químico de 71.81 Hz. Todo lo anterior permite afirmar que el producto formado fue bromuro de colesterilo.

7.3.1 Sal de fosfonio del colesterol (B)

Aspecto y punto de fusión: Sólido cristalino de color blanco y en forma de polvo, con punto de fusión de 168-170 °C.



Fórmula: C₄₅H₆₀ClOP

Peso Molecular: 746.39 g/mol

RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.86 – 7.77 (m, 7H), 7.55 – 7.39 (m, 8H), 5.29 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.23 (tt, *J* = 11.4, 6.3 Hz, 3.2 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 4H), 0.66 (s, 3H).

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

Interpretación: El espectro de RMN-¹H, plantea las mismas señales que en el bromuro, por debajo de los 6 ppm. Las nuevas señales corresponden a desplazamientos característicos de protones ubicados en carbonos aromáticos (32) y la integración de las señales corresponden a los 5 protones de cada uno de los tres anillos de fenilo, haciendo un total de 15. Lo anterior confirma la estructura planteada de la sal de fosfonio.

Por otro lado, en el espectro de RMN-¹³C, se observan un total de 36 señales, lo que indica que aparte de las señales correspondientes a los 27 carbonos de la estructura base, podemos encontrar 9 más. En un principio podríamos esperar tan sólo 4 señales más, en lugar de 15 sugiriendo que los anillos son totalmente equivalentes entre sí. Sin embargo, debido a las señales restantes podemos pensar que solamente dos de los tres anillos son equivalentes entre sí, formando al menos 8 tipos de señales distintas (2 señales por cada tipo de carbono ipso, orto, meta y para).

Se puede identificar la señal correspondiente al carbono 3 del anillo A, considerando que está enlazado al oxígeno que a su vez se encuentra enlazado al átomo de fósforo cargado positivamente, provocando un efecto inductivo considerable que hace que dicho carbono esté más desprotegido y la señal se desplace a campo más bajo con un desplazamiento químico cercano a los 76 ppm. Una vez identificada la señal, se puede observar que está presente como un doblete, y si se considera que el carbono se encuentra a dos enlaces del fósforo, se puede esperar un acoplamiento característico cercano a los 6.0 Hz (32,34).

8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La desoxigenación electroquímica propuesta por Ohmori y sus colaboradores (23–25), se basa en la reactividad de las especies “activadas” de fósforo trivalente, en su forma de radical catión con alcoholes primarios y secundarios. Esta reactividad está limitada por la estructura del sustrato, debido al volumen grande del catión radical. En la presente investigación se estudió la reactividad de la trifenilfosfina como especie trivalente de fósforo, convertida electroquímica en el radical catión trifenilfosfonio transformado a través del sistema Br_2/Br^- como mediador redox, aplicando dicho sistema a cuatro productos naturales oxigenados: colesterol, mentol, diosgenina y 3-desoxidiosgenina, con el objetivo de obtener los compuestos desoxigenados de cada uno de los compuestos.

Los resultados mostraron que en las condiciones de los experimentos realizados se obtuvo el bromuro de colesterilo como producto principal de la electrólisis del colesterol, en una reacción que tiene como intermediario la sal de fosfonio del alcohol. La información espectral del compuesto determinó inequívocamente la obtención del bromuro de colesterilo, obtenido por una reacción de sustitución nucleofílica, presumiblemente del tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ del oxígeno de la sal de fosfonio del colesterol (figura 39), ya que el oxígeno es un mejor grupo saliente en su forma de sal, que en su forma alcohólica. Esta sustitución, imposibilita la reducción completa del C3 del anillo, ya que el bromuro formado no se reduce en los distintos materiales que se emplearon como cátodos en esta investigación. Otra razón de formación del bromuro, en lugar del alcano, puede ser que la sal de trifenilfosfonio del colesterol, no tiene el suficiente tiempo para desplazarse desde el ánodo hacia el cátodo, ya que reacciona con el bromuro del medio muy rápido. Una alternativa que puede estudiarse para lograr la reducción completa del colesterol es emplear otro sistema diferente al Br_2/Br^- como mediador redox, en el que ninguno de los dos sea un nucleófilo fuerte, o que sea un nucleófilo menos fuerte que el Br^- . Es importante recordar que el ion bromuro es un nucleófilo fuerte debido a su radio iónico y su gran polarizabilidad, por lo que es reactivo frente a sustratos que tienen buenos grupos salientes como es el caso de la sal de trifenilfosfonio del colesterol. Una alternativa puede ser el empleo de sales de triarilamonio, halogenadas en posición “para”;

éstas son mediadores frecuentes para las oxidaciones anódicas, y particularmente aplicables a esta reacción debido a su potencial de reducción estándar (por debajo de las + 1.0 V).

Con respecto a los ensayos de desoxigenación del mentol, se demostró que el efecto estérico del sustrato oxigenado, así como las repulsiones electrónicas de un eventual producto son tan importantes que determinan la reacción. A pesar de los distintos ensayos realizados, en los que se utilizaron distintas condiciones y distintos materiales como cátodo, no se obtuvo ningún resultado. Un análisis de las dos conformaciones de silla del mentol, evidencia que el oxígeno se encuentra demasiado impedido para atacar a un electrófilo tan voluminoso como es el catión radical trifenilfosfonio. En todo caso, esta investigación trató de encontrar condiciones suficientes para mejorar los resultados de Ohmori con alcoholes terciarios, pero lamentablemente no fue posible. Una alternativa a esta situación es, la utilización de compuestos menos voluminosos de fósforo trivalente, que tengan un menor efecto estérico que la trifenilfosfina. Sin embargo, estos serían más difíciles de manejar debido a su estado líquido (trimetilfosfina $p.e.:38^{\circ}\text{C}$; trietilfosfina $p.e. :127^{\circ}\text{C}$). Otra opción viable que se puede estudiar es la reactividad de aminas terciarias, en un sistema similar ya que tanto el nitrógeno como el fósforo se encuentran en el grupo 15 de la tabla periódica y pueden presentar una química parecida en determinadas condiciones.

Por último, en el caso de la diosgenina y la 3-desoxidiosgenina, los resultados fueron similares entre sí: si bien, a temperatura ambiente se formó un solo producto en cada electrólisis, el rendimiento de éstos no fue cuantitativo. Además, al elevar la temperatura a 55°C , las reacciones no fueron selectivas, esto podría deberse a los múltiples productos posibles al romperse el anillo cetálico de estos compuestos. A pesar que, para los objetivos de la presente investigación, los resultados no fueron satisfactorios, las reacciones de éstos esteroides tienen una perspectiva muy importante, debido a su uso como precursores naturales en la síntesis de hormonas y otros fármacos. Estudiar con más detalle la reactividad de estas sustancias con compuestos trivalentes de fósforo o con algunas de las opciones previamente mencionadas, se podrían obtener otros resultados importantes.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

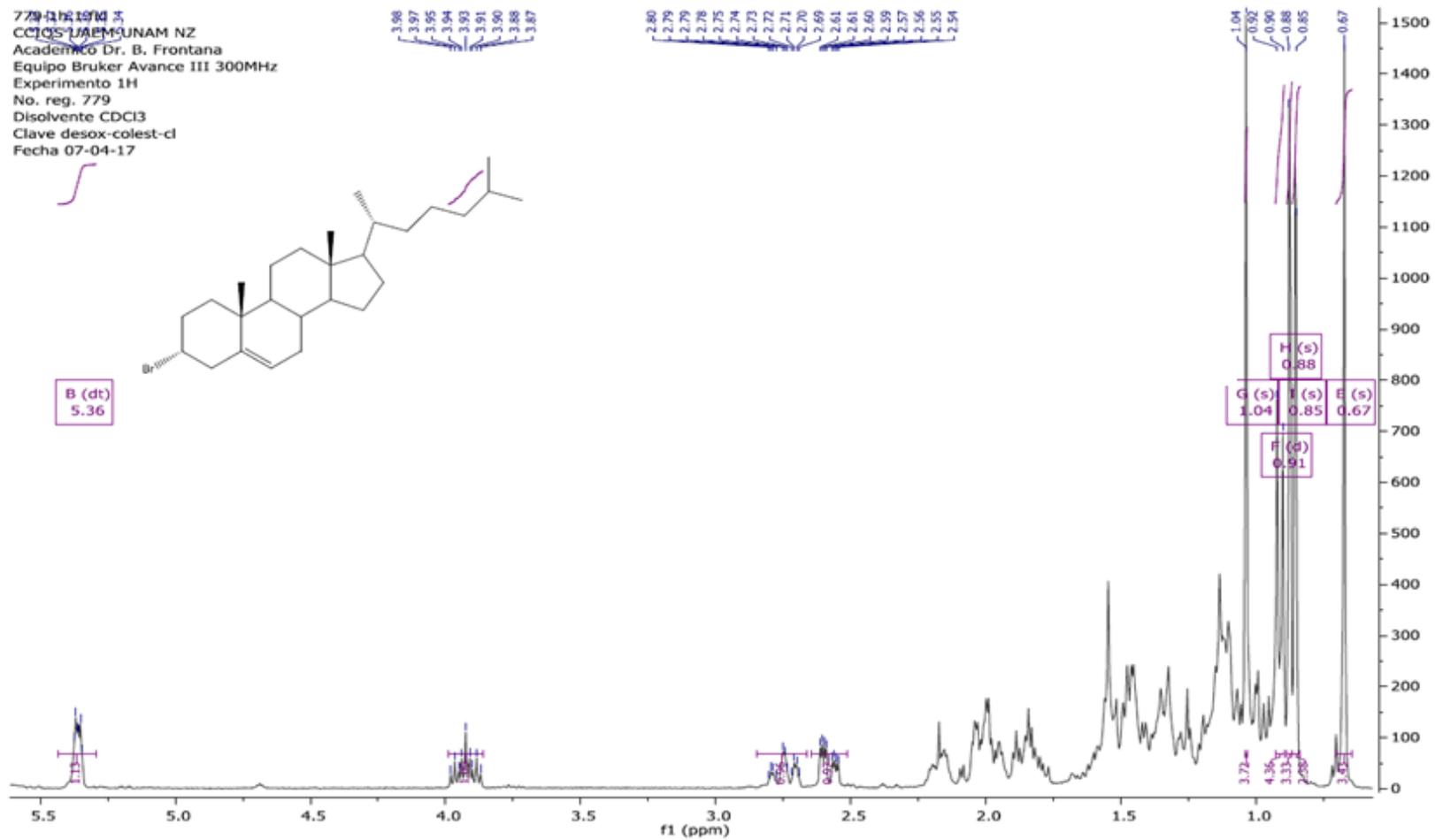
1. Sanchez Botanero, P.; *Química Electroanalítica. Fundamentos y Aplicaciones*. Editorial Síntesis: España; 2003.
2. Skoog, DA.; Holler, FJ.; Crouch, SR. *Principles of instrumental analysis*. Sexta Edición.; Belmont, CA: Thomson Brooks/Cole; 2007.
3. Elgrishi, N.; Rountree, KJ.; McCarthy, BD.; Rountree, ES.; Eisenhart, TT.; Dempsey, JL. *A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry*. Journal of Chemical Education. 2018; 95(2):197–206.
4. Scholz, F.; Bond, AM. *Electroanalytical methods: guide to experiments and applications*. Segunda Revisión. Heidelberg; New York: Springer; 2010.
5. Frontana-Uribe, BA. *Síntesis orgánica electrolizando moléculas*. Química Central. 2010; 3(2): 33-42.
6. Anastas, PT.; Bartlett, LB.; Kirchhoff, MM.; Williamson, TC. *The role of catalysis in the design, development, and implementation of green chemistry*. Catalysis Today. 2000; 55(1–2):11–22.
7. Frontana-Uribe, BA.; Little, RD.; Ibanez, JG.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. *Organic electrosynthesis: a promising green methodology in organic chemistry*. Green Chemistry. 2010;12(12):2099 - 2119.
8. Schäfer HJ. *Contributions of organic electrosynthesis to green chemistry*. Comptes Rendus Chimie. 2011;14(7–8):745–65.
9. Bard AJ, Inzelt G, Scholz F. *Electrochemical Dictionary*. Primera edición. Springer. 2008.
10. Francke R, Little RD. *Redox catalysis in organic electrosynthesis: basic principles and recent developments*. Chemical Society Reviews. 2014;43(8):2492.
11. Marines Navarrete, OA. *Desoxigenación Electroquímica de Alcoholes de productos naturales utilizando compuestos trivalentes de fósforo*. Tesis de Maestría. CCIQS UNAM-UAEM. Universidad Autónoma de México. 2017.
12. Hammerich, O.; Speiser, B. *Organic Electrochemistry*, Quinta edición. CRC Press; 2015.
13. G. Ibanez, J.; Frontana-Uribe, BA.; Vasquez-Medrano, R.; *Paired Electrochemical Processes: Overview, Systematization, Selection Criteria, Design Strategies, and Projection*. Journal of the Mexican Chemical Society. 2017;60(4).

14. Alberto Marco, J. *Química de los productos naturales. Fundamentos del metabolismo secundarios.*: Editorial Síntesis. España. 2006.
15. Marker, RE.; Lopez, J. *Steroidal Sapogenins. No. 164. Nologenin and its Degradation.* Journal of the American Chemical Society. 1947;69(10):2386–8.
16. Olivares, FL. *Syntex, una historia mexicana y su divulgación en el bachillerato.* Educación Química. 2001;12(3) 175-178.
17. Niramontes Cárdenas, LE. *La industria de esteroides en México y un descubrimiento que cambiaría el mundo.* Ingenierías. 2002;(17):20-24.
18. Barton, DHR.; McCombie SW. *A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohols.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1975(1): 1574-1585
19. Barton, DHR.; Hartwig, W.; Motherwell, RSH.; Motherwell, WB.; Stange, A. *Radical deoxygenation of tertiary alcohols.* Tetrahedron letters. 1982 29(19): 2019-2022.
20. Barton, DHR.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, SZ. *On the mechanism of the deoxygenation of secondary alcohols by the reduction of their methyl xanthates by tin hydrides.* Tetrahedron. 1986. 42(8): 2329-2338.
21. Yasuda, M.; Onishi, Y.; Ueba, M.; Miyai, T.; Baba, A. *Direct Reduction of Alcohols: Highly Chemoselective Reducing System for Secondary or Tertiary Alcohols Using Chlorodiphenylsilane with a Catalytic Amount of Indium Trichloride.* The Journal of Organic Chemistry. 2001;66(23):7741–7744.
22. Nimmagadda, RD.; McRae, C. *A novel reduction reaction for the conversion of aldehydes, ketones and primary, secondary and tertiary alcohols into their corresponding alkanes.* Tetrahedron Letters. 2006;47:5755–5758.
23. Maeda H, Maki, T.; Eguchi, K.; Koidi, T.; Ohmori H. *One-Step Deoxygenation of Alcohols into Alkanes by a 'Double Electrolysis' in the Presence of a Phosphine:* Tetrahedron Letters. 1994; 35(24):4129-4132
24. Ohmori, H.; Nakai, S.; Masui, M. *Anodic oxidation of organophosphorus compounds. Part I. Anodic alkylamination of triphenylphosphine.* Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 1978;(11):1333-1335.
25. Maeda H, Ohmori H. *Electrochemistry of Phosphorus and Sulfur Compounds: A Unique Tool for Organic Synthesis.* Accounts of Chemical Research. 1999;32(1):72–80.
26. Vasquez, RE.; Imai, H. *Voltammetric studies on the adsorption and electrode reaction of dopamine at electrochemically pretreated glassy carbon electrodes.* Bioelectrochemistry and Bioenergetics. 1985;14: 389–403.

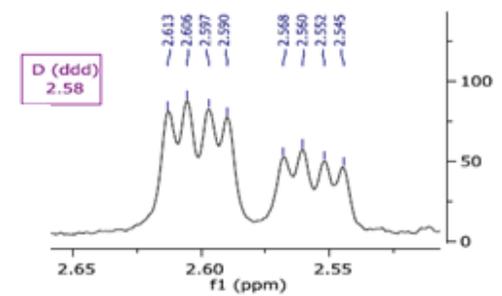
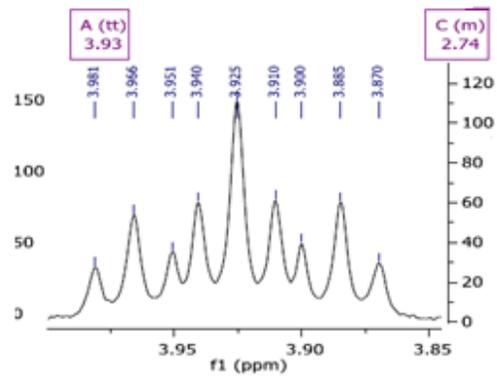
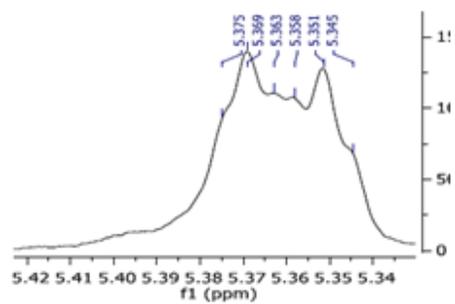
27. Deshayé, H.; Jean-Pierre, P. *Reduction of Alkyl Esters to Alkanes by Sodium in Hexamethylphosphoric Triamide. A New Method for the Deoxygenation of Alcohols.* J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1978; 0: 567-568.
28. Lau, CK.; Dufresne, C.; Bélanger, PC.; Piétre, S.; Scheigetz J. *Reductive Deoxygenation of Aryl Aldehydes and Ketones and Benzylic, Allylic, and Tertiary Alcohols by $ZnI_2-NaCNBH_3$* , J. Org. Chem. 1986; 51: 3083-3043.
29. Härtner, J.; Reinscheid, UM. *Conformational analysis of menthol diastereomers by NMR and DFT computation.* Journal of Molecular Structure. 2008; 872:145–149.
30. Addona, GH.; Sandermann, H.; Kloczewiak, MA.; Miller, KW. *Low chemical specificity of the nicotinic acetylcholine receptor sterol activation site.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA). 2003;1609(2):177–182.
31. Watson, JT.; Sparkman, OD. *Introduction to Mass Spectrometry: instrumentation, applications and strategies for data interpretation.* Cuarta edición. John Wiley & Sons. Chichester, UK. 2008.
32. Yadav, LDS. *Organic Spectroscopy.* Primera Edición. Springer Science-Business Media Dordrecht. 2005.
33. *Spectral Database for Organic Compounds SDBS.* Japón. AIST. Disponible en: http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre_index.cgi
34. Ionin, BI.; Ershov, BA. *NMR Spectroscopy in Organic Chemistry.* Plenum Press. 1970.

10. ANEXOS

10.1 Espectro de RMN ^1H del bromuro de colesterilo

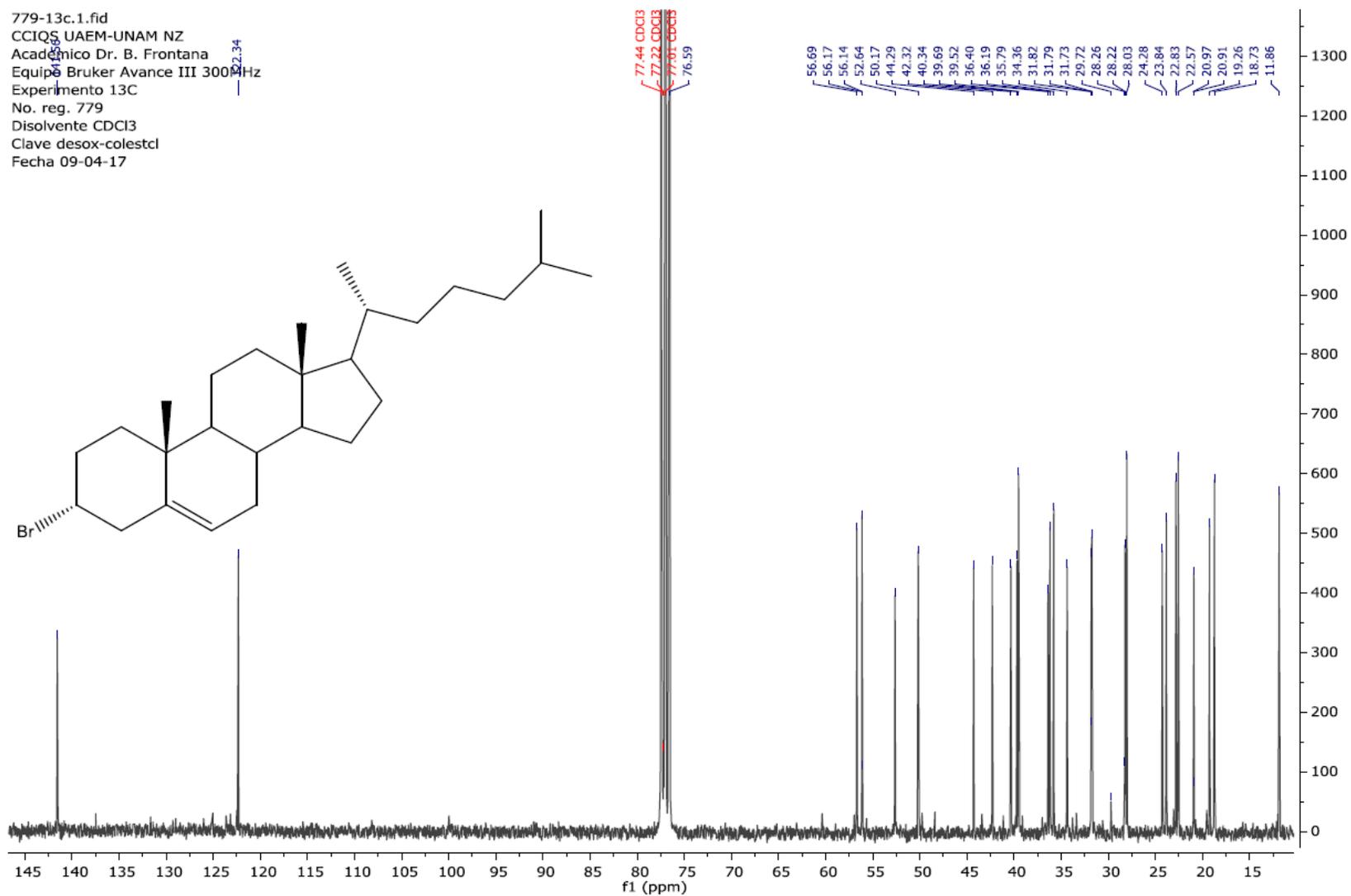


10.2 Espectro de RMN ^1H bromuro de colesterol (ampliación)



10.3 Espectro DE RMN ^{13}C bromuro de colesterilo

779-13c.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Académico Dr. B. Frontana
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 13C
No. reg. 779
Disolvente CDCl_3
Clave desox-colestcl
Fecha 09-04-17



10.4 Espectro de masas bromuro de colesterolo



Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM

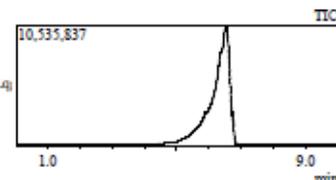
Laboratorio de Espectrometría de Masas
Shimadzu, GCMS-QP2010 Plus



Información del Análisis

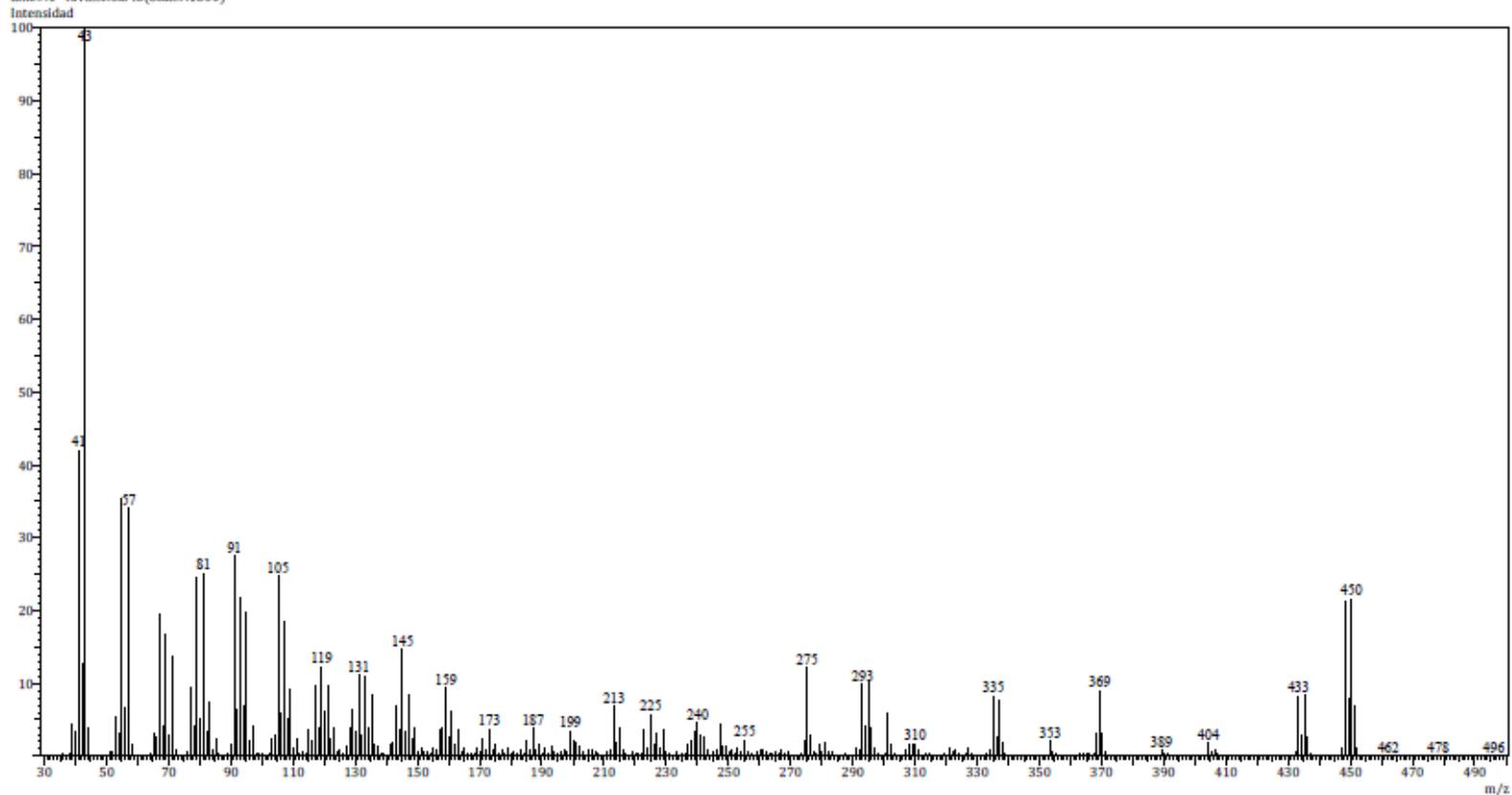
Fecha: 4/28/2017 1:31:45 PM
Número de registro: 2519
Nombre de la muestra: Desox-Colest-C1'
Tipo de muestra: Sólido
Descripción de la muestra: C₂₇H₄₅Br, PM 449 g/mol, P.F. 76-82°C
Modo de inyección: DI
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Bernardo Frontana
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Dr. Bernardo Frontana\Osmar A. Marín\2519_LTC.q
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qgm
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\28042017-1.qgt
Analizado por: M. en C. Lizbeth Trilana Cruz

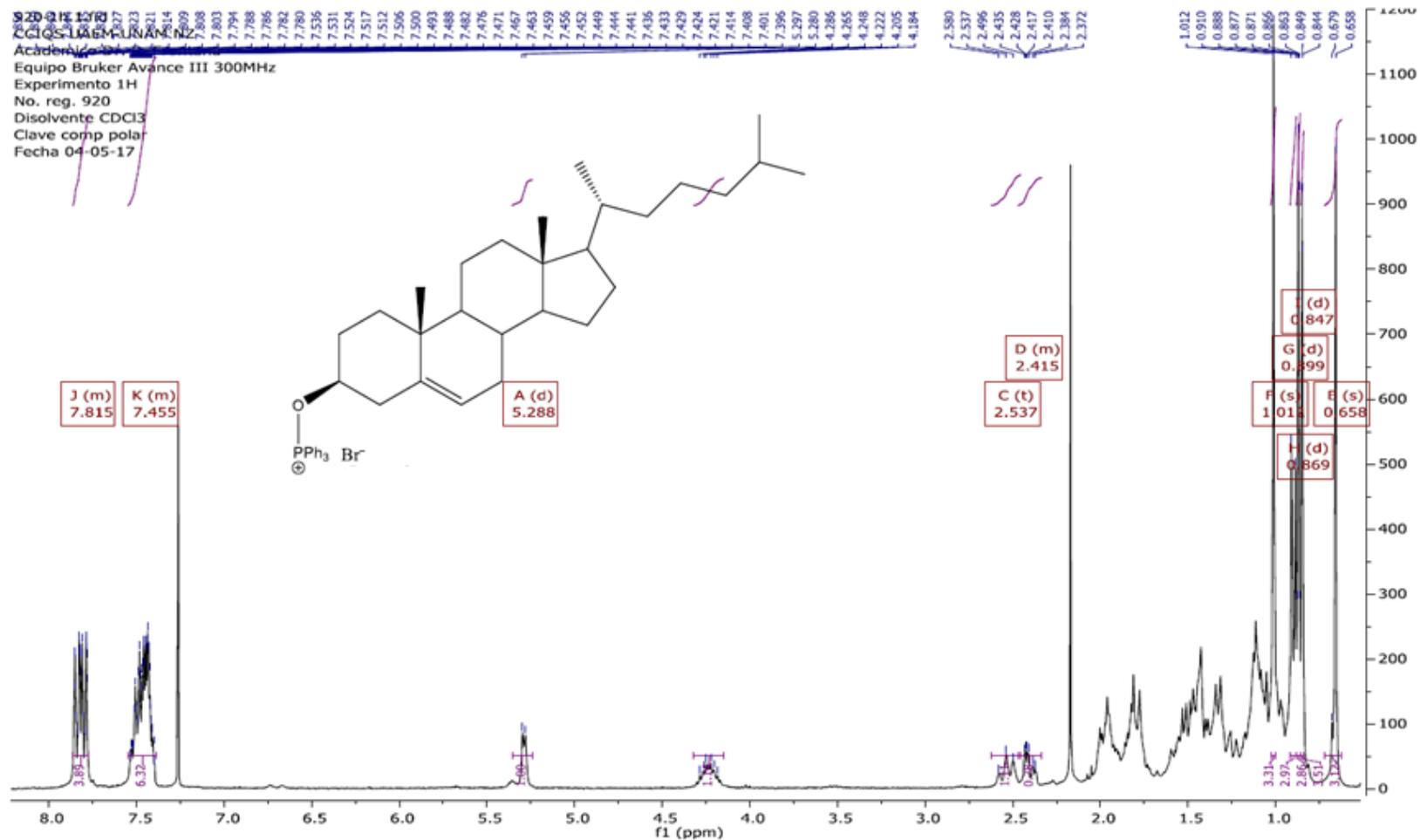


Espectro

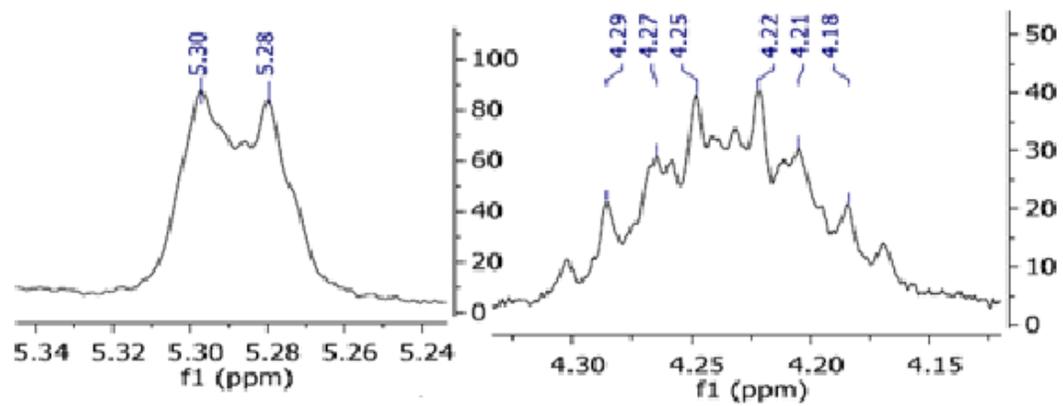
Line#1 RTime:6.545(Scan#:1300)



10.5 Espectro de RMN ¹H de la sal de fosonio de colesterol



10.6 Espectro de RMN ^1H de la sal de fosfonio de colesterol (ampliación)



10.7 Espectro de RMN ^{13}C de la sal de fosfonio de colesterol

