



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA
MÁSTER UNIVERSITARIO EN QUÍMICA Y DESARROLLO
SOSTENIBLE

**DISEÑOS DE PROCESOS *ONE-POT* TÁNDEM
COMBINANDO LA OXIDACIÓN DE ALCOHOLES
PRIMARIOS CATALIZADA POR COMPUESTOS DE
Cu(II) CON LA ADICIÓN DE REACTIVOS RLi/LiPR₂ EN
MEDIOS ACUOSOS/EUTÉCTICOS Y AL AIRE**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Marcos López Aguilar

Oviedo, julio, 2022

ÍNDICE

1.-	ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	6
2.-	INTRODUCCIÓN.....	7
2.1.-	Química Verde, una perspectiva histórica.....	7
2.1.1.-	Disolventes alternativos.....	9
2.1.2.-	Metodologías <i>one-pot</i> <i>tándem</i>	13
2.1.3.-	Antecedentes de metodologías <i>one-pot</i> <i>tándem</i> híbridas.....	15
2.2.-	Oxidación catalítica de alcoholes primarios.....	18
2.2.1.-	Sistema CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA.....	19
3.-	OBJETIVOS.....	25
4.-	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	27
4.1.-	Oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos catalizada por el sistema CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles.	27
4.2.-	Diseño de un proceso <i>one-pot</i> <i>tándem</i> híbrido que combina la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, catalizada por el sistema CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos.....	31
4.3.-	Optimización del proceso <i>one-pot</i> <i>tándem</i> híbrido que combina la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, catalizada por el sistema CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos.....	34

4.3.1.-	Tiempo de reacción y empleo de atmósfera de O ₂	35
4.3.2.-	Escalado y seguimiento de la reacción.	38
4.3.3.-	Parametrización del número de equivalentes de RLi a añadir en el segundo paso de reacción.	39
4.4.-	Empleo del proceso <i>one-pot</i> tandem híbrido en condiciones óptimas para sintetizar diferentes alcoholes secundarios.	42
5.-	PARTE EXPERIMENTAL.....	50
5.1.-	Condiciones generales de reacción.	50
5.2.-	Técnicas empleadas en el seguimiento de las reacciones.	50
5.3.-	Técnicas empleadas en la caracterización de los compuestos.....	51
5.4.-	Procedimiento experimental.....	51
5.4.1.-	Preparación de los <i>DESS</i>	51
5.4.2.-	Estudio de la viabilidad de la oxidación de alcohol bencílico (4) a benzaldehído (5) empleando el sistema catalítico CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles.	52
5.4.3.-	Estudio de la viabilidad de combinar la oxidación de alcohol bencílico (4) a benzaldehído (5), catalizada por el sistema catalítico CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos (RLi).	53
5.4.4.-	Optimización del proceso <i>one-pot</i> tandem híbrido que combina la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, catalizada por el sistema CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos.....	56

5.4.5.- Empleo del proceso <i>one-pot</i> tándem híbrido en condiciones óptimas para sintetizar diferentes alcoholes secundarios.....	58
6.- CONCLUSIONES.....	62
7.- BIBLIOGRAFÍA.....	63
8.- ANEXOS.....	68
8.1.- Empleo de patrón interno para estudiar las pérdidas de masa observadas en la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos catalizada por el sistema CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles.	68
8.2.- Espectros de ¹ H-RMN de las especies sintetizadas en el diseño del proceso <i>one-pot</i> tándem híbrido que combina la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, catalizada por el sistema CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos (RLi).....	72
8.2.1.- Síntesis de 1-fenilpentanol (6a).....	72
8.2.2.- Síntesis de benzhidrol (6b).....	75
8.3.- Espectros de ¹ H-RMN empleados en la optimización del proceso <i>one-pot</i> tándem híbrido que combina la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, catalizada por el sistema CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos.....	78
8.3.1.- Espectros de ¹ H-RMN de patrones comerciales de alcohol bencílico (4) y benzaldehído (5).....	78
8.3.2.- Espectro de ¹ H-RMN del benzaldehído (5) obtenido por oxidación de 5 mmol de alcohol bencílico (4) empleando el sistema catalítico CuCl ₂ /TEMPO/TMEDA.	79

8.3.3.- Espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción resultantes de la adición de distinto número de equivalentes de n-BuLi a benzaldehído (**5**)..... 80

8.4.- Espectros de RMN empleados en la síntesis de diferentes alcoholes secundarios utilizando el proceso *one-pot* tándem híbrido en las condiciones óptimas de reacción.....82

8.4.1.- Patrones comerciales de los alcoholes secundarios **6b-c** objetivo.82

8.4.2.- Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los productos **6a-c** obtenidos en las condiciones óptimas de reacción..... 84

8.4.3.- Espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción resultantes de añadir 2 eq de RLi para sintetizar los productos **6a-c** en las condiciones óptimas de reacción..... 87

8.4.4.- Espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del alcohol bencílico (**4**) extraído del crudo de reacción de **6c**..... 90

8.4.5.- Espectro ^1H -RMN resultante de la adición de PhLi a 3 mmol de benzaldehído (**5**) comercial..... 91

8.4.6.- Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los subproductos de reacción **7a-b** aislados..... 92

1.- ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AEH	Aceptor de Enlaces de Hidrógeno
ATA	ω -Transaminasas
atm	Atmósfera
AZADO	2-azaadamantano <i>N</i> -oxidanilo
ChCl	Cloruro de colina
CPME	Ciclopentilmetil éter
conv.	Conversión
<i>d</i>	Doblete (señal de RMN)
<i>dt</i>	Doblete de tripletes (señal RMN)
DEH	Dador de Enlaces de Hidrógeno
DESs	Líquidos Eutécticos Profundos
dte	Disolvente
eq.	Equivalente(s)
FID	Detector de Ionización de Llama
GC	Cromatografía de Gases
Gly	Glicerol
<i>J</i>	Constante de acoplamiento (RMN)
KREDs	cetoreductasas
LED	Diodo emisor de luz (<i>Light Emitting Diode</i>)
<i>m</i>	Multiplete (señal de RMN)
NMI	<i>N</i> -Metilimidazol
P_{eb}	Punto de ebullición
P_{fus}	Punto de fusión
PI	Patrón Interno
<i>q</i>	Cuatriplete (señal de RMN)
rend.	Rendimiento
RLi	Compuesto organolítico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r.t.	Temperatura ambiente (<i>Room Temperature</i>)
<i>s</i>	Singulete (señal de RMN)
<i>t</i>	Triplete (señal de RMN)
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina
VOCs	Compuestos Orgánicos Volátiles
δ	Desplazamiento químico (RMN)
ρ	Densidad

2.- INTRODUCCIÓN

2.1.- Química Verde, una perspectiva histórica.

Históricamente, la Química ha sido una ciencia central cuyos avances han permitido el crecimiento de muchos otros campos. Por ejemplo, el conocimiento de las propiedades de la materia junto con el amplio desarrollo de metodologías sintéticas ha provisto a la sociedad de fuentes de energía, materiales poliméricos y plásticos, materiales inteligentes, semiconductores, pantallas *LED*, agentes bactericidas, fertilizantes, fármacos, vacunas, sensores para diagnóstico y una amplia variedad de materiales y compuestos químicos. Por lo tanto, es objetivo considerar que, durante los dos últimos siglos, la Química ha contribuido en gran medida a incrementar el nivel de bienestar, la riqueza y la salud de la humanidad. Sin embargo, este desarrollo científico y tecnológico también ha conllevado aspectos negativos. Así, la acción del ser humano sobre el medio ambiente se ha acelerado en los últimos 200 años, dando lugar al calentamiento global, la disminución de la capa de ozono, el paulatino consumo de los depósitos de materias primas y el cambio de diversos ecosistemas naturales. En la actualidad, la presión ejercida sobre el planeta se ha vuelto más crítica a causa del aumento de la población y, por extensión, al crecimiento del consumo energético, de la actividad industrial y de la generación de residuos. Por todo esto, es evidente que es necesario realizar cambios si se quieren evitar grandes emergencias climáticas en el futuro.^{1,2}

A este respecto y siendo la Química uno de los motores que impulsan nuestro nivel de bienestar, los químicos debemos asumir que se requiere un cambio de paradigma en los sistemas de producción actual, que nos lleve desde los tradicionales sistemas de producción lineal (extraer, producir, consumir, tirar) hasta modelos de producción basados en los conceptos que promueve la economía circular (extraer, producir, consumir,

reutilizar, reciclar).³ No son pocos los que piensan que precisamente la Química es uno de los pilares fundamentales sobre los que vertebrar el cambio del sistema productivo, ya que posee herramientas para desarrollar fuentes de energía sostenibles y procesos de reciclaje eficientes, además de disponer de técnicas analíticas que pueden permitir monitorizar la situación del planeta.² En este sentido, y desde un punto de vista químico, es necesario modificar los protocolos sintéticos tradicionales llevados a cabo tanto a escala de laboratorio como a nivel industrial, de forma que se limite el uso de sustancias peligrosas o se reduzcan las materias primas empleadas. Al rebufo de esta filosofía nace la denominada *Química Verde* o *Química Sostenible*.

El concepto de Química Verde surge a principios de la década de 1990 y se basa en diseñar procesos y productos químicos que reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas. La Química Verde se fundamenta en 12 principios teóricos básicos, cuya aplicación práctica supone alcanzar una metodología de trabajo (procesos, productos, etc.) más sostenible.⁴ Estos principios son: *i*) prevención de residuos; *ii*) economía atómica;⁵ *iii*) metodologías sintéticas menos peligrosas; *iv*) diseño de productos más seguros; *v*) empleo de disolventes⁶ y reactivos auxiliares más seguros; *vi*) eficiencia energética;⁷ *vii*) uso de materias primas renovables; *viii*) reducir procesos de derivatización; *ix*) catálisis;⁸ *x*) diseño de productos degradables; *xi*) diseño de técnicas analíticas que permitan una monitorización en tiempo real; y *xii*) prevención de accidentes. No existe en la actualidad un protocolo sintético que cumpla con los 12 principios anteriormente mencionados (es decir, una reacción química ideal). Se buscan, sin embargo, nuevos procedimientos sintéticos que se alineen con uno o varios de estos principios, siendo el quinto, el sexto y el noveno los más recurrentes en la química sintética. El presente Trabajo Fin de Máster (TFM) va a estudiar la implementación de estos tres principios de la Química Verde en un proceso sintético que lleva a la formación

de alcoholes secundarios a partir de alcoholes primarios mediante el uso de *disolventes sostenibles* (quinto principio), a *temperatura ambiente* (sexto principio) y de metodologías *catalíticas* (noveno principio) *one-pot tándem* que permitan trabajar en condiciones aeróbicas (“*al aire*”).

Por ello, en los siguientes apartados de la presente Memoria se realizará una breve introducción sobre los disolventes alternativos y las metodologías de síntesis *one-pot*.

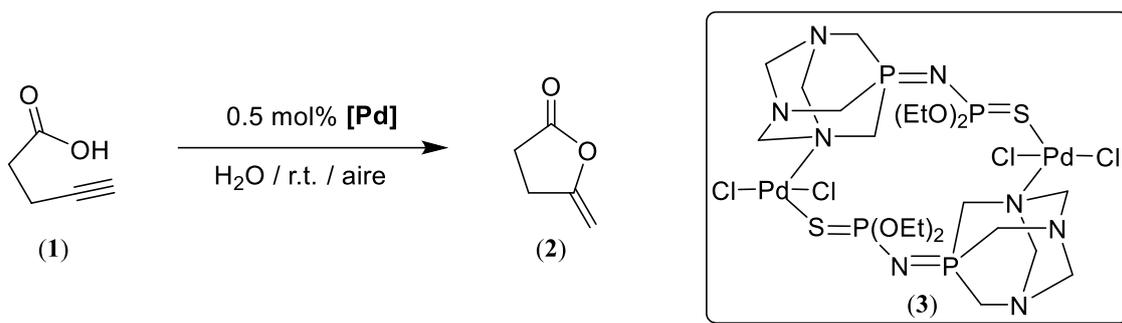
2.1.1.- *Disolventes alternativos.*

Actualmente, los disolventes suponen un porcentaje muy alto (en la mayoría de las ocasiones mayoritario) de los residuos generados en los diferentes procesos químicos, tanto a nivel de laboratorio como industrial.⁹ Además, gran parte de los disolventes orgánicos convencionalmente utilizados en síntesis orgánica e inorgánica, los conocidos como compuestos orgánicos volátiles (*VOCs*, por sus siglas en inglés *Volatile Organic Compounds*), son tóxicos (p. ej., *n*-hexano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, metanol) y/o inflamables (p. ej., acetato de etilo, etanol, *tert*-butilmetil éter), siendo incluso algunos de ellos cancerígenos (p. ej., diclorometano, tetrahidrofurano).^{4,10,a} Desde este punto de vista, la metodología sintética ideal sería aquella que no hiciera uso de disolvente alguno (“*neat conditions*”).¹¹ Como en la práctica hay pocos procesos que pueden llevarse a cabo en ausencia de disolvente, la comunidad científica se ha centrado en encontrar y emplear nuevos disolventes, alternativos a los convencionales, cuyo impacto en el medio ambiente sea menor y su reutilización conlleve un menor gasto.⁴ De entre todos ellos, en el presente Trabajo Fin de Máster se detallará el empleo de agua y de los conocidos como líquidos eutécticos profundos (*DESs*, por sus siglas del inglés *Deep Eutectic Solvents*), término acuñado en el año 2003 por Abbott y colaboradores al describir una mezcla eutéctica de

^a *VOCs* propuestos como ejemplos pertenecen al menos a una categoría 2 del peligro indicado según sus hojas SDS (Sigma-Aldrich).

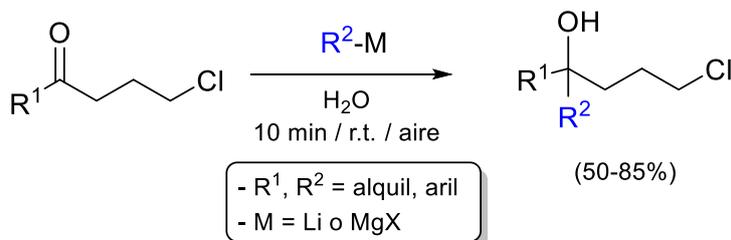
bajo punto de fusión (12 °C) obtenida a partir de dos compuestos sólidos: cloruro de colina (*ChCl*, $P_{\text{fus}} = 302$ °C) y urea ($P_{\text{fus}} = 133$ °C).¹²

El **agua** supone una de las mejores alternativas a los *VOCs*. El agua es la molécula más abundante en la superficie terrestre, lo que la convierte en una fuente renovable de un coste muy bajo. No es tóxica ni inflamable, por ser transparente e inodora resulta sencillo detectar posibles contaminaciones y disuelve compuestos iónicos (esto es la mayor parte de las sales inorgánicas) gracias a su alta polaridad y poder de solvatación. No obstante, presenta algunas desventajas relacionadas con la baja solubilidad que presentan muchas sustancias orgánicas y catalizadores que actúan como reactivos en distintos procesos de síntesis (sin embargo, este hecho puede convertirse en una ventaja cuando el compuesto insoluble en agua es un producto de reacción que se separa fácilmente del medio de reacción por simple decantación o cuando es un catalizador que puede ser reciclado y reutilizado mediante el mismo método).¹³ Además, el agua no es un medio de reacción inocente y muchas sustancias químicas con enlaces covalentes polares sufren reacciones de hidrólisis. A pesar de estos aspectos, en las últimas décadas se ha demostrado la viabilidad de llevar a cabo reacciones orgánicas clásicas en medios de reacción acuosos, observando en algunos casos incrementos de reactividad e incluso favoreciendo modos de reacción diferenciados con respecto a los establecidos en *VOCs*.^{14,15} En este sentido, en nuestro grupo de investigación se ha descrito que el proceso de cicloisomerización del ácido 4-pentinoico (**1**) en la correspondiente enol-lactona **2**, catalizado por un complejo de paladio con ligandos iminofosforano (ver compuesto **3** en el Esquema 1) a temperatura ambiente (r.t.), no tiene lugar en diclorometano, mientras que en agua la reacción es cuantitativa en tan solo 1 hora.¹⁶



Esquema 1: Cicloisomerización del ácido 4-pentinoico (1) en la correspondiente enol-lactona 2 catalizada por el complejo de Pd(II) 3 a temperatura ambiente (r.t.) y en agua.

En los últimos años son comunes las denominadas reacciones “*on-water*”, reacciones que se llevan a cabo en dispersiones coloidales de reactivos inmiscibles con el agua. Las micro-gotas formadas en el seno de la dispersión actúan como micro-reactores favoreciéndose la reacción entre los compuestos o facilitando la adición de otros reactivos.¹⁷ En este aspecto, Capriati y colaboradores han demostrado la importancia capital de estos efectos “*on-water*” para permitir llevar a cabo la adición de reactivos organometálicos polares (RLi/RMgX) a diferentes electrófilos orgánicos en agua. Se recoge un ejemplo ilustrativo en el Esquema 2.¹⁸



Esquema 2: Adición de reactivos organometálicos polares (RLi/RMgX) a cetonas “*on-water*”.

Por otro lado, los **Líquidos Eutécticos Profundos (DESS)** son líquidos a temperatura ambiente (25 °C) formados por la mezcla de dos componentes distintos. Como ya se ha comentado, cada uno de los componentes posee un punto de fusión mayor que el de la mezcla, de ahí que se consideren mezclas *eutécticas*. Es decir, la combinación en la proporción adecuada de dos compuestos, que pueden ser sólidos a temperatura

ambiente, da lugar a una mezcla eutéctica líquida a esa misma temperatura (ver Figura 1).^{19,20}

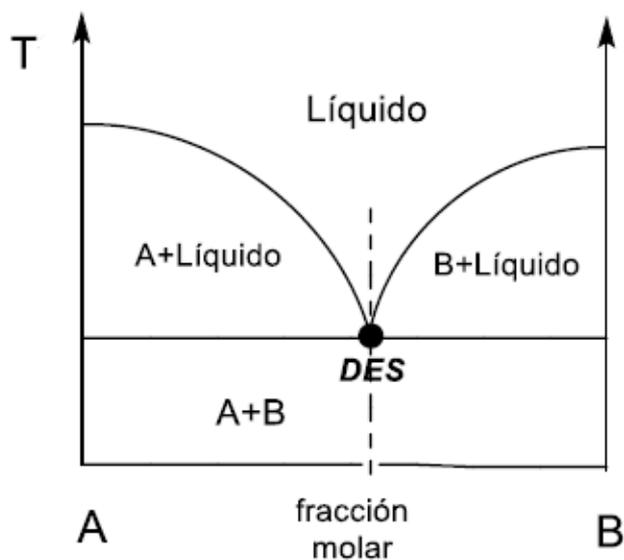


Figura 1: Representación del punto eutéctico en un diagrama de fases binario.

El método más general para sintetizar *DESs* es combinar un aceptor de enlaces de hidrógeno (*AEH*) con un dador de enlaces de hidrógeno (*DEH*), los cuales forman un nuevo compuesto no covalente a través de una red tridimensional estructurada a través de enlaces de hidrógeno. El *AEH* es la especie que no aporta el hidrógeno del enlace, siendo lo más habitual el empleo de compuestos iónicos que poseen un cloruro como anión (p. ej. cloruro de colina, *ChCl*). Por el contrario, el *DEH* es la especie que aporta el hidrógeno necesario para establecer el enlace de hidrógeno. Se suelen emplear amidas, alcoholes o ácidos carboxílicos [p. ej. urea o glicerol (*Gly*)]. Ya que las condiciones requeridas para la obtención de un *DESs* se cumplen para una amplia variedad de precursores, lo habitual es escoger *AEHs* y *DEHs* de origen natural (o derivados directamente de fuentes renovables), de fácil acceso y bajo coste para dar lugar a mezclas eutécticas sostenibles que no sean tóxicas ni inflamables y que supongan una alternativa a los disolventes

orgánicos convencionales. En la Figura 2 se recogen algunos de los *AEHs* y *DEHs* más comúnmente empleados en la síntesis de *DESs*.^{19,20}

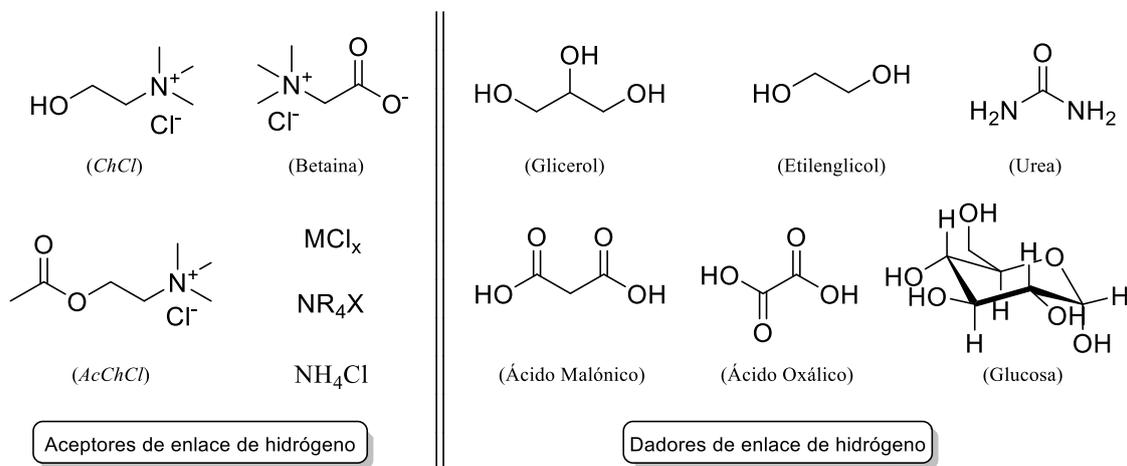


Figura 2: Componentes habituales de los líquidos eutécticos profundos (*DESs*).

En cuanto a sus propiedades físicas, los *DESs* se pueden visualizar como disolventes con propiedades que pueden ser diseñadas “*a la carta*”. Esto se debe a que constan de dos o más componentes cuyas propiedades definen aquellas de la mezcla final, pudiendo, en última instancia, definir estas propiedades en base a una correcta elección de los componentes del *DES*. Por lo tanto, una adecuada elección del *AEH* y del *DEH* permitiría diseñar un *DES* con las propiedades físicas y químicas (viscosidad, conductividad, propiedades ácido-base, capacidad de disolver determinados reactivos, etc.) adecuadas para una tarea determinada, surgiendo así un abanico de posibilidades prácticamente ilimitado.^{19,20}

2.1.2.- Metodologías *one-pot* *tándem*.

Se definen las metodologías *one-pot* como aquellas rutas sintéticas multietapa en las que los distintos pasos del proceso se realizan en el mismo recipiente, sin aislar o purificar intermedios de reacción. Por otra parte, la terminología “*tándem*” hace referencia a que las diversas reacciones que ocurren en el proceso *one-pot* son independientes entre sí, ocurriendo de forma secuencial y sucesiva una vez se adicionan

los reactivos adecuados. Por lo tanto, una metodología *one-pot* tándem implica un proceso de transformación química de un determinado reactivo utilizando un mismo medio de reacción y diferentes etapas consecutivas iniciadas por la adición secuencial de reactivos una vez ha finalizado la etapa anterior.²¹ El Esquema 3 recoge una reacción *one-pot* tándem general que transforma el reactivo **R** en el producto **P** a través de dos reacciones distintas que implican la formación de la especie intermedia, no aislada, **I** (los corchetes en el Esquema 3 indican que la especie **I** no se aísla del medio de reacción).



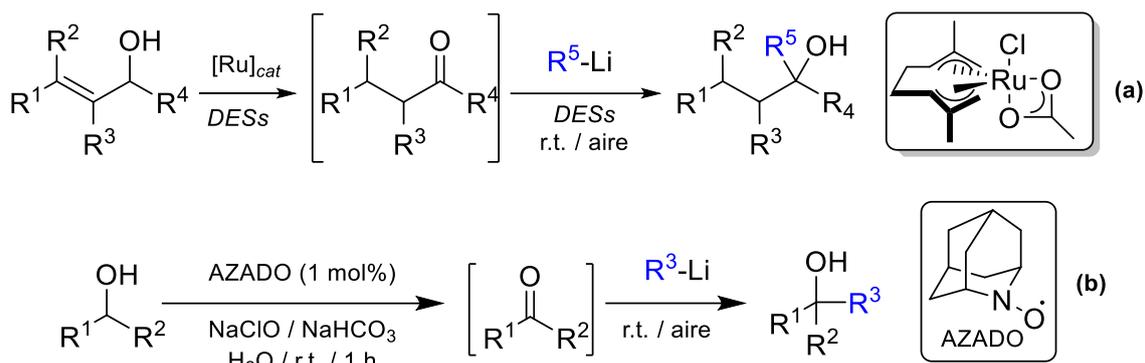
Esquema 3: Esquema general de una reacción *one-pot* tándem.

Evitar pasos intermedios de aislamiento y/o purificación reducen enormemente los residuos generados en el procedimiento (sobre todo el uso de disolventes), además de suponer un ahorro de tiempo y una simplificación del proceso desde el punto de vista experimental. La gran desventaja de este tipo de reacciones es que son difíciles de optimizar, ya que se necesita una alta tolerancia entre las especies presentes en el medio de reacción que no están participando en la transformación en curso. Desde este punto de vista, estas metodologías necesitan de la combinación de procesos que lleven asociados conversiones casi cuantitativas, puesto que una reacción que no presente conversión completa o que genere subproductos aumenta el riesgo de que aparezcan incompatibilidades.²¹ Es por ello que, en la mayoría de los casos, estos protocolos *one-pot* tándem no suelen combinar distintas herramientas sintéticas (metales de transición, enzimas, elementos de los grupos principales u organocatalizadores) a lo largo de todo el proceso sintético. Sin embargo, en los últimos años han surgido trabajos de investigación que abren nuevas vías de síntesis a través del empleo de procedimientos de síntesis *one-pot* tándem que combinan diferentes técnicas sintéticas (dando lugar a las denominadas metodologías *one-pot* tándem “híbridas”).²² En este sentido y en los últimos años, nuestro

grupo de investigación ha venido desarrollando distintas metodologías *one-pot* tándem híbridas en medios de reacción sostenibles para la generación de moléculas orgánicas de alto valor añadido. A continuación, se presentan algunos de los antecedentes más relevantes de nuestro grupo en este campo en concreto.

2.1.3.- Antecedentes de metodologías *one-pot* tándem híbridas.

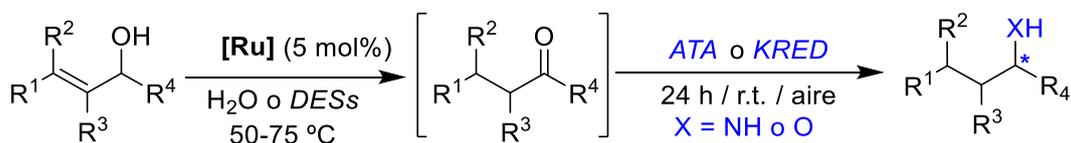
Desde el año 2014, una de las líneas de investigación principales de nuestro grupo de investigación está relacionada con el estudio de reacciones de adición de compuestos organometálicos polares (RLi, RMgX, LiPR₂, LiNR₂) a distintos electrófilos orgánicos utilizando medios de reacción sostenibles (principalmente agua y DESs).²³⁻²⁸ Esta línea de investigación ha continuado su desarrollo al implementar estas reacciones en las ya descritas metodologías *one-pot* tándem “híbridas”, que suponen combinar en un mismo procedimiento *one-pot* reacciones promovidas por distintas herramientas de la química sintética (catálisis metálica, catálisis enzimática, organocatálisis, empleo de compuestos organometálicos polares como RLi/RMgX, etc.).²² De este modo, se ha logrado aunar la adición de compuestos organometálicos polares (RLi/RMgX) en medios sostenibles con la generación “*in situ*” de los electrófilos orgánicos pertinentes mediante los correspondientes procesos *one-pot* tándem híbridos.²⁹ El diseño de estos procesos se inició mediante la combinación de la isomerización de alcoholes alílicos [catalizada por complejos bis(alilo) de rutenio(IV)], con la adición rápida y selectiva de reactivos RLi/RMgX a las cetonas generadas *in situ*, usando DESs como medios de reacción alternativos, trabajando en condiciones aeróbicas y a temperatura ambiente (Esquema 4a).³⁰ Más recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito la combinación de la oxidación catalítica de alcoholes secundarios a cetonas organocatalizada por el sistema AZADO/TEMPO/NaClO y la adición concomitante de reactivos organolíticos RLi en medio acuoso, trabajando de nuevo a temperatura ambiente y al aire (Esquema 4b).³¹



Esquema 4: Ejemplos de metodologías *one-pot* tándem híbridas diseñadas por nuestro grupo de investigación.

Dentro de las metodologías *one-pot* tándem híbridas, uno de los campos que actualmente está siendo más estudiado es el diseño de procesos quimioenzimáticos³², los cuales intentan aunar los beneficios de la biocatálisis (reacciones que transcurren en agua, a temperatura ambiente y que permiten obtener productos enantiopuros de alto valor añadido),³³ con las ventajas de la catálisis homogénea promovida por metales de transición (reacciones muy eficientes, fácilmente modulables y con tolerancia a una amplia variedad de grupos funcionales).³⁴ En este sentido, nuestro grupo de investigación ha sido pionero al describir la combinación de:

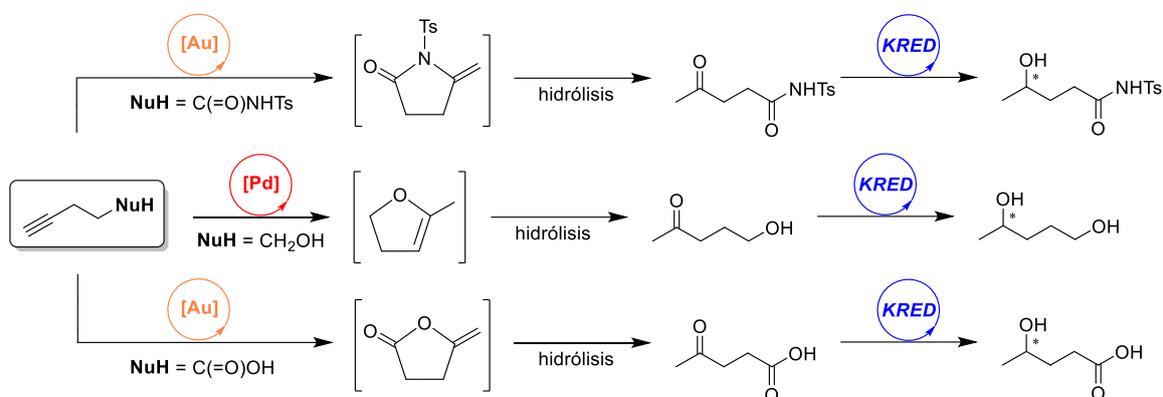
- La isomerización de mezclas racémicas de alcoholes alílicos en cetonas proquirales [promovidas por complejos bis(alilo) de rutenio (IV)] con la bioaminación o biorreducción de estas cetonas promovidas por ω -transaminasas (ATA)³⁵ o cetereductasas (KREDs)^{36,37} tanto en medio acuoso como en *DESs* (Esquema 5).



Esquema 5: Metodología *one-pot* tándem híbrida que combina la isomerización de mezclas racémicas de alcoholes alílicos con la bioaminación o biorreducción de cetonas proquirales.

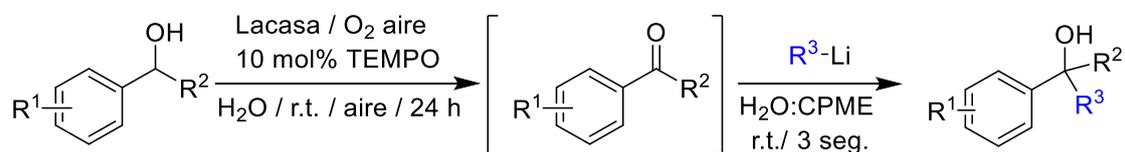
- La hidratación de alquinos terminales funcionalizados [promovida por catalizadores metálicos de Au(I) y Pd(II)] con la biorreducción [catalizada por

cetoreductas (*KREDs*)] de las correspondientes cetonas proquirales obtenidas en medio acuoso (Esquema 6).³⁸



Esquema 6: Diseño de procesos *one-pot* tándem híbridos que combinan la hidratación de alquinos terminales funcionalizados con la biorreducción de las correspondientes cetonas proquirales.

- la biooxidación de alcoholes secundarios (promovida por el enzima Lacasa de *Trametes Versicolor*) en cetonas con la correspondiente adición eficiente y selectiva de reactivos organolíticos (trabajando en agua, a temperatura ambiente y en presencia de aire, Esquema 7).³⁹



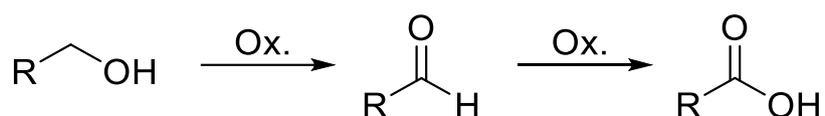
Esquema 7: Diseño de un proceso *one-pot* tándem híbrido que combina la biooxidación de alcoholes secundarios en cetonas con la adición de reactivos organolíticos (RLi).

Teniendo en cuenta estos precedentes, en este Trabajo Fin de Máster hemos decidido estudiar la combinación de la oxidación selectiva de alcoholes primarios en aldehídos [catalizada por compuestos de Cu(II)] con la adición de reactivos organometálicos polares (RLi) trabajando en medios sostenibles, en presencia de aire y a temperatura ambiente. Por tanto, en la siguiente sección de esta introducción se detallan los aspectos más importantes de esta reacción de oxidación.

2.2.- Oxidación catalítica de alcoholes primarios.

La reacción de oxidación de alcoholes ha sido considerada tradicionalmente como una transformación de fundamental importancia, tanto a nivel académico como industrial, pues permite la síntesis de los correspondientes compuestos carbonílicos, que son habitualmente usados como disolventes, monómeros en procesos de polimerización, fragancias o intermedios de reacción muy versátiles en síntesis orgánica.⁴⁰ En esta química, las sales metálicas de elementos de transición (permanganato y dicromato, fundamentalmente) han sido utilizadas como agentes oxidantes para conseguir la transformación de alcoholes en compuestos carbonílicos.^{41,42} Sin embargo, estos oxidantes (empleados en condiciones estequiométricas) presentan serios problemas relacionados con su toxicidad y con la alta cantidad de subproductos que generan. Desde el punto de vista de la economía atómica y de la sostenibilidad es necesario diseñar nuevos procesos de oxidación de alcoholes que permitan utilizar cantidades catalíticas de metales de transición baratos, abundantes y no-tóxicos (p. ej. Cu) y que empleen directamente O₂ aéreo como oxidante (solo se generaría H₂O como subproducto de la oxidación).⁴³

En este Trabajo de Fin de Máster hemos decidido centrar nuestro estudio en la oxidación de alcoholes primarios en los correspondientes aldehídos. En este punto es importante destacar que el control de la selectividad de este proceso es especialmente complejo, ya que los aldehídos obtenidos pueden ser susceptibles de sufrir un segundo proceso de oxidación originando así los consiguientes ácidos carboxílicos (Esquema 8).



Esquema 8: Oxidación de alcoholes primarios a aldehídos y ácidos carboxílicos.

En este sentido y para tratar de paliar este problema, en los últimos años se han publicado nuevos trabajos que describen la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos en condiciones aeróbicas empleando distintos tipos de catalizadores homogéneos o heterogéneos^{44,45} y enzimas.^{22,46} Dentro de esta química es de particular interés la oxidación catalítica y selectiva de alcoholes primarios en aldehídos basada en el empleo del co-catalizador TEMPO [(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo] con diferentes complejos de Cu(II).⁴⁷ En este sentido, y como estabilizadores de las especies de Cu(II) se han utilizado fundamentalmente ligandos tipo Salen⁴⁸, diimina⁴⁹, piridil-imina⁵⁰ y triazina.⁵¹ Aunque el sistema Cu(II)/TEMPO es capaz de llevar a cabo la oxidación de alcoholes en compuestos carbonílicos, generalmente se necesita de un exceso de base y/o co-disolvente para lograr de manera eficiente estas transformaciones.⁵² Específicamente para sistemas homogéneos, por lo general, el problema proviene de la formación de especies insolubles que precipitan en el medio durante el transcurso de la reacción, desactivando por tanto el sistema catalítico. Recientemente, y como solución a este problema, se ha descrito la posibilidad de oxidar alcoholes primarios a aldehídos haciendo uso del sistema catalítico Cu(II)/TMEDA/TEMPO en condiciones aeróbicas y homogéneas.⁵³ Como esta metodología es la base del presente Trabajo Fin de Máster, este proceso se presentara en más detalle en la siguiente sección.

2.2.1.- Sistema $CuCl_2/TEMPO/TMEDA$.

Como se ha descrito anteriormente, una de las metodologías más empleadas para lograr oxidaciones catalíticas y selectivas de alcoholes primarios a aldehídos en condiciones aeróbicas implica el uso de (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo (TEMPO, Figura 3a) en presencia de sales de Cu(II), ligandos *N*-dadores y oxígeno. Generalmente, estas oxidaciones requieren del empleo de una base externa y condiciones de reacción energéticas ($T > 80\text{ }^{\circ}\text{C}$).⁴⁸⁻⁵² Sin embargo, estudios recientes demuestran que

el empleo de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA, Figura 3b) como ligando bidentado permite llevar a cabo la reacción en ausencia de base, al aire y trabajando a temperatura ambiente.⁵³

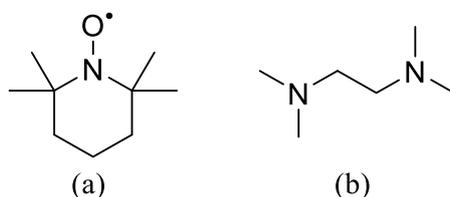
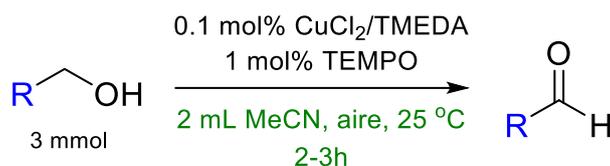


Figura 3: Estructura del TEMPO (a) y de la TMEDA (b).

De esta forma, el sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$ se ha empleado con éxito en la oxidación selectiva y prácticamente cuantitativa (conversiones próximas al 99%) de una amplia variedad de alcoholes primarios, incluyendo derivados arílicos, heteroarílicos, alílicos o furanilo, empleando cargas de catalizador muy bajas (típicamente 1 mol% de TEMPO y 0.1 mol% de $\text{CuCl}_2/\text{TMEDA}$ respecto al alcohol). En la Tabla 1,⁵³ se recogen ejemplos de alcoholes primarios oxidados a los respectivos aldehídos empleando el sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$.

Tabla 1: Ejemplos de oxidación selectiva de alcoholes primarios a los correspondientes aldehídos empleando el sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$ en ausencia de base y a temperatura ambiente.⁵³

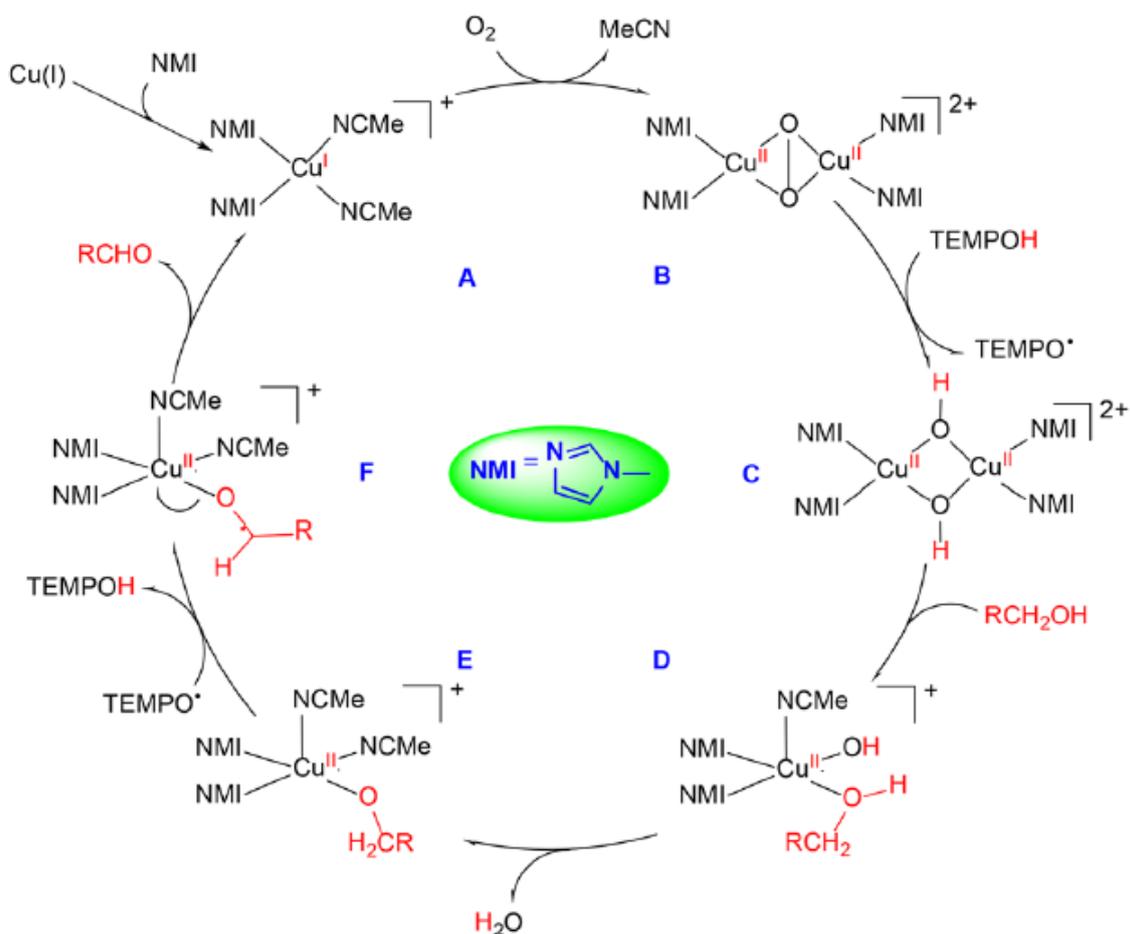


Entrada	Alcohol	Aldehído	Conversión/Rendimiento (%)
1			99/98
2			99/98

3			98/94
4			99/93
5			99/94
6			96/93
7			99/96
8			96/92
9			98/97
10			98/96

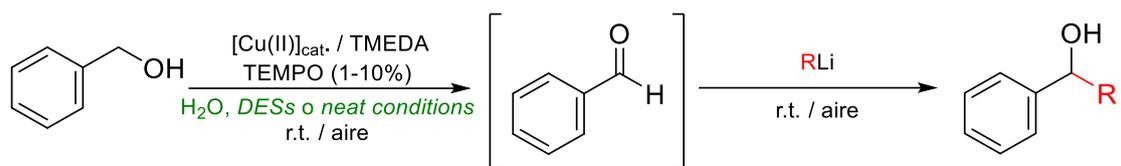
Si bien no se han descrito estudios mecanísticos con este sistema catalítico, estudios de voltamperometría cíclica demuestran que el ligando TMEDA reduce el potencial del par $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ en 454 mV, lo que facilitaría la oxidación de Cu^+ por el O_2 atmosférico, permitiendo así regenerar el Cu^{2+} responsable de la oxidación del alcohol.⁵³

Existe, sin embargo, una propuesta mecanística que implica al sistema análogo CuI/TEMPO/*NMI* (*NMI* = *N*-metilimidazol, ver Esquema 9).⁵⁴ Dicho mecanismo propone la formación de una especie binuclear de Cu(II) (**B**), donde dos centros metálicos se encuentran unidos por un puente peroxo. El TEMPO-H es capaz, entonces, de transferir dos radicales H·, dando lugar a la formación de la especie binuclear **C**, donde los centros de Cu(II) se unen por dos puentes hidroxilo, y del radical TEMPO·. La adición de una molécula de alcohol y la posterior deshidratación originan la especie catiónica mononuclear **E**. La desprotonación radicalaria del alcóxido coordinado por reacción con TEMPO· origina la especie radicalaria **F** y regenera la molécula de TEMPO-H. Finalmente, la reducción de Cu(II) a Cu(I) en la especie radicalaria catiónica **F** da lugar a la formación del aldehído deseado, generándose un complejo de Cu(I) (**A**) que se oxida a Cu(II) en presencia del O₂ atmosférico para volver a dar la especie binuclear **B** con puentes peroxo.



Esquema 9: Mecanismo propuesto para la oxidación de alcoholes primarios por el sistema CuI/TEMPO/NMI.⁵⁴

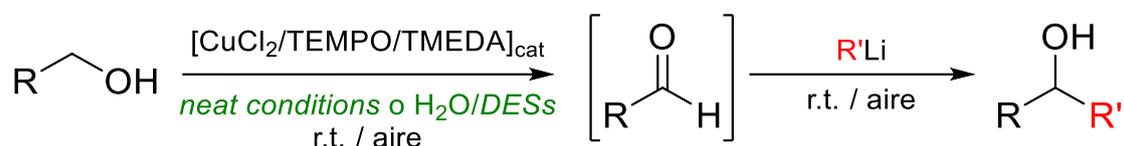
Si nos centramos en el sistema catalítico CuCl₂/TEMPO/TMEDA, este se usa generalmente en disolventes orgánicos, principalmente acetonitrilo, no existiendo precedentes bibliográficos de su empleo en disolventes sostenibles (*DESs*, agua, etc.) o en ausencia del mismo (“*neat conditions*”). Dada la experiencia del grupo en la optimización de metodologías *one-pot* tándem y en el empleo de reactivos organometálicos polares basados en metales de los grupos 1 y 2 en medios de reacción sostenibles y práticos, al comienzo del presente Trabajo Fin de Máster se fijó como objetivo principal la combinación de la oxidación catalítica de alcoholes primarios a aldehídos empleando el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA con la adición de reactivos organoliticos (RLi) para generar alcoholes secundarios en medios de reacción sostenibles (*DESs* y agua) o en ausencia de disolvente (Esquema 10).



Esquema 10: Sistema *one-pot* tándem híbrido que combina el empleo del sistema $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$ con la adición de compuestos organolíticos (RLi).

3.- OBJETIVOS

Como acabamos de mencionar, el presente Trabajo Fin de Máster tiene como objetivo principal el diseño de un nuevo proceso *one-pot* tándem híbrido, eficiente y sostenible que permita combinar la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, mediante el empleo del sistema catalítico CuCl₂/TEMPO/TMEDA, con la subsecuente adición de compuestos organolíticos (RLi) para sintetizar alcoholes secundarios, trabajando en ambos casos a temperatura ambiente, al aire y en presencia de humedad (Esquema 11).



Esquema 11: Metodología *one-pot* tándem híbrida que combina el empleo del sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA con la adición de compuestos organolíticos (RLi).

Con el fin de alcanzar el objetivo principal se fijan los siguientes objetivos específicos:

- 1.- Comprobar la viabilidad de oxidar selectivamente alcoholes primarios a aldehídos empleando el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA en *neat conditions* o disolventes alternativos (DESs, H₂O).
- 2.- Estudiar la posible combinación del proceso de oxidación mencionado con la adición de compuestos organolíticos (RLi) a los aldehídos generados *in situ* en un proceso *one-pot* tándem híbrido.
- 3.- Optimización de las condiciones de reacción del proceso *one-pot* tándem híbrido descrito con el fin de alcanzar una eficiencia máxima.

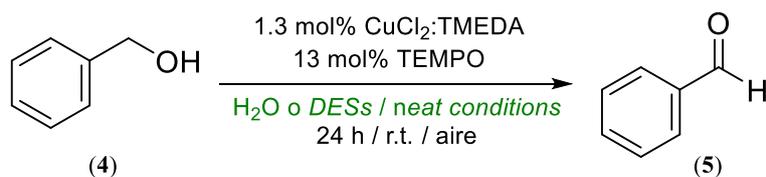
4.- Empleo de este proceso *one-pot* tándem en las condiciones de reacción óptimas con diferentes compuestos organolíticos (RLi) para sintetizar distintos alcoholes secundarios.

4.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1.- Oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos catalizada por el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles.

El primer estudio experimental del presente TFM consistió en comprobar la viabilidad del empleo del sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA en condiciones más sostenibles, tratando de eliminar el uso de MeCN (anteriormente descrito por Princival y colaboradores)⁵³ mediante el empleo de *neat conditions* o de sustituirlo por disolventes alternativos (en nuestro caso *DESs* o agua), trabajando en todos los casos a temperatura ambiente y en presencia de aire. Para ello, se decidió estudiar como reacción modelo a parametrizar la oxidación de alcohol bencílico (**4**) a benzaldehído (**5**) empleando el sistema catalítico CuCl₂/TEMPO/TMEDA en *neat conditions*, agua y en dos *DESs* derivados de cloruro de colina [cloruro de colina – glicerol (1*ChCl*/2*Gly*) y cloruro de colina – urea (1*ChCl*/2*Urea*), ambos en proporción molar de sus componentes 1:2]. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2: Oxidación selectiva de alcohol bencílico (4) a benzaldehído (5) en disolventes alternativos o *neat conditions*.



Entrada ^a	Disolvente	Conversión (%) ^b	Pérdida de masa (%mol) ^c
1	H ₂ O	82	28
2	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Gly</i>	15	32
3	1 <i>ChCl</i> /2 <i>Urea</i>	13	24
4	<i>neat</i>	99	- ^d

^a Condiciones generales de reacción: se hacen reaccionar bajo agitación 1 mmol de alcohol bencílico (4) con 0.013 mmol de CuCl₂·2H₂O, 0.013 mmol de TMEDA y 0.13 mmol de TEMPO en 1 mL de disolvente o en ausencia del mismo (*neat conditions*). ^b Conversiones medidas por cromatografía de gases con detector por ionización de llama (GC-FID) comparando las señales obtenidas con las de patrones comerciales de 4 y 5. ^c Pérdidas de masa calculadas mediante uso de patrón interno (PI), medidas por GC-FID y representadas en % molar. ^d Experimento no realizado en *neat conditions*.

Como condiciones iniciales de estudio se escogieron 24 horas de reacción, uso de 1 mmol de alcohol bencílico (4, 103 μL) y el empleo del sistema catalítico compuesto por CuCl₂ y TMEDA (1.3 mol%) y TEMPO (13 mol%). En la bibliografía se ha descrito previamente que la conversión es cuantitativa empleando CuCl₂ y TMEDA (0.1 mol%) y TEMPO (1 mol%) en acetonitrilo como disolvente.⁵³ En nuestro caso hemos optado por usar estas nuevas condiciones de reacción pues, experimentalmente, no podíamos medir de forma precisa una cantidad de TMEDA que supusiera un porcentaje menor del 1.3 mol%. Una vez fijado este parámetro, se emplearon las cantidades de CuCl₂ y TEMPO que permiten mantener las proporciones CuCl₂:TMEDA y TEMPO:TMEDA deseadas.

El análisis de los datos recogidos en la Tabla 2 muestra: *i*) una conversión máxima bajo *neat conditions* (99%, entrada 4); *ii*) una conversión alta empleando H₂O (82%, entrada 1); y *iii*) unas conversiones bajas al emplear las mezclas eutécticas 1*ChCl*/2*Gly* y 1*ChCl*/2*Urea* (15%, entrada 2; 13%, entrada 3, respectivamente). La obtención de

distintas conversiones en los diferentes medios de reacción se atribuye a las diferencias de solubilidad del TEMPO en los respectivos medios. En la reacción en *neat conditions*, el TEMPO se disuelve directamente en el propio alcohol bencílico (**4**), dando lugar a una reacción homogénea. Por el contrario, el TEMPO no es soluble en los distintos disolventes empleados (agua o *DESs*), dando lugar a reacciones heterogéneas en las que el TEMPO tiene mayor dificultad para interactuar con el resto de compuestos involucrados en el proceso catalítico [complejo $\text{CuCl}_2\text{:TMEDA}$ y alcohol bencílico (**4**)].

Conjuntamente, debemos mencionar que el propio *ChCl* presenta un alcohol primario que, a priori, podría competir con el proceso de oxidación del alcohol bencílico. Del mismo modo, los grupos OH y NH_2 presentes en el glicerol o en la urea podrían sufrir el mismo proceso de oxidación, consumiendo por tanto parte del sistema catalítico en reacciones secundarias no deseadas. Estos procesos en competencia no son posibles en agua o en *neat conditions*. En este sentido, en nuestro propio grupo de investigación hemos descrito que el sistema AZADO/ NaClO es capaz de oxidar la mezcla eutéctica $1\text{ChCl}/2\text{Gly}$, generando en este caso Cl_2 en fase gas como subproducto (oxidación de Cl^- a Cl_2).³¹ Sin embargo, en nuestro nuevo caso en estudio, cabe destacar que mediante el empleo de una agitación vigorosa (1200 rpm) fue posible alcanzar conversiones del 99% en el benzaldehído (**5**) deseado, empleando tanto H_2O como la mezcla eutéctica $1\text{ChCl}/2\text{Gly}$ como medio de reacción. Este resultado experimental descarta la existencia de procesos competitivos de oxidación del propio *DESs* al emplear el sistema $\text{CuCl}_2\text{/TMEDA/TEMPO}$. No obstante, estas medidas bajo condiciones de agitación muy vigorosas fueron muy difíciles de reproducir ya que a menudo: *i*) la agitación no era suficientemente intensa (alta viscosidad del *DES* $1\text{ChCl}/2\text{Gly}$) y se obtenían conversiones bajas; o *ii*) la agitación empleada (durante un periodo de 24 h) era tan intensa que producía

la evaporación del propio medio de reacción en el caso del agua. Por tanto, los resultados mostrados en la Tabla 2 se obtuvieron empleando una agitación moderada (700-800 rpm).

Por otro lado, en las distintas pruebas realizadas se observaron rendimientos aislados del crudo de **5** próximos al 70%. Mediante el empleo de un patrón interno (PI) se confirma que en el proceso existen pérdidas de masa próximas al 30% (Tabla 2, entradas 1-3). En el anexo 8.1 se detalla el procedimiento empleado para calcular la pérdida de masa al usar el PI (queda pendiente el estudio de la pérdida de masa en *neat conditions* en presencia de patrón interno, entrada 4). A continuación se describen tres posibles causas que pueden explicar las pérdidas de masa obtenidas: *i*) evaporación del propio benzaldehído ($P_{eb} = 178\text{ °C}$)^b y/o alcohol bencílico ($P_{eb} = 205\text{ °C}$)^b al estar sometidos a una agitación vigorosa durante 24 horas en un medio de reacción abierto al aire (se requiere del uso de O₂ aéreo como oxidante); *ii*) pérdidas en la extracción líquido-líquido en la correspondiente fase acuosa del alcohol bencílico que no haya reaccionado (la solubilidad en agua a 20 °C de **4** es de 33 mg/mL^b), aunque es importante destacar que las extracciones se realizaron empleando una disolución acuosa saturada en NaCl (*brine*) para corregir este hecho; y *iii*) formación de subproductos de reacción no detectables por GC-FID (p. ej., por quedar retenidos en la columna o por tener puntos de ebullición muy altos, quedando por tanto retenidos en el propio inyector).

Si bien se observan procesos de pérdida de masa que han de ser solventados en la optimización del proceso, los resultados obtenidos en la Tabla 2 muestran que la oxidación selectiva de alcohol bencílico a benzaldehído catalizada por el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA, es viable en *neat conditions* y en H₂O, destacándose el primer caso por ser la opción más sostenible y por dar una conversión prácticamente cuantitativa.

^b Datos obtenidos de Sigma-Aldrich.

4.2.- Diseño de un proceso *one-pot* tándem híbrido que combina la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, catalizada por el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos.

Teniendo en cuenta que la reacción de oxidación de alcohol bencílico (**4**) a benzaldehído (**5**) catalizada por el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA es viable en H₂O y *neat conditions*, el siguiente paso del presente Trabajo Fin de Máster fue comprobar la posibilidad de combinar esta reacción con la adición de compuestos organolíticos (RLi) en un proceso *one-pot* tándem híbrido. En particular, se estudió la reacción de adición de *n*-butil litio (*n*-BuLi) y fenil litio (PhLi) para dar los alcoholes secundarios 1-fenilpentanol (**6a**, Figura 4) y benzhidrol (difenilmetanol, **6b**, Figura 4) respectivamente.

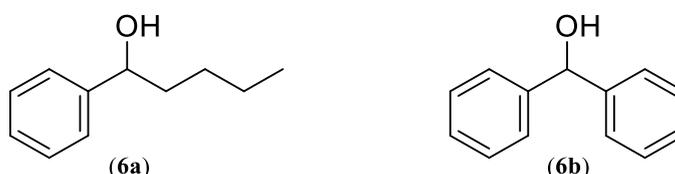


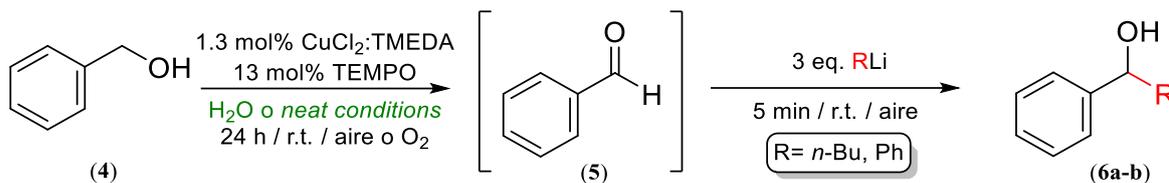
Figura 4: Estructuras del 1-fenilpentanol (**6a**) y del benzhidrol (**6b**).

El diseño y el empleo de la metodología *one-pot* tándem anteriormente descrita implica que, una vez transcurridas las 24 horas de la reacción de oxidación recogida en la Tabla 2, se añade sobre el propio medio de reacción (sin necesidad de realizar ninguna etapa de aislamiento o purificación intermedia) el compuesto organolítico (RLi) deseado, trabajando al aire y en ausencia de atmosfera inerte (bajo aire y humedad). Cabe destacar que estas condiciones de reacción han sido tradicionalmente consideradas como prohibidas en el ámbito de la química de los reactivos organolíticos polares (RLi).⁵⁵ Sin embargo, nuestro grupo de investigación ha descrito la posibilidad de realizar con éxito las correspondientes adiciones rápidas y selectivas de reactivos RLi a electrófilos

carbonílicos bajo estas condiciones.^{23–28} Teniendo en cuenta estos precedentes, en los que en la mayoría de los casos es necesario añadir exceso del reactivo RLi con respecto al compuesto carbonílico, hemos escogido adicionar 3 equivalentes (eq.) del compuesto organonítico deseado (RLi, ver Tabla 3). Todos los reactivos RLi empleados provienen de fuentes comerciales y han sido utilizados como las correspondientes disoluciones en disolventes orgánicos (*n*-BuLi se comercializa como una disolución 2.5 M en hexano y PhLi como una disolución 1.9 M en dibutiléter), por lo que el segundo paso de reacción ocurre en presencia de dicho disolvente orgánico. Por otro lado, se ha implementado el uso de una atmósfera de O₂ (en lugar de aire) en el primer paso del proceso para tratar de maximizar la conversión (conv.) lograda en la reacción de oxidación de alcoholes primarios a aldehídos (ver Tabla 2).

Los resultados obtenidos al emplear el proceso *one-pot* tándem híbrido descrito en la Tabla 3 muestran que es posible obtener los alcoholes secundarios **6a** y **6b** a partir de alcohol bencílico (**4**) realizando de forma sucesiva la reacción de oxidación, catalizada por el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles, para dar benzaldehído (**5**) y la posterior adición de una disolución comercial del compuesto RLi deseado (a temperatura ambiente y en presencia de aire/humedad). Cabe destacar que no se ha llevado a cabo ningún proceso de aislamiento/purificación del benzaldehído intermedio.

Tabla 3: Proceso *one-pot* tándem híbrido que combina la oxidación selectiva de alcohol bencílico (**4**) a benzaldehído (**5**), empleando el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles, con la adición de 3 equivalentes (eq.) de compuestos organolitícos (RLi) para formar los alcoholes secundarios **6a-b**.



Entrada ^a	Dte	Atm	RLi	Producto	Conv.	Conv.	Rend. (%) ^d
					pasos (%) ^b	total (%) ^c	
1	H ₂ O	aire	<i>n</i> -BuLi	6a	80/92	74	16
2	H ₂ O	O ₂	<i>n</i> -BuLi	6a	95/94	89	21
3	<i>neat</i>	O ₂	<i>n</i> -BuLi	6a	99/97	96	45
4	H ₂ O	O ₂	PhLi	6b	89/95	85	49
5	<i>neat</i>	O ₂	PhLi	6b	99/100	99	54

^a Condiciones generales de reacción: se hacen reaccionar bajo agitación 1 mmol de alcohol bencílico (**4**) con 0.013 mmol de CuCl₂·2H₂O, 0.013 mmol de TMEDA y 0.13 mmol de TEMPO en 1 mL de H₂O o *neat conditions*. Transcurridas 24 h, se añade bajo agitación 3 equivalentes de la disolución del compuesto RLi deseado y, tras cinco minutos, se detiene la reacción añadiendo CH₂Cl₂ y una disolución de NH₄Cl saturada.

^b Se indica bajo el formato conv. del 1^{er} paso (CG-FID) / conv del 2^o paso (RMN, se integran las señales de **5** y de los productos **6a-b**). ^c Conv. obtenida multiplicando las conversiones mostradas en la columna conv. por pasos. ^d Rendimiento obtenido para el producto aislado (columna cromatográfica).

Mientras que el primer paso de reacción fue monitorizado mediante GC-FID (pues nos permite analizar alícuotas de reacción sin necesidad de parar la reacción en estudio), el segundo paso de reacción se estudia mediante ¹H-RMN, integrando en los espectros del crudo de reacción (anexo 8.2) las señales de benzaldehído y del producto de reacción **6a-b** (señales de **6a** obtenidas de la bibliografía⁵⁶, señales de **6b** conocidas por registro de un espectro de ¹H-RMN a patrón comercial, anexo 8.2.2). Así, se observó que la reacción del benzaldehído (**5**) obtenido *in situ* con 3 eq. de RLi ocurre de forma prácticamente cuantitativa independientemente del RLi empleado y de las condiciones del primer paso de reacción (*neat* o H₂O). Además, el uso de una atmósfera de O₂ aumenta la conversión de la reacción de oxidación, por lo que la conversión global del proceso *one-pot* tándem

híbrido es alta (85-89%) empleando H₂O como disolvente y prácticamente cuantitativa (96-100%) bajo *neat conditions*.

Finalmente, en la Tabla 3 también se recogen los rendimientos (rend.) obtenidos para los productos aislados mediante columna cromatográfica. Los espectros de ¹H-RMN de los productos **6a-b** puros también están recogidos en el anexo 8.2. Los rendimientos obtenidos fueron de moderados a bajos, indicando que: *i*) los posibles procesos de pérdida de masa existentes en la reacción de **4** a **5** provocan la obtención de cantidades bajas de **6a** (entradas 1-3) y moderadas de **6b** (entradas 4-5); y *ii*) el empleo de un proceso de purificación por cromatografía en sílica hace disminuir ostensiblemente el rendimiento. Para intentar paliar en parte estos defectos, hemos decidido (ver sección siguiente): *i*) reducir los tiempos del primer paso de reacción y, por tanto, la posible pérdida de producto por evaporación; *ii*) incrementar la escala del proceso para reducir posibles problemas con las pesadas realizadas (se pesaron masas muy bajas cercanas al error de la balanza) y la pérdida de masa en la cromatografía; e *iii*) intentar reducir el número de alícuotas requeridas para el seguimiento (GC-FID) de la reacción de oxidación, sobre todo al trabajar en *neat conditions*, dónde solo partimos de 103 µL de **4** y se muestrea cada reacción con 3-4 alícuotas.

4.3.- Optimización del proceso *one-pot* tándem híbrido que combina la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, catalizada por el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos.

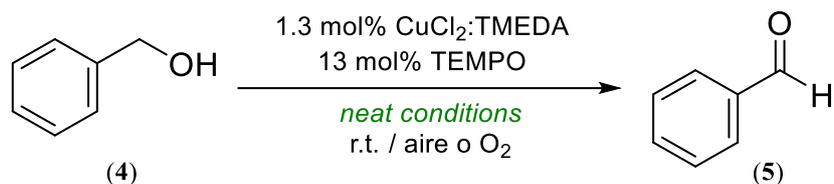
Una vez diseñado el proceso *one-pot* tándem deseado, el siguiente objetivo del presente TFM fue optimizar este proceso híbrido para tratar de alcanzar la máxima eficiencia posible. Las variables optimizadas fueron: *i*) tiempo de reacción y empleo de

atm. de O₂ en el primer paso de reacción según las condiciones empleadas (H₂O o *neat conditions*); ii) escalado y seguimiento de la reacción; y iii) número de equivalentes de RLi añadidos en el segundo paso del proceso.

4.3.1.- Tiempo de reacción y empleo de atmósfera de O₂.

Para intentar alcanzar una conversión máxima en el menor tiempo posible se realizó un seguimiento por GC-FID del primer paso del proceso, comprobando la conversión de la oxidación del alcohol bencílico (**4**) en benzaldehído (**5**) en H₂O y *neat conditions*, tanto al aire como bajo atmósfera de O₂, a distintos tiempos de reacción. Así, la Tabla 4 recoge los resultados obtenidos en *neat conditions*. Al aire, la conversión es alta (96%) a las 3 horas y prácticamente cuantitativa (99%) a las 16 horas. Ya que los procesos *one-pot* tándem son más eficientes cuando se trabaja con reacciones cuantitativas (ver apartado 2.1.2), se escogió un tiempo de reacción de 16 horas. Por otro lado, el empleo de una atmósfera de O₂ no reduce los tiempos necesarios para alcanzar conversiones del 96-99%.

Tabla 4: Optimización de la reacción de oxidación de alcohol bencílico (4) a benzaldehído (5) en *neat conditions*, al aire y bajo atmósfera de O₂.

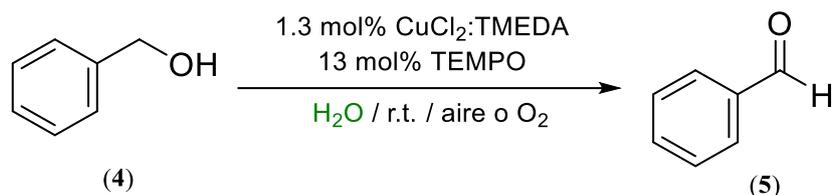


reacción al aire		reacción bajo atmósfera de O ₂	
tiempo de reacción ^a	conversión (%) ^b	tiempo de reacción ^a	conversión (%) ^b
30 min	35	6 h	96
1 h	62	21 h	99
1 h 30 min	89		
2 h	93		
2 h 30 min	95		
3 h	96		
5 h	96		
16 h	99		
22 h	100		

^a Condiciones generales de reacción: se hacen reaccionar bajo agitación 1 mmol de alcohol bencílico (4) con 0.013 mmol de CuCl₂·2H₂O, 0.013 mmol de TMEDA y 0.13 mmol de TEMPO en *neat conditions*. ^b Conversiones obtenidas mediante GC-FID analizando alícuotas de la reacción.

A continuación (Tabla 5) se muestran los resultados obtenidos al usar H₂O como disolvente. En este caso se observa que la atmósfera de O₂ es imprescindible para alcanzar conversiones completas (23 horas). Este hecho se relaciona con la necesidad de que el O₂ en fase gaseosa se disuelva en el medio de reacción (agua). Así, al utilizar O₂ como atmósfera de reacción se alcanzarán mayores concentraciones de oxígeno en el disolvente, lo que conduce a un aumento de la velocidad de reacción. Cabe destacar que el empleo de atmósfera de O₂ no lleva asociado la formación del ácido benzoico, producto derivado de un proceso de sobreoxidación no deseado.

Tabla 5: Optimización de la reacción de oxidación de alcohol bencílico (4) a benzaldehído (5) en H₂O, al aire y bajo atmósfera de O₂.



reacción al aire		reacción bajo atmósfera de O ₂	
tiempo de reacción ^a	conversión (%) ^b	tiempo de reacción ^a	conversión (%) ^b
30 min	8	2 h 40 min	36
1 h	8	5 h	64
1 h 30 min	10	23 h	100
2 h	10		
5 h	16		
22 h	49		

^a Condiciones generales de reacción: se hacen reaccionar bajo agitación 1 mmol de alcohol bencílico (4) con 0.013 mmol de CuCl₂·2H₂O, 0.013 mmol de TMEDA y 0.13 mmol de TEMPO en 1 mL de H₂O. ^b Conversiones obtenidas mediante GC-FID analizando alícuotas de la reacción.

Por tanto, y tras llevar a cabo la parametrización del primer paso del proceso *one-pot* tandem (oxidación del alcohol 4 en el aldehído 5), se establecieron como condiciones de reacción generales: *i*) 16 horas y reacción al aire cuando no se emplea disolvente (*neat conditions*); y *ii*) 23 horas y atmósfera de O₂ al usar agua como disolvente. Por ser la alternativa más sostenible, requerir de un menor tiempo de reacción y evitar el uso de atmósfera de O₂, el presente Trabajo Fin de Máster se va a centrar en la reacción en *neat conditions*. No obstante, se resaltan los resultados obtenidos empleando H₂O ya que trabajar sin disolvente limita la versatilidad de la propuesta sintética al quedar restringida al uso de sustratos (alcoholes) que sean líquidos a temperatura ambiente.

4.3.2.- Escalado y seguimiento de la reacción.

Al trabajar en *neat conditions* el volumen del medio de reacción se reduce prácticamente al volumen de alcohol bencílico empleado. Por tanto, partir de tan solo 1 mmol de alcohol bencílico (**4**) implica trabajar con un volumen de reacción de 103 μL . Trabajar con volúmenes de reacción tan pequeños conlleva dificultades experimentales añadidas que afectan a la reproducibilidad de las reacciones. Además, dificulta la monitorización de la reacción [nótese que el seguimiento de la reacción por GC-FID implica la extracción de una gota del medio de reacción en cada punto de análisis, lo que supone extraer aproximadamente 20-30 μL de la mezcla (es decir, un 20-30% del volumen inicial)]. A esto hay que sumar los posibles fenómenos de pérdida de masa ya comentados, asociados a la evaporación de benzaldehído (**5**, $P_{\text{eb}} = 178\text{ }^{\circ}\text{C}$)^c y/o alcohol bencílico (**4**, $P_{\text{eb}} = 205\text{ }^{\circ}\text{C}$)^c por estar agitando una cantidad de líquido mínima al aire durante 16 h. Por tanto, y para intentar minimizar estos problemas, se llevó a cabo un escalado de la metodología experimental empleada. Así, en un primer experimento se estudió la reacción de oxidación catalítica (primer paso del proceso *one-pot* tándem) empleando 5 mmol del alcohol **4** (518 μL), manteniendo las proporciones relativas del sistema catalítico ([CuCl_2 y TMEDA (1.3 mol%); TEMPO (13 mol%)]. De nuevo, y a pesar de que el aumento de escala suele llevar asociado un intrínseco aumento del tiempo de reacción, en nuestro caso pudimos obtener el aldehído **5** con un 99% de conversión a las 16 horas (GC-FID). La formación de benzaldehído fue confirmada mediante ^1H -RMN, ya que el espectro del crudo de reacción (tras 16 horas de reacción) mostró un singulete a 10.04 ppm característico de este compuesto. Por otro lado, en el espectro se observan trazas del alcohol bencílico (**4**, 4.75 ppm, s, 2H) empleado como reactivo de partida y del éster benzoato de bencilo (5.39 ppm, s, 2H), un subproducto habitual en las

^c Dato obtenido de Sigma-Aldrich.

reacciones de oxidación de alcohol bencílico.^{57,58} La integración de las señales características de los compuestos permite calcular una conversión del 95% para el benzaldehído (**5**), valor coherente con el observado por GC-FID (99%). En el anexo 8.3.1 pueden consultarse los espectros ¹H-RMN realizados a patrones comerciales de los compuestos **4** y **5**. Por otro lado, el anexo 8.3.2 recoge el espectro del crudo de reacción obtenido en la oxidación catalítica de 5 mmol de alcohol bencílico. La señal del subproducto benzoato de bencilo se asigna según los espectros ¹H-RMN descritos en la bibliografía para este compuesto.⁵⁹

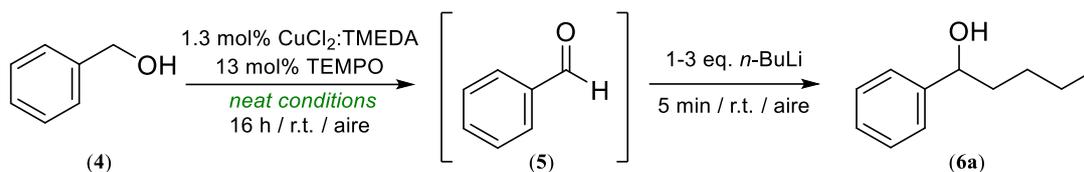
El aumento de la escala lleva asociado la adición de volúmenes grandes de los reactivos RLi en el segundo paso de reacción (p. ej. 15 equivalentes de *n*-BuLi supondrían el empleo de 6 mL de la disolución comercial). Teniendo en cuenta este hecho, decidimos llevar a cabo la reacción en una escala intermedia usando 3 mmol (311 μL) de alcohol bencílico (**4**). Por otro lado y como se ha mencionado anteriormente, el seguimiento de las reacciones en *neat conditions* implica pérdidas de masa considerables al tomar alícuotas del medio de reacción para estudiarlas por GC-FID. Dado que en el apartado 4.3.1 se ha visto que la conversión es prácticamente máxima a las 16 horas, se tomará este tiempo como óptimo para producir la oxidación cuantitativa de alcohol bencílico (**4**) en benzaldehído (**5**) y, por lo tanto, no se realizará monitorización alguna de la reacción a tiempos intermedios.

4.3.3.- Parametrización del número de equivalentes de RLi a añadir en el segundo paso de reacción.

Como ya hemos comentados anteriormente, la adición de reactivos RLi a electrófilos orgánicos bajo condiciones aeróbicas, en presencia de humedad y a temperatura ambiente suele requerir de su empleo en exceso (generalmente 3 eq.).²³⁻²⁸

Para tratar de mejorar la economía atómica de nuestro proceso *one-pot* tándem intentamos optimizar/reducir el número de equivalentes (eq.) de RLi adicionados en el segundo paso de reacción. Para ello, se estudió el proceso *one-pot* tándem híbrido en las condiciones ya parametrizadas anteriormente [3 mmol de alcohol bencílico (**4**), *neat conditions*, al aire, 16 horas] pero añadiendo respectivamente 1, 2 o 3 eq. de *n*-BuLi (disolución 2.5 M en hexano). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 6. Como se puede observar en esta Tabla, los mejores resultados se obtuvieron con el uso de 2 eq. del reactivo organolítico *n*-BuLi. El descenso del rendimiento cuando se usan 3 eq. de *n*-BuLi tiene su origen en la exotermicidad de la reacción. De este modo, el empleo de un fuerte exceso de RLi combinado con la nueva cantidad del reactivo **4** empleado (3 mmol) dio lugar a una reacción muy violenta donde la alta temperatura alcanzada puede haber originado evaporación del sustrato de partida y/o del aldehído generado. En la Figura 5 se recoge el espectro registrado para el crudo de reacción resultante al añadir 2 eq. de *n*-BuLi. Los otros dos espectros de ¹H-RMN utilizados para el cálculo de la conversión por integración de señales (1 eq. y 3 eq.) se pueden consultar en el anexo 8.3.3. Las señales observadas en los espectros de ¹H-RMN son, en todos los casos, coherentes con las encontradas en la bibliografía para el alcohol **6a**.⁵⁶

Tabla 6: Optimización del número de equivalentes de RLi adicionados en el segundo paso del proceso *one-pot* tándem híbrido en estudio.



Entrada ^a	Eq. <i>n</i> -BuLi	Conversión (%) ^b
1	1	78
2	2	99
3	3	79

^a Condiciones generales de reacción: se hacen reaccionar bajo agitación 3 mmol de alcohol bencílico (4) con 0.039 mmol de CuCl₂·2H₂O, 0.039 mmol de TMEDA y 0.39 mmol de TEMPO en *neat conditions*. Transcurridas 16 h, se adicionó el volumen de la disolución de *n*-BuLi 2.5 M en hexano correspondiente. ^b Conversiones obtenidas mediante integración por ¹H-RMN.

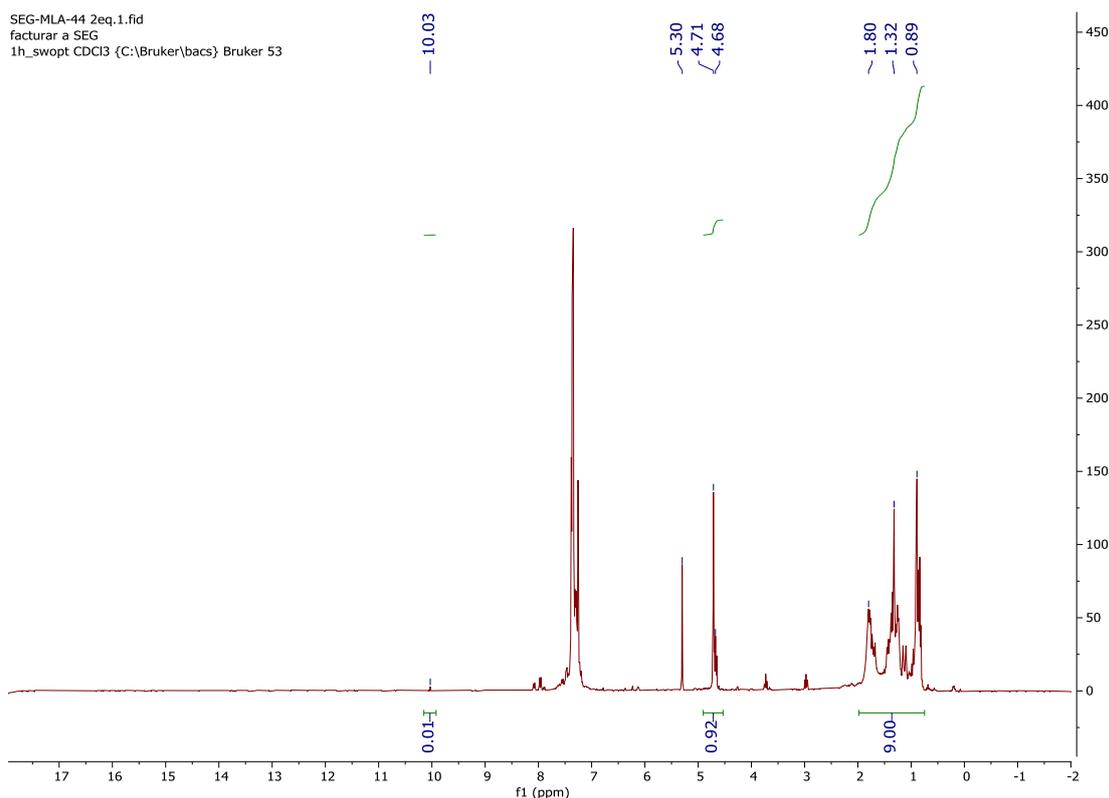
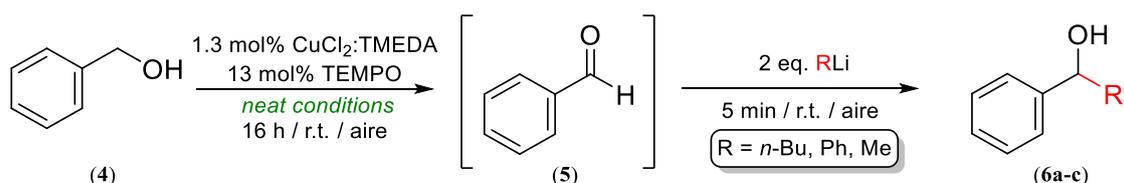


Figura 5: Espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción resultante al añadir 2 eq. de *n*-BuLi.

Por tanto, y tras esta parametrización, se estableció como óptimo el uso de 2 eq. de reactivo organolítico (RLi), ya que es la mínima cantidad que permite consumir completamente el benzaldehído generado en el primer paso del proceso *one-pot* tándem.

4.4.- Empleo del proceso *one-pot* tándem híbrido en condiciones óptimas para sintetizar diferentes alcoholes secundarios.

En base a los experimentos realizados en el apartado 4.3 se fijan como condiciones de reacción óptimas las indicadas en el Esquema 12. Como ya se ha comentado, el objetivo final del presente TFM consiste en emplear dichas condiciones con diferentes compuestos organolíticos [*n*-butil litio (*n*-BuLi, disolución 2.5 M en hexano); fenil litio (PhLi, disolución 1.9 M en dibutiléter); y metil litio (MeLi, disolución 1.6 M en dietiléter)] para sintetizar, respectivamente, los alcoholes secundarios 1-fenilpentanol (**6a**), benzhidrol (**6b**) y 1-feniletanol (**6c**). Se recoge la estructura de estos compuestos en la Figura 6.



Esquema 12: Condiciones óptimas para el proceso *one-pot* tándem híbrido que combina la oxidación selectiva de alcohol bencílico (**4**) a benzaldehído (**5**) catalizada por el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA con la adición de compuestos organolíticos para sintetizar los alcoholes secundarios **6a-c**.

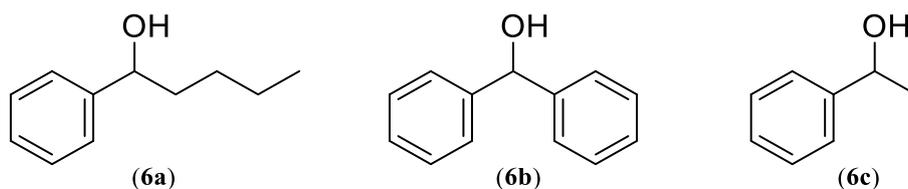
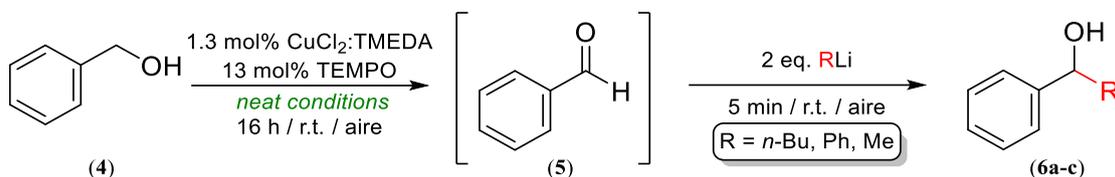


Figura 6: Estructura del 1-fenilpentanol (**6a**), benzhidrol (**6b**) y 1-feniletanol (**6c**).

La Tabla 7 muestra los resultados obtenidos al estudiar el uso de diferentes reactivos RLi en *neat conditions*. Los productos sintetizados se caracterizaron por comparación de su espectro de ¹H-RMN con los espectro de patrones comerciales en el caso de **6b-c** (disponibles en el anexo 8.4.1) y por comparación con las señales descritas en la bibliografía en el caso de **6a**.⁵⁶ Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los

productos **6a-c** aislados (tras purificación por columna cromatográfica) obtenidos mediante la metodología *one-pot* tándem se pueden consultar en el anexo 8.4.2.

Tabla 7: Resultados del empleo del proceso *one-pot* tándem híbrido en condiciones óptimas para sintetizar los alcoholes secundarios **6a-c**.



Entrada ^a	RLi	Conv (%) 2 ^o paso ^b	Producto	Rend. (%) ^c
1	<i>n</i> -BuLi	99	6a	27
2	PhLi	100	6b	31
3	MeLi	100	6c	45

^a Condiciones generales de reacción: se hacen reaccionar bajo agitación 3 mmol de alcohol bencílico (**4**) con 0.039 mmol de CuCl₂·2H₂O, 0.039 mmol de TMEDA y 0.39 mmol de TEMPO en *neat conditions*. Transcurridas 16 h, se adicionó el volumen de la disolución de RLi correspondiente. ^b Conversión (conv.) medida mediante integración en el espectro ¹H-RMN. ^c Rendimientos obtenidos para los productos **6a-c** aislados (columna cromatográfica).

Si bien las conversiones del segundo paso de reacción fueron cuantitativas (únicamente se observó un 1% de **5** en la adición de *n*-BuLi), el proceso *one-pot* tándem optimizado transcurrió con rendimientos bajos en el caso de **6a** y **6b** (27 y 31% respectivamente) y con un rendimiento moderado en el caso de **6c** (45%). Esto se debe a que en los tres casos se observan importantes cantidades de alcohol bencílico (**4**) en los crudos de reacción [señal a 4.71 ppm (*s*, 2H); %^d de **4** no calculable en el caso de *n*-BuLi por solapamiento de señales; 45% de **4** en la adición de PhLi; 26% en la adición de MeLi]. En el anexo 8.4.3 pueden consultarse los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción de las tres adiciones. En el anexo 8.4.4 pueden consultarse los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN realizados al alcohol bencílico aislado del crudo de reacción (adición de MeLi) por columna cromatográfica, confirmándose así como alcohol bencílico (**4**) el compuesto

^d calculado considerando las integraciones de las señales características de **4**, **5** y **6a-c** en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

que genera la señal a 4.71 ppm en los diferentes crudos de reacción. Para comprobar si la aparición de **4** fue debida al empleo de *neat conditions*, se decidió realizar un blanco de reacción (estudio de la adición de 2 eq. PhLi a 3 mmol de benzaldehído comercial en *neat conditions*; espectro ^1H -RMN del crudo de la reacción disponible en el anexo 8.4.5). Una ampliación del espectro ^1H -RMN realizado al crudo de reacción se recoge en la Figura 7, donde se puede observar la formación del alcohol bencílico de partida (**4**) en un 36%^d (señal característica a 4.70 ppm). Por lo tanto, el empleo de *neat conditions* en la adición de PhLi a benzaldehído lleva asociado una reacción no deseada de formación del alcohol bencílico (**4**) de partida.

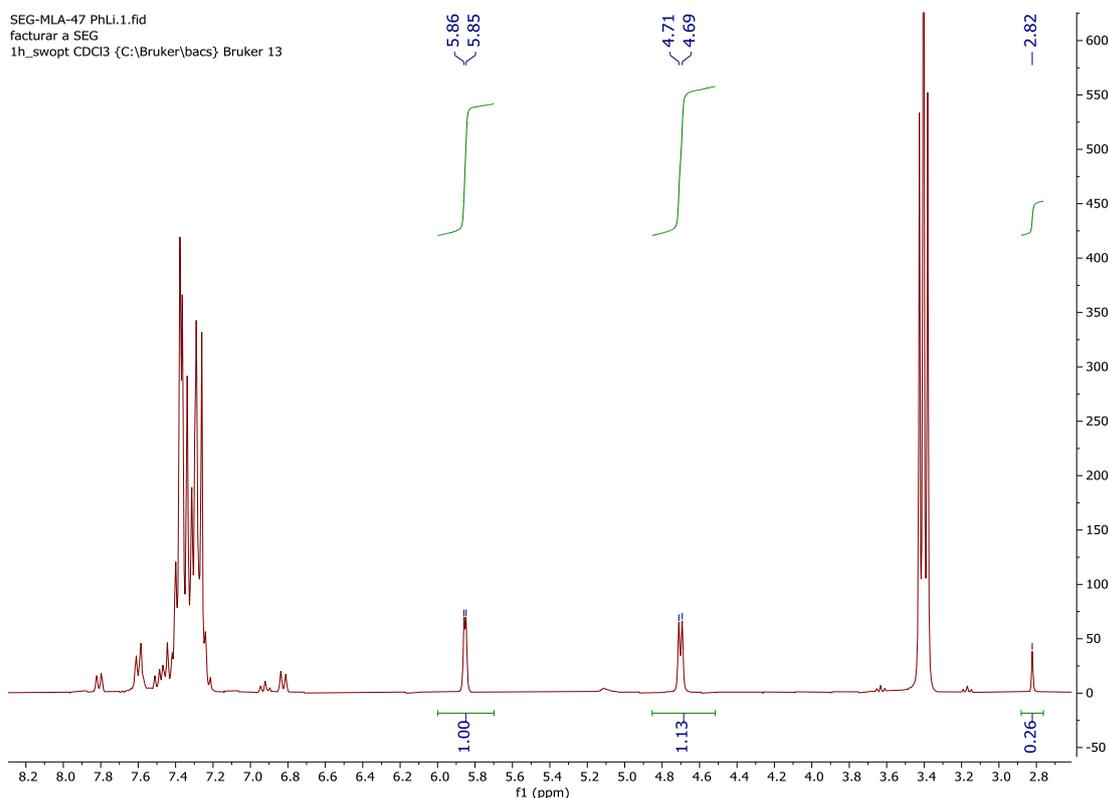


Figura 7: Ampliación del espectro ^1H -RMN del crudo de reacción resultante de la adición de PhLi a 3 mmol de benzaldehído (**5**) comercial.

Otro factor que puede explicar los rendimientos bajos obtenidos es la aparición de subproductos de reacción, los cuáles han sido aislados mediante columna cromatográfica en los casos de las adiciones de *n*-BuLi y PhLi. Por comparación de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de ambos compuestos (anexo 8.4.6) con la bibliografía,⁶⁰ se

identificaron los subproductos como 5-fenilnonan-5-ol (**7a**, Figura 8, subproducto resultante de la adición de *n*-BuLi) y trifenilmetanol (**7b**, Figura 8, subproducto resultante de la adición de PhLi).

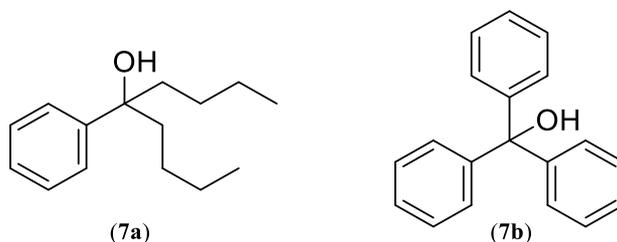
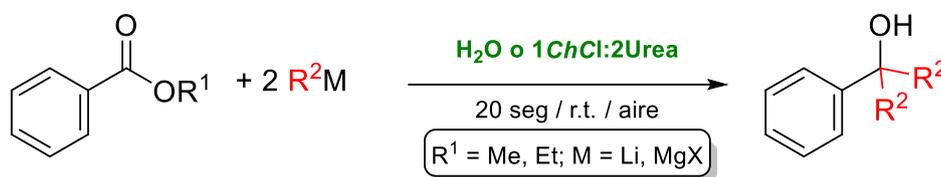


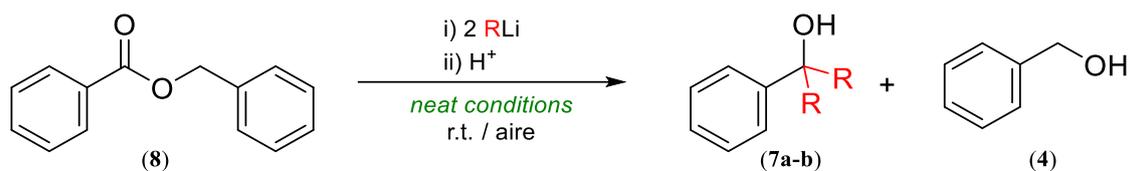
Figura 8: Estructuras del 5-fenilnonan-5-ol (**7a**) y del trifenilmetanol (**7b**).

Tanto la aparición de alcohol bencílico (**4**) como la de los subproductos **7a-b** se puede explicar teniendo en cuenta que la bibliografía reporta que los benzoatos de metilo o etilo experimentan reacciones de doble adición de compuestos organometálicos (RLi/RMgX) ultrarrápidas (20 segundos) para dar alcoholes terciarios, según recoge el Esquema 13.⁶⁰



Esquema 13: Reacción de benzoatos de alquilo con compuestos organometálicos polares (RLi/RMgX) para dar lugar a alcoholes terciarios.

Así, y teniendo en cuenta la ya comentada formación del éster benzoato de bencilo (**8**) como subproducto en la reacción de oxidación catalítica, éste podría reaccionar con dos equivalentes de RLi dando lugar a los subproductos **7a-b** y al alcohol bencílico (**4**) tras la posterior neutralización de la mezcla de reacción con una disolución saturada de NH₄Cl (ver Esquema 14).



Esquema 14: Doble adición de compuestos organolíticos (RLi) al benzoato de bencilo (**8**) para dar los subproductos de reacción (**7a-b**) y alcohol bencílico (**4**).

De este modo, se puede explicar la aparición tanto de los subproductos **7a-b** como del reactivo **4** al añadir un compuesto organolítico al benzaldehído (**5**) bajo *neat conditions*. Además, esta reacción supone que los subproductos **7a-b** y el reactivo **4** estén en proporción molar 1:1, algo que se cumple en el espectro ¹H-RMN del crudo resultante de la adición de PhLi, ya que éste (Figura 9) muestra una proporción relativa **7b:4** de 1:1.07 [señal característica de **7b** a 2.80 ppm (*s*, 1H); señal característica de **4** a 4.71 ppm (*s*, 2H); proporción **7a:4** no calculada a causa de un solapamiento entre señales características]. No obstante, se observaron inconsistencias al explicar la proporción relativa entre el producto **6b** y el subproducto **7b**. Esto se debe a que la proporción benzaldehído:éster (**5:8**) existente en el espectro ¹H-RMN del crudo de la reacción de oxidación (anexo 8.3.2) es de 25:1, mientras que la proporción **6b:7b** presente en el espectro ¹H-RMN del crudo de la reacción de adición de PhLi (Figura 9) es de 1.3:1 (las proporciones relativas se deberían de mantener ya que **6b** se genera a partir de **5** y **7b** a partir de **8**). Esto implica que al adicionar el RLi en el segundo paso de reacción se ha formado benzoato de bencilo (**8**) que, a su vez, genera los subproductos **7a-b** por reacción con 2 eq de PhLi. Esta propuesta también es necesaria para explicar los resultados obtenidos en el blanco de reacción realizado en el que se añadió PhLi a benzaldehído comercial. En el espectro de ¹H-RMN del crudo resultante del blanco de reacción (Figura 7) se observa la señal del subproducto de reacción **7b**. El espectro ¹H-RMN del benzaldehído comercial empleado (anexo 8.3.1) no muestra trazas de benzoato de bencilo (**8**), lo que también sugiere que este se tuvo que formar tras la adición de RLi.

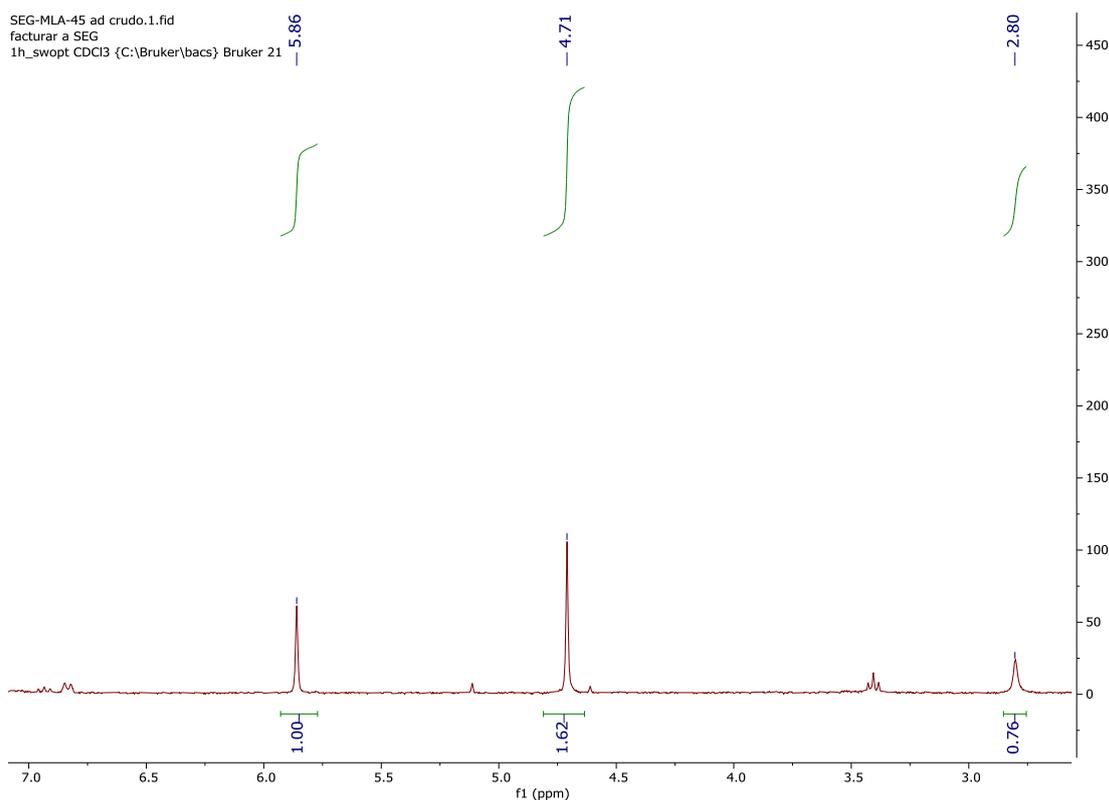
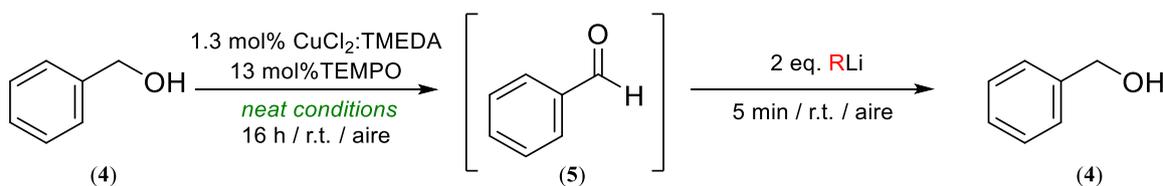


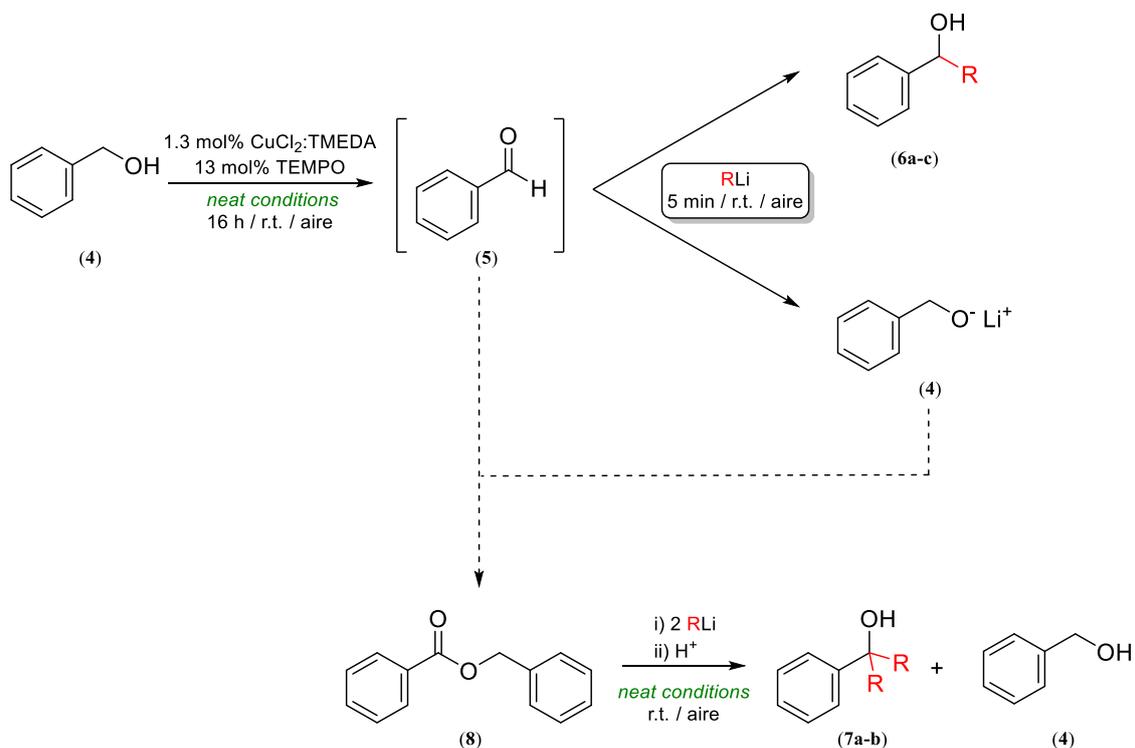
Figura 9: Ampliación del espectro ^1H -RMN del crudo de reacción resultante de la adición de 3 eq de PhLi a benzaldehído (**5**) generado mediante el proceso *one-pot* tándem híbrido diseñado.

Por ser la única opción que permite explicar todos los resultados obtenidos, se propone que la adición de reactivos RLi a benzaldehído (**5**) en *neat conditions* provoca su reducción parcial a alcohol bencílico (**4**) según indica el Esquema 15. El alcohol bencílico resultante, presente en forma de alcóxido dado el medio básico resultante de la adición de RLi, puede reaccionar con benzaldehído restante en el medio de reacción dando lugar al benzoato de bencilo (**8**) que, en una etapa posterior, reacciona con 2 eq. de RLi dando los subproductos de reacción **7a-b** y regenerando el alcohol bencílico.



Esquema 15: Reducción de benzaldehído (**5**) para dar alcohol bencílico (**4**) mediante adición de compuestos organometálicos (RLi) en *neat conditions*.

El Esquema 16 recoge, a modo de resumen, el conjunto de reacciones observadas en el presente Trabajo Fin de Máster. Al realizar el proceso *one-pot* *tándem* en *neat conditions*, la adición de RLi al benzaldehído (**5**) provoca dos reacciones paralelas; *i*) la formación del alcohol secundario **6a-c** (nuestro objetivo de estudio); y *ii*) la reducción a alcohol bencílico (**4**). El alcohol bencílico generado en el segundo paso, activado por el pH básico existente en el medio, reacciona en forma de alcóxido con benzaldehído dando lugar al benzoato de bencilo (**8**). En una nueva reacción, el éster **8** reacciona con el exceso del reactivo RLi presente en el medio dando lugar a los alcoholes terciarios **7a-b** observados y regenerado el alcohol bencílico (**4**).



Esquema 16: Resumen de las reacciones observadas al añadir compuestos organolíticos (RLi) a benzaldehído (**5**) en *neat conditions* para dar los alcoholes secundarios **6a-c** y los alcoholes terciarios **7a-b**.

Como resumen final para este Trabajo de Fin de Máster, se concluye que hemos logrado diseñar un proceso *one-pot* *tándem* híbrido que combina la oxidación catalítica del alcohol bencílico (**4**) a benzaldehído (**5**) con una posterior adición de compuestos organolíticos (RLi) para dar los alcoholes secundarios (**6a-c**). No obstante, en las

condiciones propuestas en este trabajo el procedimiento no es eficiente, presuntamente a causa de la existencia de reacciones secundarias paralelas. A priori, existen varias modificaciones que se podrían realizar con el fin de alcanzar mejores rendimientos. Una corrección inmediata supondría usar reactivos de Grignard (RMgX)⁶¹ en vez de compuestos organolíticos (RLi), ya que los primeros son menos reactivos y podrían no promover la reducción del benzaldehído (**5**) a alcohol bencílico (**4**). También se podría valorar realizar la reacción de oxidación en *neat conditions* y añadir un pequeño volumen de un co-solvente sostenible (p. ej. ciclopentilmetil éter, *CPME*) antes de realizar la adición del compuesto organolítico para ver si de esta forma se favorece la reacción de adición frente a las reacciones secundarias.

5.- PARTE EXPERIMENTAL

5.1.- Condiciones generales de reacción.

Las reacciones descritas en el presente Trabajo Fin de Máster fueron realizadas al aire o bajo una atmósfera de O₂. En este segundo caso, se coloca un globo lleno de este gas en la parte posterior de una jeringuilla (sin émbolo), la cual se pincha mediante una aguja en un septum colocado en el recipiente de reacción. El recipiente se purga para dejar salir el aire pinchando una segunda aguja en el septum durante unos minutos. Los reactivos [alcohol bencílico (**4**, Aldrich, >99%), benzaldehído (**5**, Alfa Aesar, 99%)], los componentes del sistema catalítico [CuCl₂·2H₂O (Scharlau, >99%), TEMPO (Aldrich, 99%), TMEDA (Aldrich, 98%)] y los compuestos organolíticos empleados [*n*-BuLi (Aldrich, disolución 2.5 M en hexano), PhLi (Aldrich, disolución 1.9 M en dibutiléter) y MeLi (Aldrich, disolución 1.6 M en dietiléter)] fueron adquiridos de las casas comerciales indicadas y se emplearon sin purificación previa. Los disolventes utilizados en las etapas de extracción y purificación [CH₂Cl₂, *n*-hexano, acetato de etilo (AcOEt), dietiléter (Et₂O)] fueron empleados sin purificación previa. Los DESs se prepararon bajo atmósfera inerte (Ar) empleando línea de vacío y técnicas de Schlenk convencionales. Los precursores de los DESs [cloruro de colina (*ChCl*, TCI, >98%), glicerol (*Gly*, Alfa Aesar, 99%), urea (Aldrich, 99%)] fueron obtenidos de las fuentes comerciales indicadas y empleados según fueron recibidos.

5.2.- Técnicas empleadas en el seguimiento de las reacciones.

Las reacciones descritas en el presente Trabajo Fin de Máster se han monitorizado mediante cromatografía de gases (GC) acoplada a un detector de ionización por llama (FID). Se han empleado dos equipos distintos: *i*) Hewlett Packard HP6890 (columna capilar de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro y 0.25 μm de espesor); y *ii*) Agilent

Technologies 7820a HP-5 (columna capilar de 30 m de longitud, 0.32 mm de diámetro y 0.25 μm de espesor). En ambos casos se utilizó helio como gas portador trabajando con un flujo constante de 4 mL/min y se prepararon las muestras de análisis tomando alícuotas de los correspondientes medios de reacción y diluyéndolas con AcOEt hasta un volumen final aproximado de 1 mL.

5.3.- Técnicas empleadas en la caracterización de los compuestos.

Los compuestos sintetizados se han caracterizado mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de núcleos de ^1H y ^{13}C desacoplado de ^1H [$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$]. Los experimentos se han realizado en un equipo BRUKER AV-300 que opera a 300.13 MHz (^1H) y 75.48 MHz [$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$], utilizando tubos de 5 mm de diámetro y CDCl_3 como disolvente. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) tomando como referencia la señal del tetrametilsilano (SiMe_4 , TMS). La multiplicidad de las señales aparece entre paréntesis de acuerdo con la siguiente secuencia detallada a continuación: singulete (*s*), doblete (*d*), triplete (*t*), doblete de tripletes (*dt*), cuatriplete (*q*) y multiplete (*m*). Las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hertzios (Hz).

5.4.- Procedimiento experimental.

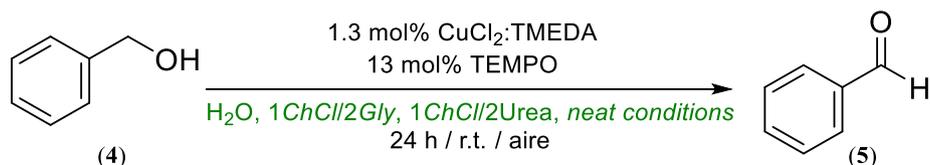
5.4.1.- Preparación de los DESs.

Los líquidos eutécticos profundos (*DESs*) se han preparado empleando cloruro de colina (*ChCl*) como aceptor de enlaces de hidrógeno (*AEH*) y glicerol (*Gly*) o urea como dadores de enlaces de hidrógeno (*DEH*). La proporción molar *AEH/DEH* fue de 1:2 en ambos casos.

- *DES 1ChCl/2Gly*: en un matraz de dos bocas de 100 mL se adicionaron, bajo atmósfera inerte, 30 g (0.21 mol) de *ChCl* (PM: 139.62 g/mol) y 31.40 mL (0.42 mol) de glicerol (PM: 92.09 g/mol; ρ : 1.26 g/mL). La mezcla resultante se calentó a 80 °C bajo agitación magnética y pasando una corriente de Ar durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo se obtuvo una mezcla incolora con la composición *1ChCl/2Gly*, que se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se guardó bajo atmósfera inerte. Se empleó sin tratamientos posteriores.
- *DES 1ChCl/2Urea*: en un matraz de dos bocas de 100 mL se adicionaron, bajo atmósfera inerte, 30 g (0.21 mol) de *ChCl* (PM: 139.62 g/mol) y 26 g (0.42 mol) de urea (PM: 60.06 g/mol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C bajo agitación magnética y pasando una corriente de Ar durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo se obtuvo una mezcla incolora con la composición *1ChCl/2Urea*, que se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se guardó bajo atmósfera inerte. En ocasiones es necesario calentar el disolvente antes de emplearlo ya que en las épocas del año más frías este *DES* solidifica ($P_{fus} = 12$ °C).

5.4.2.- Estudio de la viabilidad de la oxidación de alcohol bencílico (4) a benzaldehído (5) empleando el sistema catalítico CuCl₂/TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles.

El estudio de la viabilidad de oxidar catalíticamente el alcohol bencílico (4) a benzaldehído (5) empleando el sistema catalítico CuCl₂/TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles se realizó analizando mediante GC-FID las proporciones relativas de 4 y 5 obtenidas según el siguiente esquema de reacción:

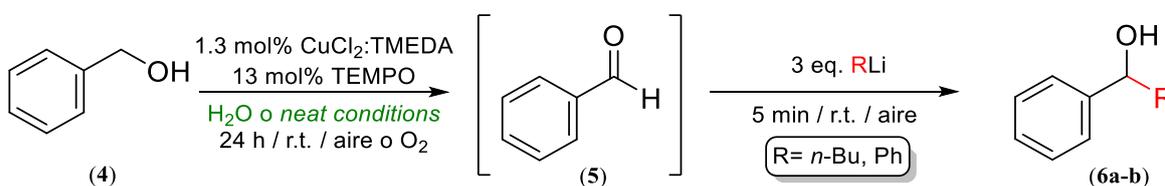


Procedimiento experimental: en un tubo de vidrio se adicionó, en este orden, un imán magnético, 0.0022 g (0.013 mmol) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (PM: 170.48 g/mol), 0.02 g (0.13 mmol) de TEMPO (PM: 156.25 g/mol), 103 μL (1 mmol) de alcohol bencílico (PM: 108.14 g/mol; ρ : 1.045 g/mL), 1 mL de disolvente [si se empleara este (H_2O o *DES*)] y 2 μL (0.013 mmol) de TMEDA (PM: 116.21 g/mol; ρ : 0.78 g/mL). Tras 24 horas agitando al aire y a temperatura ambiente, se añaden 3 mL de AcOEt y 3 mL de una disolución saturada de NaCl (*brine*) en el caso de usar *DES*s. Tras unos minutos se detiene la agitación y, tras permitir la separación de fases, se coge una alícuota de la fase orgánica (introduciendo la punta de una pipeta *Pasteur*). En el caso de emplear H_2O o *neat conditions*, no se añade ni AcOEt ni *brine* y la alícuota de la muestra se coge manteniendo la agitación. La alícuotas tomadas se diluyeron con AcOEt y se filtraron con un algodón antes de inyectarse en el GC-FID. La conversión se calculó integrando las áreas de las señales de **4** y **5**, las cuales son conocidas por haber registrado las señales de patrones comerciales. **Conversión 5 (%)**: 82 (H_2O), 15 (1*ChCl*/2*Gly*), 13 (1*ChCl*/2*Urea*), 99 (*neat conditions*).

5.4.3.- *Estudio de la viabilidad de combinar la oxidación de alcohol bencílico (4) a benzaldehído (5), catalizada por el sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$ en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos (RLi).*

La viabilidad del proceso *one-pot* tándem híbrido que combina la oxidación catalítica del alcohol bencílico (**4**) a benzaldehído (**5**) empleando el sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$ en condiciones sostenibles con la adición de compuestos

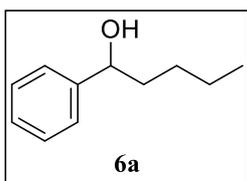
organolíticos (RLi) se estudió en H₂O y *neat conditions* empleando *n*-butil litio (*n*-BuLi) y fenil litio (PhLi). La conversión del primer paso de reacción (que se realizó tanto al aire como bajo atmósfera de O₂) se midió por GC-FID mientras que la conversión del segundo paso del proceso se calculó integrando en ¹H-RMN las señales características de los productos **6a-b** y del benzaldehído (**5**). La conversión que se va a indicar en este apartado corresponde a la conversión del proceso global calculada multiplicando las conversiones de ambos pasos. Se recoge a continuación el esquema de reacción seguido:



Procedimiento experimental: en un tubo de vidrio se adicionó, en este orden, un imán magnético, 0.0022 g (0.013 mmol) de CuCl₂·2H₂O (PM: 170.48 g/mol), 0.02 g (0.13 mmol) de TEMPO (PM: 156.25 g/mol), 103 μL (1 mmol) de alcohol bencílico (PM: 108.14 g/mol; ρ: 1.045 g/mL), 1 mL de H₂O [si se empleara ésta] y 2 μL (0.013 mmol) de TMEDA (PM: 116.21 g/mol; ρ: 0.78 g/mL). En los casos en los que se empleó atmósfera de O₂, se colocó un septum en la parte superior del tubo y se pinchó una jeringuilla que contuviese en su parte posterior un globo relleno de este gas. Se pincha una segunda aguja en el septum durante 5 min para purgar el aire contenido en el recipiente. Tras 24 horas agitando a temperatura ambiente (bien al aire o bajo atmósfera de O₂) y tras tomar una alícuota para el estudio por GC-FID, se adicionaron 1.2 mL de una disolución 2.5 M de *n*-BuLi en hexano (3 mmol, producto **6a**) o 1.6 mL de una disolución 1.9 M de PhLi en dibutiléter (3 mmol, producto **6b**). Tras cinco minutos agitando al aire y a temperatura ambiente, se para la reacción añadiendo, lentamente, 3 mL de CH₂Cl₂ y 3 mL de una disolución de NH₄Cl saturada. A continuación, la mezcla

se transfiere a un embudo de extracción donde se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) y se lava la fase orgánica con una disolución de NH_4Cl saturada (5 mL). La fase orgánica resultante se seca con sulfato de sodio (Na_2SO_4). Tras filtrar usando papel de filtro y embudo cónico, se eliminan disolventes en el rotavapor y en la línea de vacío y se registra el espectro de ^1H -RMN. La purificación del producto se realizó mediante columna cromatográfica, empleando SiO_2 como fase estacionaria y mezclas hexano/AcOEt 7:1 o 4:1 como fases móviles. De nuevo, se eliminaron disolventes utilizando rotavapor y línea de vacío. Se recogen a continuación las características y los datos de ^1H -RMN obtenidos para los productos puros:

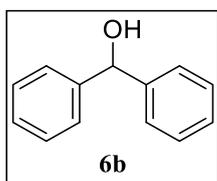
1-fenilpentanol (6a): aceite ligeramente amarillento.



Conversión: 74% ($\text{H}_2\text{O}/\text{aire}$); 89% ($\text{H}_2\text{O}/\text{O}_2$); 96% (*neat*/ O_2).

Rendimiento: 16% ($\text{H}_2\text{O}/\text{aire}$, 26 mg); 21% ($\text{H}_2\text{O}/\text{O}_2$, 35 mg); 45% (*neat*/ O_2 , 73 mg).

^1H -RMN (300.13 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.37-7.29 (*m*, 5H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 4.67 (*t*, 1H, $J = 6.7$ Hz, $\text{PhCH}(\underline{\text{H}})(\text{OH})-$), 2.02 (*s*, 1H, $-\text{OH}$), 1.89-1.66 (*m*, 2H, $\text{PhCH}(\text{OH})\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 1.46-1.22 (*m*, 4H, $\text{PhCH}(\text{OH})\text{CH}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$), 0.91 (*t*, 3H, $J = 7.0$ Hz, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).



benzhidrol (6b): sólido blanco.

Conversión: 85% ($\text{H}_2\text{O}/\text{O}_2$); 99% (*neat*/ O_2).

Rendimiento: 49% ($\text{H}_2\text{O}/\text{O}_2$, 90 mg); 54% (*neat*/ O_2 , 100 mg).

^1H -RMN (300.13 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.40-7.31 (*m*, 10H, $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.85 (*d*, 1H, $J = 3.7$ Hz, $\text{Ph}_2\text{C}(\underline{\text{H}})(\text{OH})$), 2.2 (*d*, 1H, $J = 3.6$ Hz, $\text{Ph}_2\text{CH}(\underline{\text{O}}\underline{\text{H}})$).

5.4.4.- Optimización del proceso *one-pot* *tándem* híbrido que combina la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, catalizada por el sistema $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$ en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos.

Se optimizaron tres parámetros del proceso *one-pot* *tándem*: *i*) tiempo de reacción y uso de atm. de O_2 en el primer paso de reacción según las condiciones empleadas (H_2O o *neat conditions*); *ii*) escalado y seguimiento de la reacción; y *iii*) número de equivalentes de RLi añadidos en el segundo paso del proceso.

i) Tiempo de reacción y empleo de atmósfera de O_2 : se realizaron cuatro reacciones de oxidación (primer paso del proceso *one-pot*) de acuerdo con las siguientes combinaciones de condiciones: *neat*/aire, *neat*/ O_2 , H_2O /aire, $\text{H}_2\text{O}/\text{O}_2$. En cada una de ellas se adicionó en un tubo de vidrio y por este orden, un imán magnético, 0.0022 g (0.013 mmol) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (PM: 170.48 g/mol), 0.02 g (0.13 mmol) de TEMPO (PM: 156.25 g/mol), 103 μL (1 mmol) de alcohol bencílico (PM: 108.14 g/mol; ρ : 1.045 g/mL), 1 mL de H_2O si se empleara esta y 2 μL (0.013 mmol) de TMEDA (PM: 116.21 g/mol, ρ : 0.78 g/mL). En los casos en los que se empleó atmósfera de O_2 , se colocó un septum en la parte superior del tubo y se pinchó una jeringuilla que contuviese en su parte posterior un globo relleno de este gas. Se pincha una segunda aguja en el septum durante 5 min para purgar el aire contenido en el recipiente. Tras el tiempo pertinente agitando a temperatura ambiente, se tomaron alícuotas de las muestras bajo agitación, las cuales se diluyeron con AcOEt hasta un volumen aproximado de 1 mL y se filtraron con un algodón antes de inyectarse en el GC-FID. La conversión al tiempo de reacción correspondiente se calculó integrando las áreas de las señales de **4** y **5**, las cuales son conocidas por haber registrado las señales de patrones comerciales. En el caso de atmósfera de O_2 , el septum

se retiraba para coger la muestra. Tras ello, se volvía a colocar el septum con el globo de O₂ y a purgar el tubo pinchando una aguja durante 5 min.

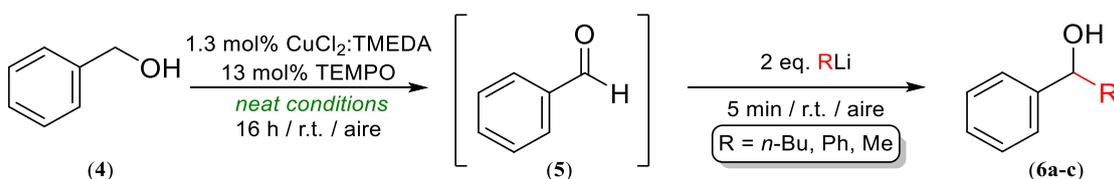
ii) Escalado y seguimiento de reacción: se realizó una reacción de oxidación (primer paso del proceso *one-pot*) añadiendo en un tubo de vidrio, y por este orden, un imán magnético, 0.011 g (0.065 mmol) de CuCl₂·2H₂O (PM: 170.48 g/mol), 0.1 g (0.65 mmol) de TEMPO (PM: 156.25 g/mol), 518 µL (5 mmol) de alcohol bencílico (PM: 108.14 g/mol; ρ: 1.045 g/mL) y 10 µL (0.065 mmol) de TMEDA (PM: 116.21 g/mol; ρ: 0.78 g/mL). Tras 16 h agitando al aire y a temperatura ambiente, se tomó bajo agitación una alícuota de la muestra que, tras diluir con AcOEt hasta un volumen aproximado de 1 mL, se registró en el GC-FID resultando una conversión del 99% (calculada integrando las áreas de las señales de **4** y **5**). A las 16 h de reacción, ésta se paró añadiendo 3 mL de agua destilada y 3 mL de CH₂Cl₂. A continuación, la mezcla se transfiere a un embudo de extracción donde se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y se lava la fase orgánica con *brine* (10 mL). La fase orgánica resultante se seca con sulfato de sodio (Na₂SO₄). Tras filtrar usando papel de filtro y embudo cónico, se eliminan disolventes en el rotavapor y en la línea de vacío y se registra el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción (líquido de color azul muy oscuro, 601.4 mg).

iii) Número de equivalentes de RLi añadidos en el segundo paso de reacción: se realizaron tres procesos *one-pot* tándem en paralelo. El primer paso fue común a todos ellos; se añadieron en un tubo de vidrio y, por este orden un imán magnético, 0.0067 g (0.039 mmol) de CuCl₂·2H₂O (PM: 170.48 g/mol), 0.0609 g (0.39 mmol) de TEMPO (PM: 156.25 g/mol), 311 µL (3 mmol) de alcohol bencílico (PM: 108.14 g/mol; ρ: 1.045 g/mL) y 6 µL (0.039 mmol) de TMEDA (PM: 116.21 g/mol; ρ: 0.78 g/mL). Tras 16 h agitando al aire y a temperatura ambiente se añadieron, respectivamente, 1.2 mL (3 mmol,

1 eq.); 2.4 mL (6 mmol, 2 eq.) y 3.6 mL (9 mmol, 3 eq.) de una disolución 2.5 M de *n*-BuLi en hexano. Tras cinco minutos agitando al aire, se detiene la reacción añadiendo, lentamente, 3 mL de CH₂Cl₂ y 3 mL de una disolución de NH₄Cl saturada. A continuación, la mezcla de reacción obtenida en cada caso se transfiere a un embudo de extracción donde se extraen las fases acuosas con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y se lavan las fases orgánicas con una disolución de NH₄Cl saturada (10 mL). Las fases orgánicas resultantes se secan con sulfato de sodio (Na₂SO₄). Tras filtrar usando papel de filtro y embudo cónico, se eliminan disolventes en el rotavapor y en la línea de vacío y se registran los espectros de ¹H-RMN de los tres crudos de reacción, todos aceites de color amarillento.

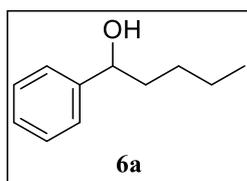
5.4.5.- Empleo del proceso one-pot tándem híbrido en condiciones óptimas para sintetizar diferentes alcoholes secundarios.

El último procedimiento del presente Trabajo Fin de Máster fue estudiar el proceso *one-pot* tándem híbrido en las condiciones de reacción óptimas con la adición de *n*-BuLi, PhLi y MeLi según recoge el siguiente esquema de reacción:



Procedimiento experimental: en un tubo de vidrio se añadió, por este orden, un imán magnético, 0.0067 g (0.039 mmol) de CuCl₂·2H₂O (PM: 170.48 g/mol), 0.0609 g (0.39 mmol) de TEMPO (PM: 156.25 g/mol), 311 μL (3 mmol) de alcohol bencílico (PM: 108.14 g/mol; ρ: 1.045 g/mL) y 6 μL (0.039 mmol) de TMEDA (PM: 116.21 g/mol; ρ: 0.78 g/mL). Tras 16 h agitando al aire y a temperatura ambiente se añadieron, según el caso: 2.4 mL de una disolución 2.5 M de *n*-BuLi en hexano (6 mmol, producto **6a**, subproducto **7a**); 3.2 mL de una disolución 1.9 M de PhLi en dibutiléter (6 mmol,

producto **6b**, subproducto **7b**); 3.8 mL de una disolución 1.6 M de MeLi en Et₂O (6 mmol, producto **6c**). Tras cinco min agitando al aire, se para la reacción. En el caso de la adición de *n*-BuLi se añade, lentamente, 3 mL de CH₂Cl₂ y 3 mL de una disolución de NH₄Cl saturada. A continuación, la mezcla se transfiere a un embudo de extracción donde se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). En los casos de las adiciones de PhLi y MeLi el procedimiento es análogo sustituyendo en todo momento el CH₂Cl₂ por AcOEt. Las fases orgánicas resultantes se secan con sulfato de sodio (Na₂SO₄). Tras filtrar usando papel de filtro y embudo cónico, se eliminan disolventes en el rotavapor y en la línea de vacío y se registran los espectros de ¹H-RMN de los tres crudos de reacción, de peso 497 mg (*n*-BuLi, aceite amarillento); 659 mg (PhLi, aceite marrón que contiene un sólido blanco); 362 mg (MeLi, aceite marrón). Los aceites obtenidos se purifican mediante columna cromatográfica empleando SiO₂ como fase estacionaria y mezclas hexano/Et₂O 9:1 (*n*-BuLi, PhLi) y hexano/AcOEt 9:1 (MeLi) como fases móviles. Se aislaron los productos **6a-c** y los subproductos **7a-b**, cuyas características y espectros ¹H-RMN y ¹³C{¹H}-RMN se recogen a continuación:



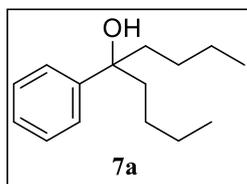
1-fenilpentanol (6a): aceite ligeramente amarillento

Conversión: - (no calculable por solapamiento de señales)

Rendimiento: 27% (131 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.36-7.27 (*m*, 5H, **H**_{aromáticos}), 4.66 (*dt*, 1H, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 3.1 Hz Ph**C**H(OH)-), 1.83-1.65 (*m*, 3H, -**O**H + PhCH(OH)**C**H₂-), 1.45-1.21 (*m*, 4H, PhCH(OH)CH₂**C**H₂**C**H₂CH₃), 0.89 (*t*, 3H, *J* = 7.0 Hz, -**C**H₃). **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 145.0 (**C**_{aromático-ipso}), 128.4 (**2C**_{aromáticos}), 127.5 (**C**_{aromático}), 125.9 (**2C**_{aromáticos}), 74.7 (Ph**C**H(OH)-), 38.3 (PhCH(OH)**C**H₂-), 28.0

(PhCH(OH)CH₂CH₂-), 22.6 (PhCH(OH)CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.0
 (PhCH(OH)CH₂CH₂CH₂CH₃).

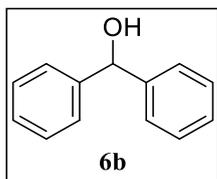


5-fenilnonan-5-ol (7a): aceite ligeramente rojizo

Conversión: - (no calculable por solapamiento de señales)

Masa aislada: 68 mg

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.40-7.21 (*m*, 5H, **H**_{aromáticos}), 1.90-1.73 (*m*, 4H, PhC(OH)(CH₂-)₂), 1.66 (*s*, 1H, -OH), 1.35-1.18 (*m*, 6H, PhC(OH)(ⁿBu)₂), 1.09-1.02 (*m*, 2H, PhC(OH)(ⁿBu)₂), 0.85 (*t*, 6H, *J* = 7.1 Hz, (-CH₃)₂). ¹³C{¹H}-RMN (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 146.6 (**C**_{aromático-ipso}), 128.0 (**2C**_{aromáticos}), 126.3 (**C**_{aromático}), 125.3 (**2C**_{aromáticos}), 77.0 (PhC(OH)(ⁿBu)₂), 42.8 (PhC(OH)(CH₂-)₂), 25.7 (PhC(OH)(CH₂CH₂-)₂), 23.2 (PhC(OH)(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂), 14.1 ((-CH₃)₂).

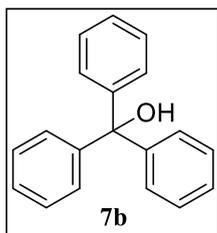


benzhidrol (6b): sólido blanco.

Conversión: 39% (considerando **4**, **5**, **6b** y **7b**)

Rendimiento: 31% (175 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.41-7.30 (*m*, 10H, **H**_{aromáticos}), 5.88 (*d*, 1H, *J* = 3.4 Hz, Ph₂CH(OH)), 2.21 (*d*, 1H, *J* = 3.6 Hz, Ph₂CH(OH)). ¹³C{¹H}-RMN (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 143.8 (**2C**_{aromático-ipso}), 128.5 (**4C**_{aromáticos}), 127.6 (**2C**_{aromático}), 126.5 (**4C**_{aromáticos}), 76.3 (Ph₂CH(OH)).

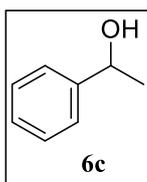


trifenilmetanol (7b): sólido blanco.

Conversión: 30% (considerando **4**, **5**, **6b** y **7b**)

Masa aislada: 239 mg

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.36-7.28 (*m*, 15H, **H**_{aromáticos}), 2.81 (*s*, 1H, -OH). ¹³C{¹H}-RMN (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 146.9 (**3C**_{aromático-ipso}), 127.9 (**12C**_{aromático}), 127.3 (**3C**_{aromático}), 82.0 (Ph₃C(OH)).



1-feniletanol (6c): aceite ligeramente amarillento

Conversión: 74% (considerando **4**, **5**, y **6c**)

Rendimiento: 45% (164 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.40-7.28 (*m*, 5H, **H**aromáticos), 4.93 (*q*, 1H, *J* = 6.4 Hz, Ph**C**H(OH)CH₃), 0.91 (*s*, 1H, PhCH(O**H**)CH₃), 1.53 (*d*, 3H, *J* = 6.5 Hz, PhCH(OH)**C**H₃). **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 145.8 (**C**aromático-*ipso*), 128.5 (**2C**aromático), 127.5 (**C**aromático), 125.4 (**2C**aromático), 70.4 (Ph**C**H(OH)CH₃), 25.2 (PhCH(OH)**C**H₃).

6.- CONCLUSIONES

- La oxidación selectiva de alcohol bencílico a benzaldehído empleando el sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$ es viable en condiciones sostenibles (*neat conditions* o H_2O).
- Es posible combinar en un proceso *one-pot* *tándem* híbrido la oxidación selectiva de alcohol bencílico a benzaldehído empleando el sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$ en condiciones sostenibles con una posterior adición de compuestos organolíticos (RLi), trabajando al aire y a temperatura ambiente, puesto que no se han observado incompatibilidades entre los reactivos involucrados en las distintas etapas.
- La síntesis de alcoholes secundarios mediante la adición de compuestos organolíticos a benzaldehído en *neat conditions* no es eficiente ya que se observan reacciones paralelas. Para paliar estas reacciones secundarias indeseadas se están llevando a cabo estudios con reactivos de Grignard (compuestos organometálicos menos reactivos pero más selectivos).

7.- BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bartlett, A. A. Reflections on Sustainability, Population Growth, and the Environment. *Popul. Environ.* **1994**, *16* (1), 5–35. <https://doi.org/10.1007/BF02208001>.
- (2) Matlin, S. A.; Mehta, G.; Hopf, H.; Krief, A. The Role of Chemistry in Inventing a Sustainable Future. *Nature Chem.* **2015**, *7* (12), 941–943. <https://doi.org/10.1038/nchem.2389>.
- (3) Keijer, T.; Bakker, V.; Slootweg, J. C. Circular Chemistry to Enable a Circular Economy. *Nature Chem.* **2019**, *11* (3), 190–195. <https://doi.org/10.1038/s41557-019-0226-9>.
- (4) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *39* (1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>.
- (5) Trost, B. The Atom Economy—A Search for Synthetic Efficiency. *Science* **1991**, *254* (5037), 1471–1477. <https://doi.org/10.1126/science.1962206>.
- (6) Anastas, P. T. *Handbook of Green Chemistry; Green Solvents*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010; Vol. 4, 5 and 6.
- (7) Luque, R.; Lam, F. L.-Y. *Sustainable Catalysis: Energy-Efficient Reactions and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2018.
- (8) Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2007.
- (9) Constable, D. J. C.; Jimenez-Gonzalez, C.; Henderson, R. K. Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11* (1), 133–137. <https://doi.org/10.1021/op060170h>.
- (10) Heinrich-Ramm, R.; Jakubowski, M.; Heinzow, B.; Christensen, J. M.; Olsen, E.; Hertel, O. Biological Monitoring for Exposure to Volatile Organic Compounds (VOCs) (IUPAC Recommendations 2000). *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72* (3), 385–436. <https://doi.org/10.1351/pac200072030385>.
- (11) Gladysz, J. A. Reaction: Toward Organic-Solvent-Free Synthetic Chemistry. *Chem.* **2018**, *4* (9), 2007–2008. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.08.026>.
- (12) Abbott, A. P.; Capper, G.; Davies, D. L.; Rasheed, R. K.; Tambyrajah, V. Novel Solvent Properties of Choline Chloride/Urea Mixtures. *Chem. Commun.* **2003**, No. 1, 70–71. <https://doi.org/10.1039/B210714G>.
- (13) Lindstrom, U. M. *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*; Wiley-Blackwell: New York, 2007.
- (14) *Metal-Catalyzed Reactions in Water* (Eds. Dixneuf, P. H.; Cadierno, V.); Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2013.
- (15) Kerton, F. Water. In *Alternative Solvents for Green Chemistry*; Green Chemistry Series; 2009; pp 44–67. <https://doi.org/10.1039/9781847559524-00044>.
- (16) García-Álvarez, J.; Díez, J.; Vidal, C. Pd(II)-Catalyzed Cycloisomerisation of γ -Alkynoic Acids and One-Pot Tandem Cycloisomerisation/CuAAC Reactions in Water. *Green Chem.* **2012**, *14* (11), 3190–3196. <https://doi.org/10.1039/C2GC36176K>.
- (17) Chanda, A.; Fokin, V. V. Organic Synthesis “On Water.” *Chem. Rev.* **2009**, *109* (2), 725–748. <https://doi.org/10.1021/cr800448q>.
- (18) Cicco, L.; Sblendorio, S.; Mansueto, R.; Perna, F. M.; Salomone, A.; Florio, S.; Capriati, V. Water Opens the Door to Organolithiums and Grignard Reagents: Exploring and Comparing the Reactivity of Highly Polar Organometallic Compounds in Unconventional Reaction Media towards the Synthesis of

- Tetrahydrofurans. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (2), 1192–1199. <https://doi.org/10.1039/C5SC03436A>.
- (19) Hansen, B. B.; Spittle, S.; Chen, B.; Poe, D.; Zhang, Y.; Klein, J. M.; Horton, A.; Adhikari, L.; Zelovich, T.; Doherty, B. W.; Gurkan, B.; Maginn, E. J.; Ragauskas, A.; Dadmun, M.; Zawodzinski, T. A.; Baker, G. A.; Tuckerman, M. E.; Savinell, R. F.; Sangoro, J. R. Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (3), 1232–1285. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00385>.
- (20) Smith, E. L.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (21), 11060–11082. <https://doi.org/10.1021/cr300162p>.
- (21) Hayashi, Y. Pot Economy and One-Pot Synthesis. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (2), 866–880. <https://doi.org/10.1039/C5SC02913A>.
- (22) Ye, R.; Zhao, J.; Wickemeyer, B. B.; Toste, F. D.; Somorjai, G. A. Foundations and Strategies of the Construction of Hybrid Catalysts for Optimized Performances. *Nat. Catal.* **2018**, *1* (5), 318–325. <https://doi.org/10.1038/s41929-018-0052-2>.
- (23) Vidal, C.; García-Álvarez, J.; Hernán-Gómez, A.; Kennedy, A. R.; Hevia, E. Exploiting Deep Eutectic Solvents and Organolithium Reagent Partnerships: Chemoselective Ultrafast Addition to Imines and Quinolines Under Aerobic Ambient Temperature Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (52), 16145–16148. <https://doi.org/10.1002/anie.201609929>.
- (24) Rodríguez-Álvarez, M. J.; García-Álvarez, J.; Uzelac, M.; Fairley, M.; O’Hara, C. T.; Hevia, E. Introducing Glycerol as a Sustainable Solvent to Organolithium Chemistry: Ultrafast Chemoselective Addition of Aryllithium Reagents to Nitriles under Air and at Ambient Temperature. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (7), 1720–1725. <https://doi.org/10.1002/chem.201705577>.
- (25) Cicco, L.; Salomone, A.; Vitale, P.; Ríos-Lombardía, N.; González-Sabín, J.; García-Álvarez, J.; Perna, F. M.; Capriati, V. Addition of Highly Polarized Organometallic Compounds to N-Tert-Butanesulfinyl Imines in Deep Eutectic Solvents under Air: Preparation of Chiral Amines of Pharmaceutical Interest. *ChemSusChem* **2020**, *13* (14), 3583–3588. <https://doi.org/10.1002/cssc.202001142>.
- (26) Cicco, L.; Fombona-Pascual, A.; Sánchez-Condado, A.; Carriedo, G. A.; Perna, F. M.; Capriati, V.; Presa Soto, A.; García-Álvarez, J. Fast and Chemoselective Addition of Highly Polarized Lithium Phosphides Generated in Deep Eutectic Solvents to Aldehydes and Epoxides. *ChemSusChem* **2020**, *13* (18), 4967–4973. <https://doi.org/10.1002/cssc.202001449>.
- (27) Mulks, F. F.; Bole, L. J.; Davin, L.; Hernán-Gómez, A.; Kennedy, A.; García-Álvarez, J.; Hevia, E. Ambient Moisture Accelerates Hydroamination Reactions of Vinylarenes with Alkali-Metal Amides under Air. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (43), 19021–19026. <https://doi.org/10.1002/anie.202008512>.
- (28) Elorriaga, D.; Parra-Cadenas, B.; Antiñolo, A.; Carrillo-Hermosilla, F.; García-Álvarez, J. Combination of Air/Moisture/Ambient Temperature Compatible Organolithium Chemistry with Sustainable Solvents: Selective and Efficient Synthesis of Guanidines and Amidines. *Green Chem.* **2022**, *24* (2), 800–812. <https://doi.org/10.1039/D1GC03393J>.
- (29) García-Garrido, S. E.; Presa Soto, A.; Hevia, E.; García-Álvarez, J. Advancing Air- and Moisture-Compatible s-Block Organometallic Chemistry Using Sustainable Solvents. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *2021* (31), 3116–3130. <https://doi.org/10.1002/ejic.202100347>.

- (30) Cicco, L.; Rodríguez-Álvarez, M. J.; Perna, F. M.; García-Álvarez, J.; Capriati, V. One-Pot Sustainable Synthesis of Tertiary Alcohols by Combining Ruthenium-Catalysed Isomerisation of Allylic Alcohols and Chemoselective Addition of Polar Organometallic Reagents in Deep Eutectic Solvents. *Green Chem.* **2017**, *19* (13), 3069–3077. <https://doi.org/10.1039/C7GC00458C>.
- (31) Elorriaga, D.; Rodríguez-Álvarez, M. J.; Ríos-Lombardía, N.; Morís, F.; Soto, A. P.; González-Sabín, J.; Hevia, E.; García-Álvarez, J. Combination of Organocatalytic Oxidation of Alcohols and Organolithium Chemistry (RLi) in Aqueous Media, at Room Temperature and under Aerobic Conditions. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (63), 8932–8935. <https://doi.org/10.1039/D0CC03768K>.
- (32) Ríos-Lombardía, N.; García-Álvarez, J.; González-Sabín, J. One-Pot Combination of Metal- and Bio-Catalysis in Water for the Synthesis of Chiral Molecules. *Catalysts* **2018**, *8* (2), 75. <https://doi.org/10.3390/catal8020075>.
- (33) Sheldon, R. A.; Woodley, J. M. Role of Biocatalysis in Sustainable Chemistry. *Chem Rev* **2018**, *118* (2), 801–838. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00203>.
- (34) Steinborn, D.; Harmsen, A. *Fundamentals of Organometallic Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011.
- (35) Ríos-Lombardía, N.; Vidal, C.; Cocina, M.; Morís, F.; García-Álvarez, J.; González-Sabín, J. Chemoenzymatic One-Pot Synthesis in an Aqueous Medium: Combination of Metal-Catalysed Allylic Alcohol Isomerisation–Asymmetric Bioamination. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (54), 10937–10940. <https://doi.org/10.1039/C5CC03298A>.
- (36) Ríos-Lombardía, N.; Vidal, C.; Liardo, E.; Morís, F.; García-Álvarez, J.; González-Sabín, J. From a Sequential to a Concurrent Reaction in Aqueous Medium: Ruthenium-Catalyzed Allylic Alcohol Isomerization and Asymmetric Bioreduction. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55* (30), 8691–8695. <https://doi.org/10.1002/anie.201601840>.
- (37) Cicco, L.; Ríos-Lombardía, N.; Rodríguez-Álvarez, M. J.; Morís, F.; Perna, F. M.; Capriati, V.; García-Álvarez, J.; González-Sabín, J. Programming Cascade Reactions Interfacing Biocatalysis with Transition-Metal Catalysis in Deep Eutectic Solvents as Biorenewable Reaction Media. *Green Chem.* **2018**, *20* (15), 3468–3475. <https://doi.org/10.1039/C8GC00861B>.
- (38) Rodríguez-Álvarez, M. J.; Ríos-Lombardía, N.; Schumacher, S.; Pérez-Iglesias, D.; Morís, F.; Cadierno, V.; García-Álvarez, J.; González-Sabín, J. Combination of Metal-Catalyzed Cycloisomerizations and Biocatalysis in Aqueous Media: Asymmetric Construction of Chiral Alcohols, Lactones, and γ -Hydroxy-Carbonyl Compounds. *ACS Catal.* **2017**, *7* (11), 7753–7759. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b02183>.
- (39) Ramos-Martín, M.; Lecuna, R.; Cicco, L.; Vitale, P.; Capriati, V.; Ríos-Lombardía, N.; González-Sabín, J.; Soto, A. P.; García-Álvarez, J. A One-Pot Two-Step Synthesis of Tertiary Alcohols Combining the Biocatalytic Laccase/TEMPO Oxidation System with Organolithium Reagents in Aerobic Aqueous Media at Room Temperature. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (99), 13534–13537. <https://doi.org/10.1039/D1CC06460F>.
- (40) Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*; Academic Press: New York, 1981.
- (41) Cainelli, G.; Cardillo, G. *Chromium Oxidations in Organic Chemistry*; Reactivity and Structure: Concepts in Organic Chemistry; Springer: Berlin, 1984; Vol. 19.

- (42) Menger, F. M.; Lee, C. Synthetically Useful Oxidations at Solid Sodium Permanganate Surfaces. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22 (18), 1655–1656. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)90402-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90402-2).
- (43) Mallat, T.; Baiker, A. Oxidation of Alcohols with Molecular Oxygen on Solid Catalysts. *Chem. Rev.* **2004**, 104 (6), 3037–3058. <https://doi.org/10.1021/cr0200116>.
- (44) Matsumoto, T.; Ueno, M.; Wang, N.; Kobayashi, S. Recent Advances in Immobilized Metal Catalysts for Environmentally Benign Oxidation of Alcohols. *Chem. Asian J.* **2008**, 3 (2), 196–214. <https://doi.org/10.1002/asia.200700359>.
- (45) Cardona, F.; Parmeggiani, C. *Transition Metal Catalysis in Aerobic Alcohol Oxidation*; Green Chemistry Series; Royal Society of Chemistry: UK, 2014. <https://doi.org/10.1039/9781782621652>.
- (46) Puetz, H.; Puchl'ová, E.; Vranková, K.; Hollmann, F. Biocatalytic Oxidation of Alcohols. *Catalysts* **2020**, 10 (9), 952. <https://doi.org/10.3390/catal10090952>.
- (47) Silva, A. B. V.; Silva, E. D.; dos Santos, A. A.; Princival, J. L. A Sustainable Access to Ynones through Laccase/TEMPO-Catalyzed Metal- and Halogen-Free Aerobic Oxidation of Propargylic Alcohols in Aqueous Medium. *Catal. Commun.* **2020**, 137, 105946. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2020.105946>.
- (48) Lu, Z.; Costa, J. S.; Roubeau, O.; Mutikainen, I.; Turpeinen, U.; Teat, S. J.; Gamez, P.; Reedijk, J. A Copper Complex Bearing a TEMPO Moiety as Catalyst for the Aerobic Oxidation of Primary Alcohols. *Dalton Trans.* **2008**, No. 27, 3567–3573. <https://doi.org/10.1039/B802109K>.
- (49) Gamez, P.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A.; Reedijk, J. Room Temperature Aerobic Copper-Catalysed Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346 (7), 805–811. <https://doi.org/10.1002/adsc.200404063>.
- (50) Mase, N.; Mizumori, T.; Tatemoto, Y. Aerobic Copper/TEMPO-Catalyzed Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes Using a Microbubble Strategy to Increase Gas Concentration in Liquid Phase Reactions. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (7), 2086–2088. <https://doi.org/10.1039/C0CC04377J>.
- (51) Velusamy, S.; Srinivasan, A.; Punniyamurthy, T. Copper(II) Catalyzed Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes with Atmospheric Oxygen. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (6), 923–926. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.11.149>.
- (52) Hoover, J. M.; Ryland, B. L.; Stahl, S. S. Copper/TEMPO-Catalyzed Aerobic Alcohol Oxidation: Mechanistic Assessment of Different Catalyst Systems. *ACS Catal.* **2013**, 3 (11), 2599–2605. <https://doi.org/10.1021/cs400689a>.
- (53) Silva, E. D.; Alves, O. A. L.; Ribeiro, R. T.; Chagas, R. C. R.; Villar, J. A. F. P.; Princival, J. L. Homogeneous CuCl₂/TMEDA/TEMPO-Catalyzed Chemoselective Base- and Halogen- Free Aerobic Oxidation of Primary Alcohols in Mild Conditions. *Appl. Catal. A: General* **2021**, 623, 118289. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2021.118289>.
- (54) Liu, Z.; Shen, Z.; Zhang, N.; Zhong, W.; Liu, X. Aerobic Oxidation of Alcohols Catalysed by Cu(I)/NMI/TEMPO System and Its Mechanistic Insights. *Catal. Lett.* **2018**, 148 (9), 2709–2718. <https://doi.org/10.1007/s10562-018-2485-2>.
- (55) *The Chemistry of Organolithium Compounds* (Eds.: Z. Rappoport, I. Marek); Patai Series; Wiley: Chichester, 2004.
- (56) Małosza, M.; Chesnokov, A. A. Study of the Mechanism of Base Induced Dehydrobromination of Trans- β -Bromostyrene. *Tetrahedron* **2003**, 59 (11), 1995–2000. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00107-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00107-8).

- (57) Albonetti, S.; Mazzoni, R.; Cavani, F. Homogeneous, Heterogeneous and Nanocatalysis. In *Transition Metal Catalysis in Aerobic Alcohol Oxidation*; Green Chemistry Series; 2014; pp 1–39. <https://doi.org/10.1039/9781782621652-00001>.
- (58) Dimitratos, N.; Lopez-Sanchez, J. A.; Morgan, D.; Carley, A. F.; Tiruvalam, R.; Kiely, C. J.; Bethell, D.; Hutchings, G. J. Solvent-Free Oxidation of Benzyl Alcohol Using Au–Pd Catalysts Prepared by Sol Immobilisation. *Chem. Phys.* **2009**, *11* (25), 5142–5153. <https://doi.org/10.1039/B900151B>.
- (59) Rosenberg, M. G.; Brinker, U. H. Inter- and Inermolecular Reactions of Chloro(Phenyl)Carbene. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (12), 4819–4832. <https://doi.org/10.1021/jo026521h>.
- (60) Quivelli, A. F.; D’Addato, G.; Vitale, P.; García-Álvarez, J.; Perna, F. M.; Capriati, V. Expeditious and Practical Synthesis of Tertiary Alcohols from Esters Enabled by Highly Polarized Organometallic Compounds under Aerobic Conditions in Deep Eutectic Solvents or Bulk Water. *Tetrahedron* **2021**, *81*, 131898. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131898>.
- (61) *The Chemistry of Organomagnesium Compounds* (Eds.: Z. Rappoport, I. Marek); Patai Series; Wiley: Chichester, 2008.

8.- ANEXOS

8.1.- Empleo de patrón interno para estudiar las pérdidas de masa observadas en la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos catalizada por el sistema CuCl₂/TEMPO/TMEDA en condiciones sostenibles.

El objetivo de este experimento es conocer los mmoles de alcohol y de aldehído obtenidos tras la reacción de oxidación. Para ello se empleó el patrón interno (PI) 1,3,5-trimetoxibenceno (PM = 168.19 g/mol)^e y patrones comerciales de alcohol bencílico (**4**, PM = 108.14 g/mol, ρ = 1.045 g/mL)^e y de benzaldehído (**5**, PM = 106.12 g/mol, ρ = 1.044 g/mL)^e.

Empleando el GC-FID, se construyeron dos rectas de calibrado (una para el alcohol y otra para el aldehído), las cuáles relacionan el cociente entre el área de la señal del compuesto estudiado (alcohol bencílico o benzaldehído) y el área de la señal del PI con el cociente entre la cantidad del compuesto estudiado y del patrón interno (en mmoles). La Ecuación 1 representa la ecuación de las rectas de calibrado, donde *i* = alcohol bencílico o benzaldehído, *a* y *b* son, respectivamente, la pendiente y la ordenada en el origen de las rectas, y *A* y *n* son, respectivamente, el área y los mmoles del compuesto indicado.

$$\frac{A_i}{A_{PI}} = a \frac{n_i}{n_{PI}} + b$$

Ecuación 1: Recta de calibrado que relaciona el cociente entre el área del compuesto analizado (alcohol/aldehído) y la del patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno con el cociente entre los mmoles de cada especie.

^e Datos obtenidos de Sigma-Aldrich.

Para construir cada recta de calibrado se midieron en el GC-FID las áreas de las señales de cinco patrones que contuviesen cantidades conocidas tanto del compuesto *i* a estudiar (alcohol bencílico o benzaldehído) como del PI. Los patrones se prepararon disolviendo 0.5 mmoles del PI y 0; 0.3; 0.6; 0.9; 1.2 mmol de *i* en 3 mL de acetato de etilo. Los resultados de las medidas se recogen en la Tabla 8 para el alcohol bencílico y en la Tabla 9 para el benzaldehído.

Tabla 8: Resultados de la medida de las áreas de señales de patrones de cantidades conocidas de alcohol bencílico y del patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

Patrón	A_{OH}	n_{OH} (mmol)	A_{PI}	n_{PI} (mmol)	A_{OH}/A_{PI}	n_{OH}/n_{PI}
1	0	0	34321606	0,5	0	0
2	18347700	0,3	30327311	0,5	0,60498934	0,6
3	33008760	0,6	28775583	0,5	1,14711003	1,2
4	43450061	0,9	26697511	0,5	1,62749483	1,8
5	71522474	1,2	29480067	0,5	2,42612997	2,4

Tabla 9: Resultados de la medida de las áreas de señales de patrones de cantidades conocidas de benzaldehído y del patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno.

Patrón	A_{PhCHO}	n_{PhCHO} (mmol)	A_{PI}	n_{PI} (mmol)	A_{PhCHO}/A_{PI}	n_{PhCHO}/n_{PI}
1	0	0	34321606	0,5	0	0
2	16781352	0,3	35884673	0,5	0,46764679	0,6
3	34419396	0,6	32350325	0,5	1,06395828	1,2
4	67415994	0,9	44621712	0,5	1,51083387	1,8
5	71724905	1,2	33964858	0,5	2,1117387	2,4

Representando el cociente entre áreas A_i/A_{PI} frente al cociente entre mmoles n_i/n_{PI} se obtiene la ecuación de las rectas de calibrado. La Figura 10 recoge la recta de calibrado obtenida para el alcohol bencílico, mientras que la Figura 11 recoge la recta de calibrado obtenida para el benzaldehído.

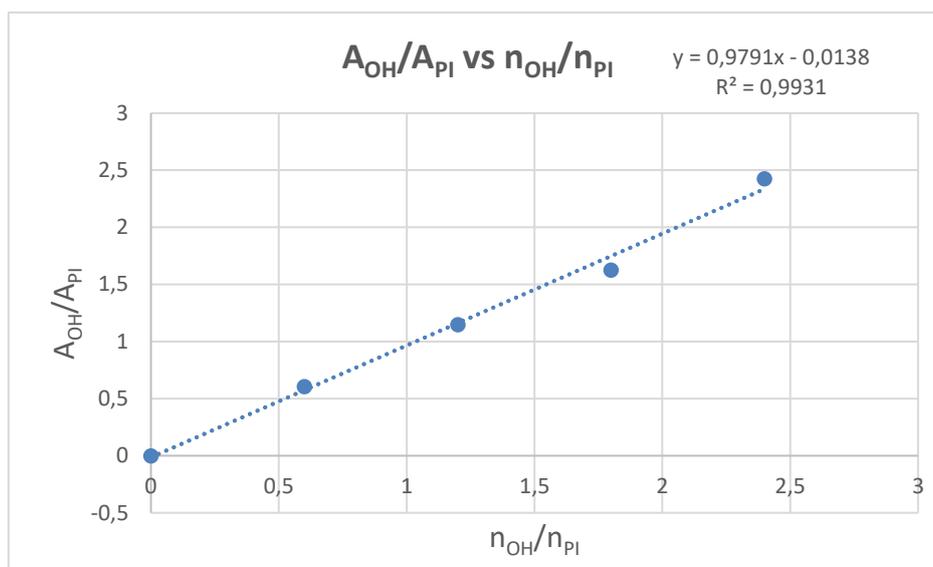


Figura 10: Recta de calibrado obtenida para el alcohol bencílico.

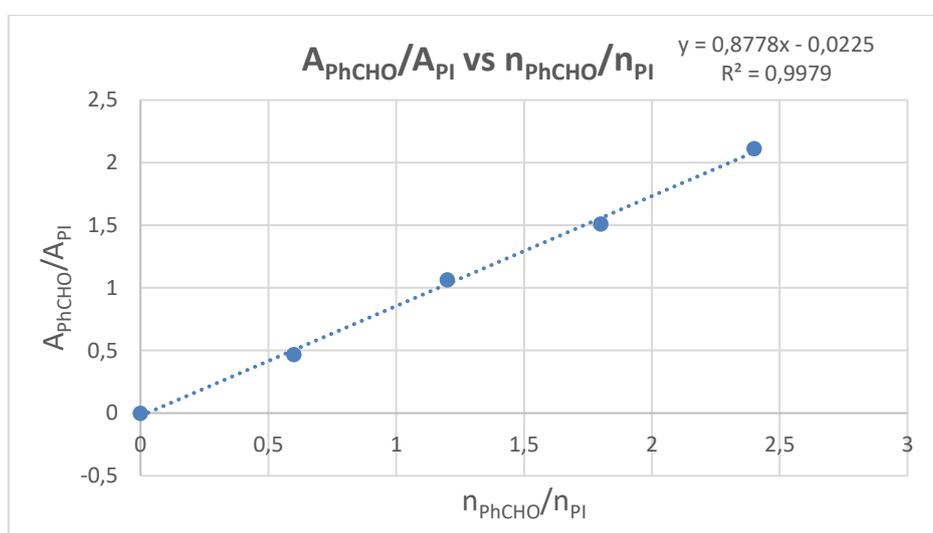


Figura 11: Recta de calibrado obtenida para el benzaldehído.

El siguiente paso del procedimiento fue realizar las reacciones correspondientes a las entradas 1-3 de la Tabla 2. Terminadas las reacciones, se añadieron al tubo de reacción 3 mL de acetato de etilo, 3 mL de *brine* en el caso de los *DESs*, y 0.5 mmol de PI. Tras agitar y permitir la separación entre las fases acuosa y orgánica, se pincha esta última en el GC-FID para conocer el área de las señales de alcohol bencílico (A_{OH}), de benzaldehído (A_{PhCHO}) y de patrón interno (A_{PI}). Ya que $n_{PI} = 0.5$ mmol, se usan las rectas de calibrado obtenidas en la Figura 10 y en la Figura 11 para obtener, respectivamente, los mmoles de alcohol bencílico (n_{OH}) y de benzaldehído (n_{PhCHO}) presentes en la reacción, ya que estas

son las únicas incógnitas de la ecuación. Por partir de 1 mmol de alcohol bencílico, la suma de los mmoles de alcohol bencílico y de benzaldehído debe ser 1 mmol. Por tanto, la diferencia entre 1 mmol y ($n_{OH} + n_{PhCHO}$) supone la pérdida de masa presente en el proceso. Los resultados de las medidas y de los cálculos realizados se recogen en la Tabla 10. La pérdida de masa se representa en porcentaje molar (%mol).

Tabla 10: Resultados de las medidas con PI de las reacciones descritas en las entradas 1-3 de Tabla 2 y de los cálculos realizados para obtener la pérdida de masa del proceso en % molar.

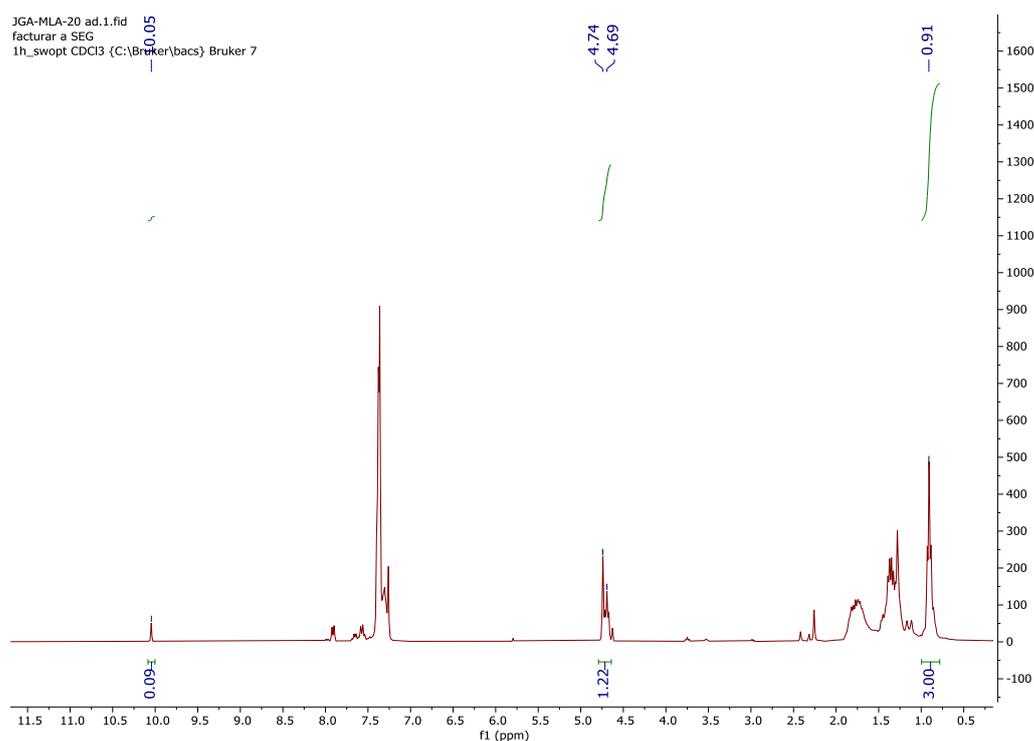
Entrada	A_{OH}	A_{PhCHO}	A_{PI}	n_{OH}	n_{PhCHO}	Pérdida de masa (%mol)
1	8631860	28466686	29353500	0,15721855	0,56522635	28%
2	27092402	6403116	26477758	0,52956422	0,15056628	32%
2	38889386	4383320	30114131	0,66651588	0,09572716	24%

8.2.- Espectros de ^1H -RMN de las especies sintetizadas en el diseño del proceso *one-pot* tándem híbrido que combina la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, catalizada por el sistema $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$ en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos (RLi).

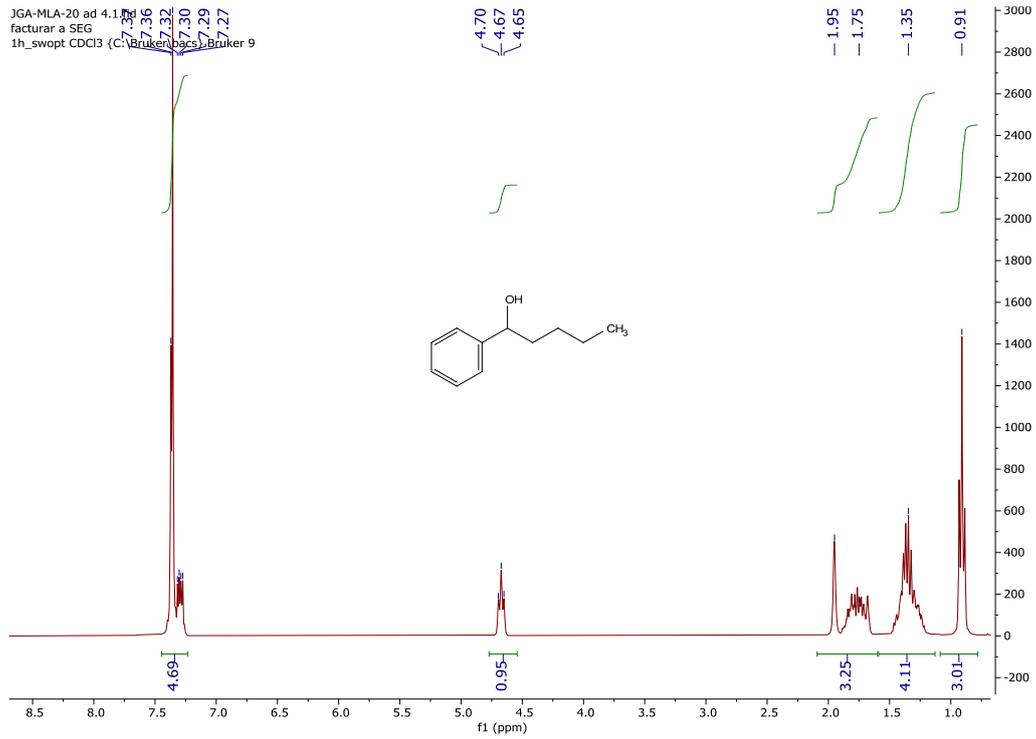
8.2.1.- Síntesis de 1-fenilpentanol (6a).

Síntesis en H_2O y al aire (Tabla 3, entrada 1).

Crudo de reacción:

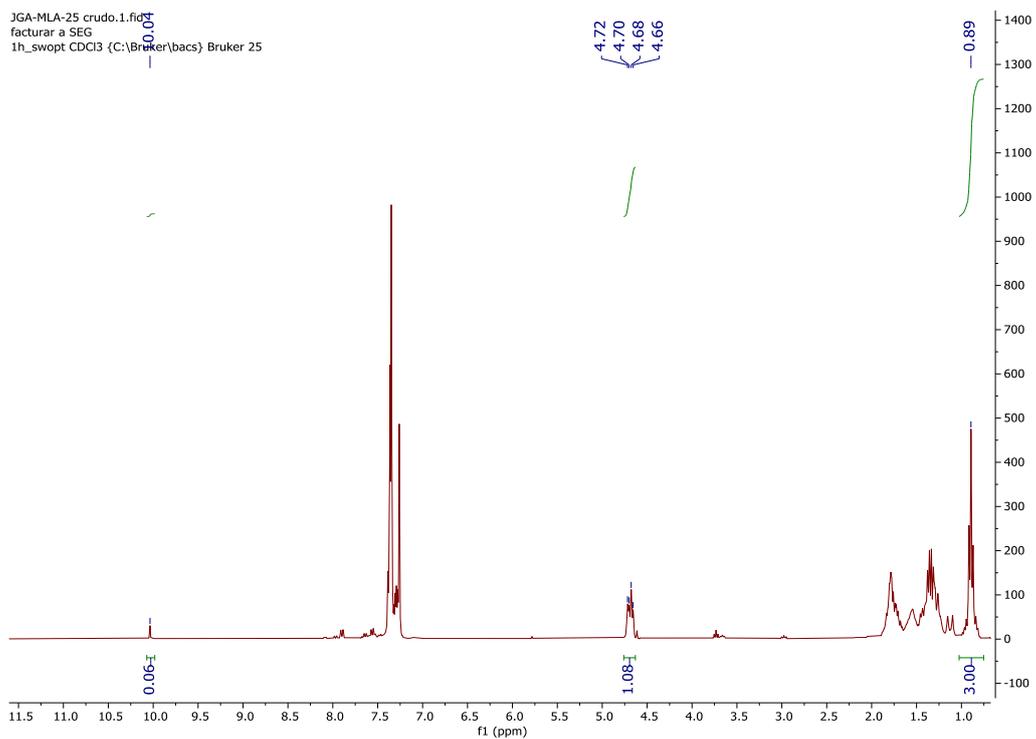


Producto puro:

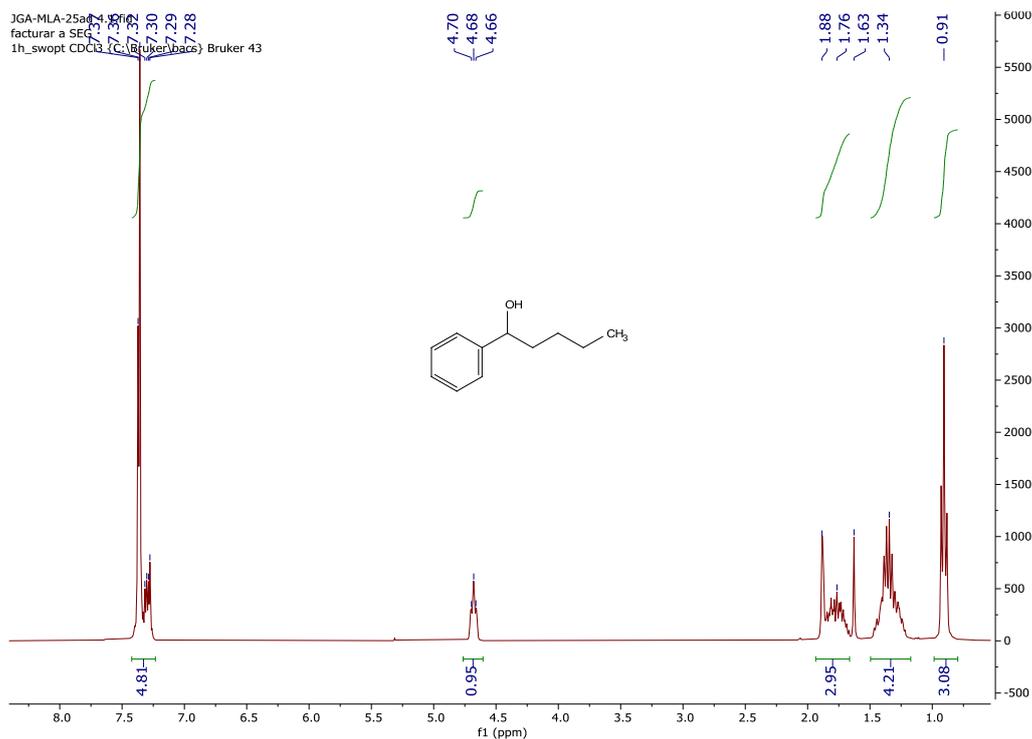


Síntesis en H₂O y atmósfera de O₂ (Tabla 3, entrada 2).

Crudo de reacción:

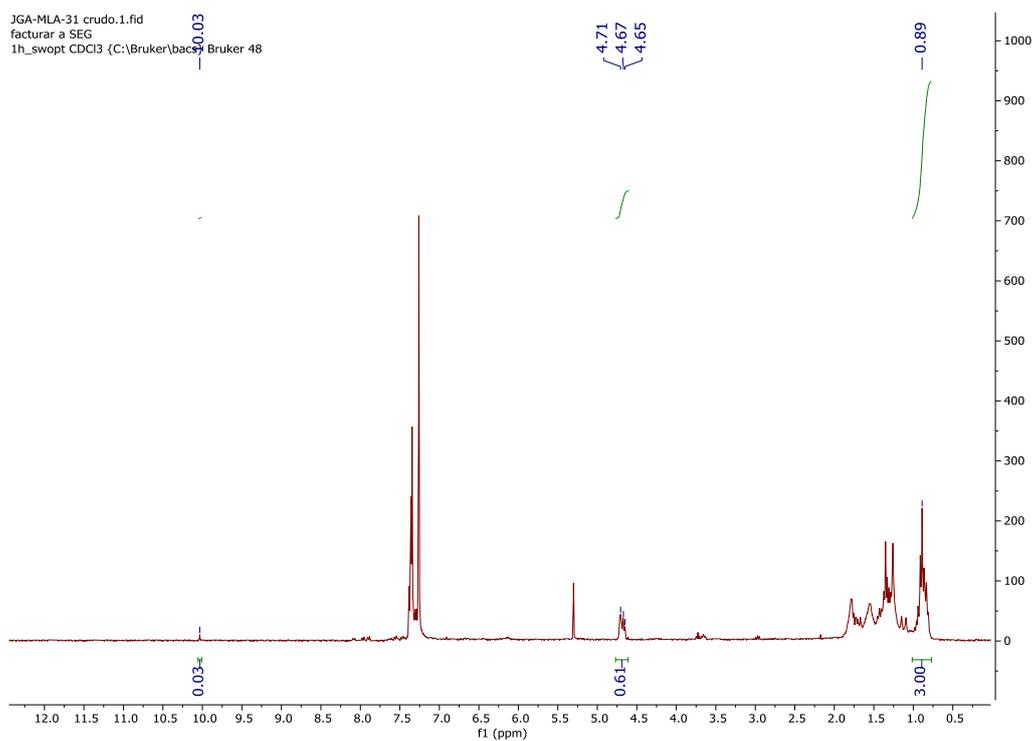


Producto puro:

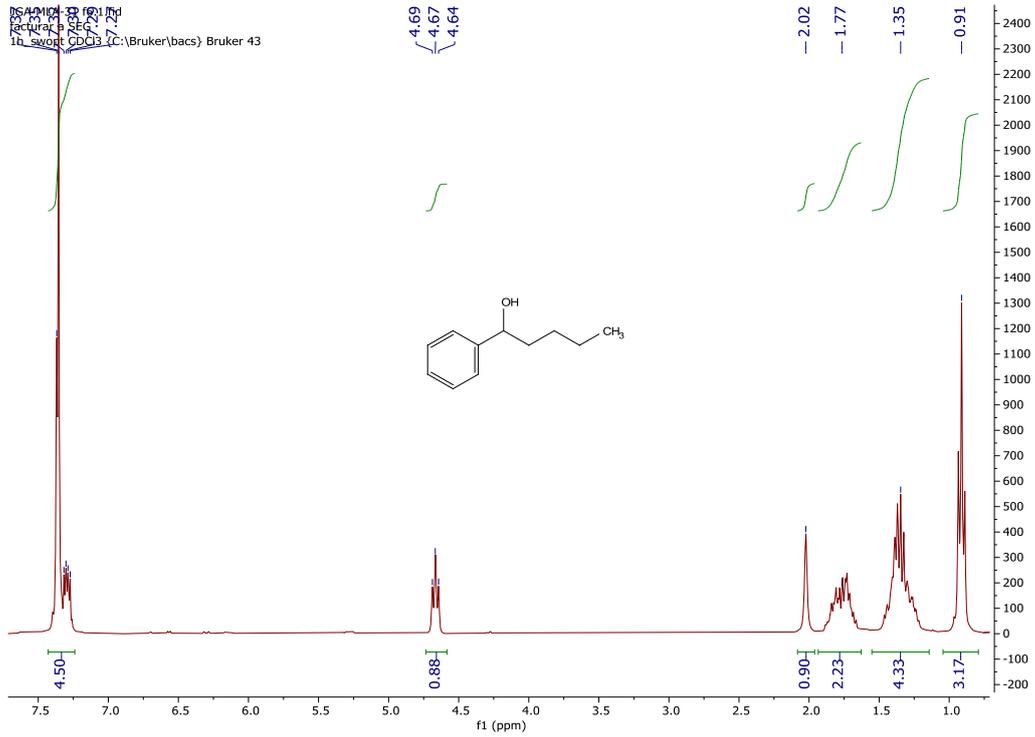


Síntesis en *neat conditions* y atmósfera de O₂ (Tabla 3, entrada 3).

Crudo de reacción:

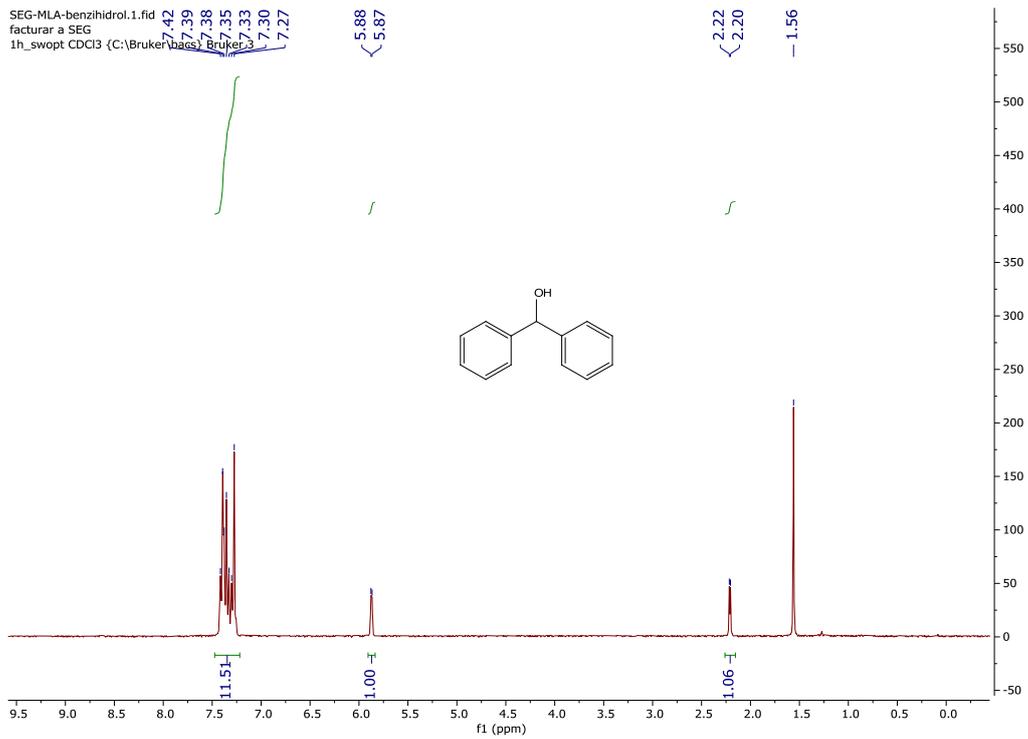


Producto puro:



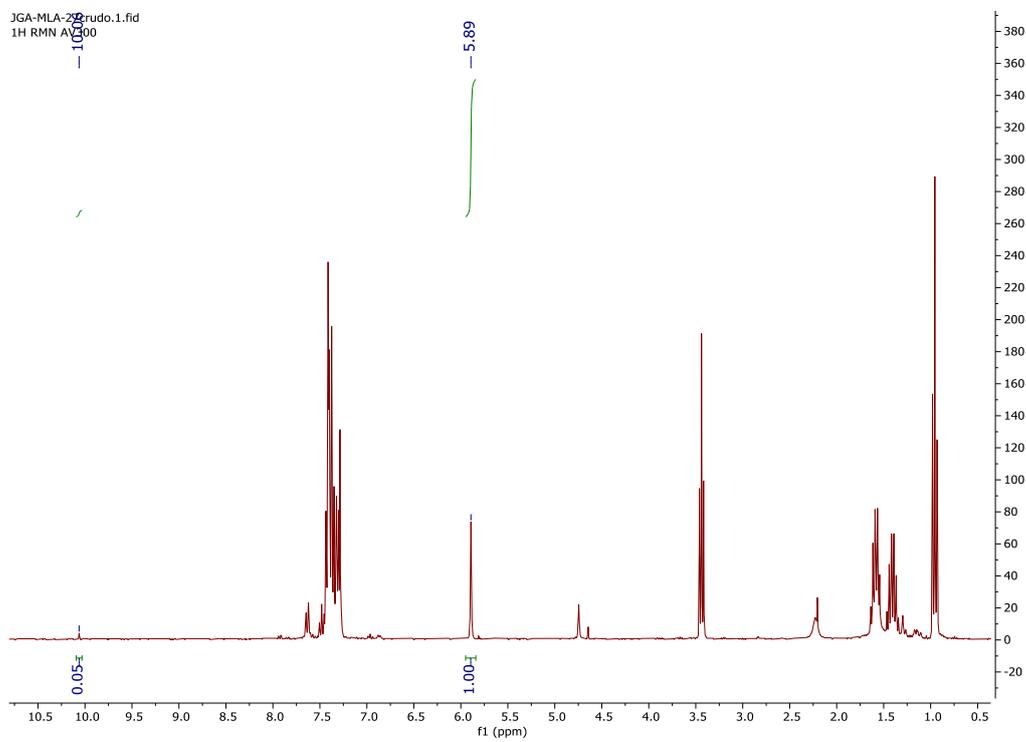
8.2.2.- Síntesis de benzhidrol (6b).

Patrón comercial:

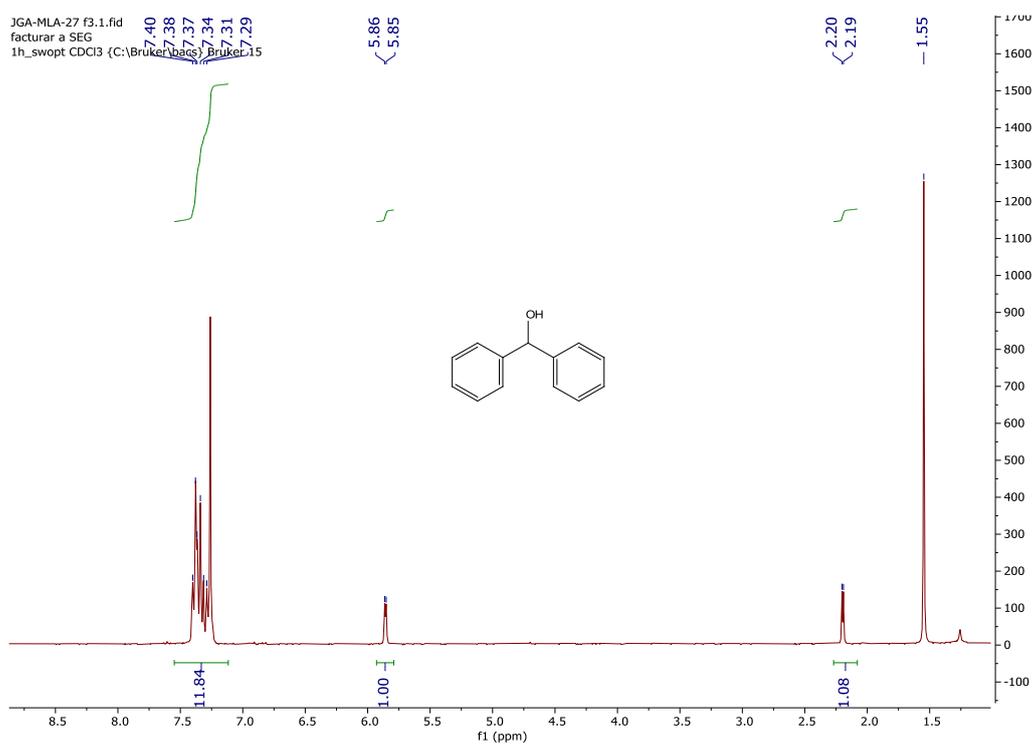


Síntesis en H₂O y atmósfera de O₂ (Tabla 3, entrada 4).

Crudo de reacción:

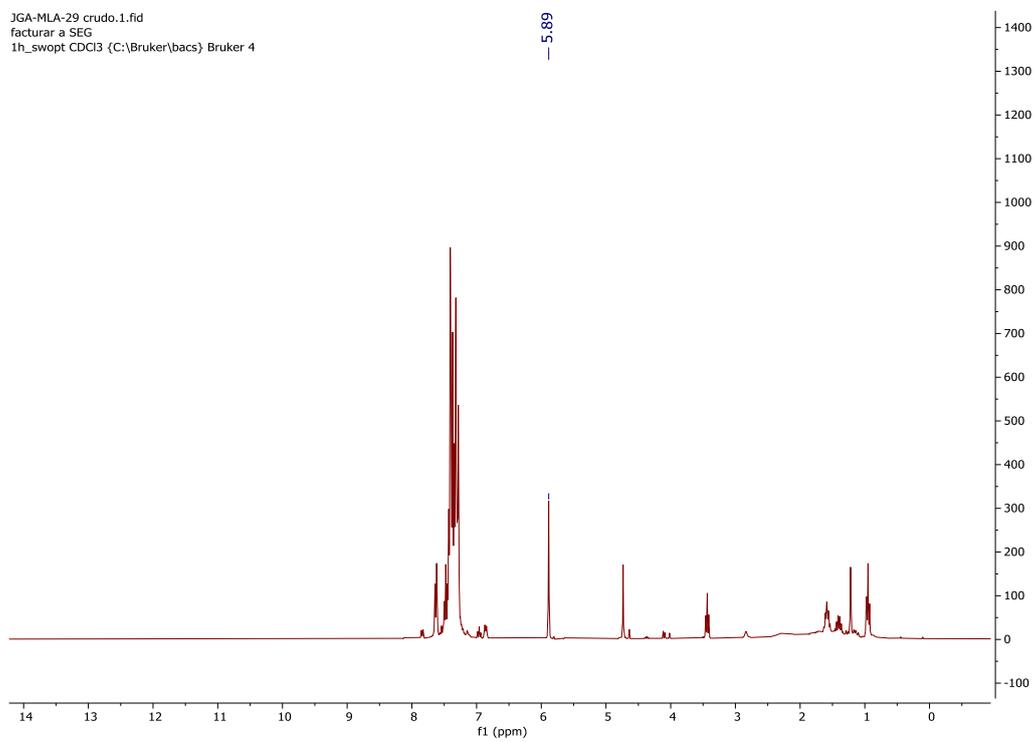


Producto puro:

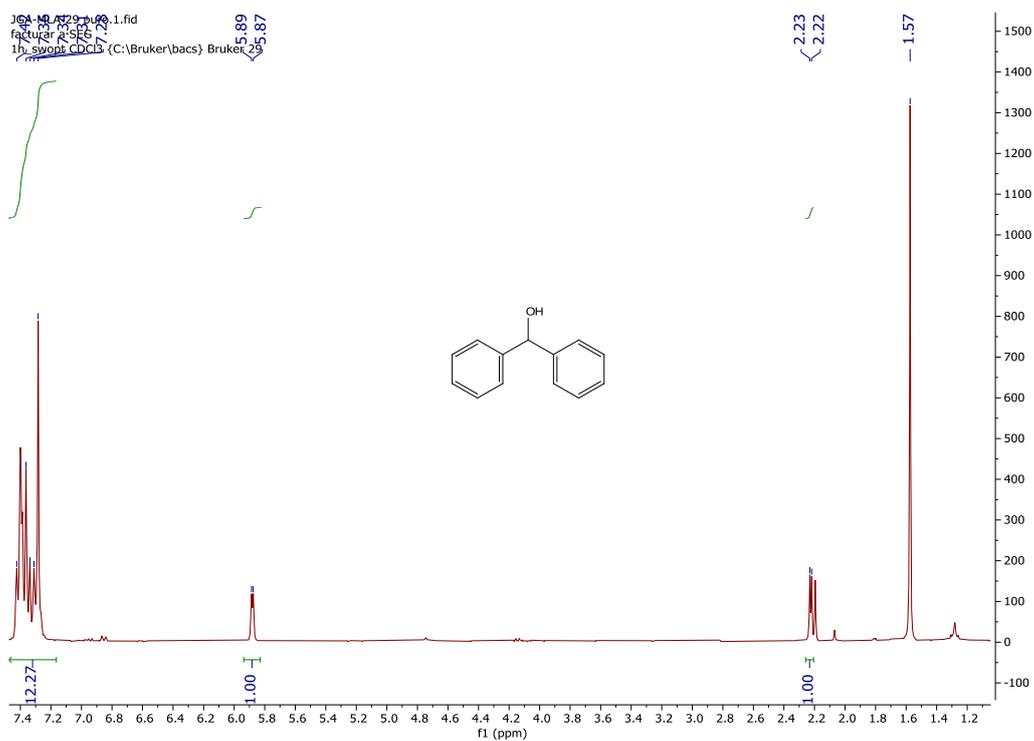


Síntesis en *neat* y atmósfera de O₂ (Tabla 3, entrada 5).

Crudo de reacción:



Producto puro:



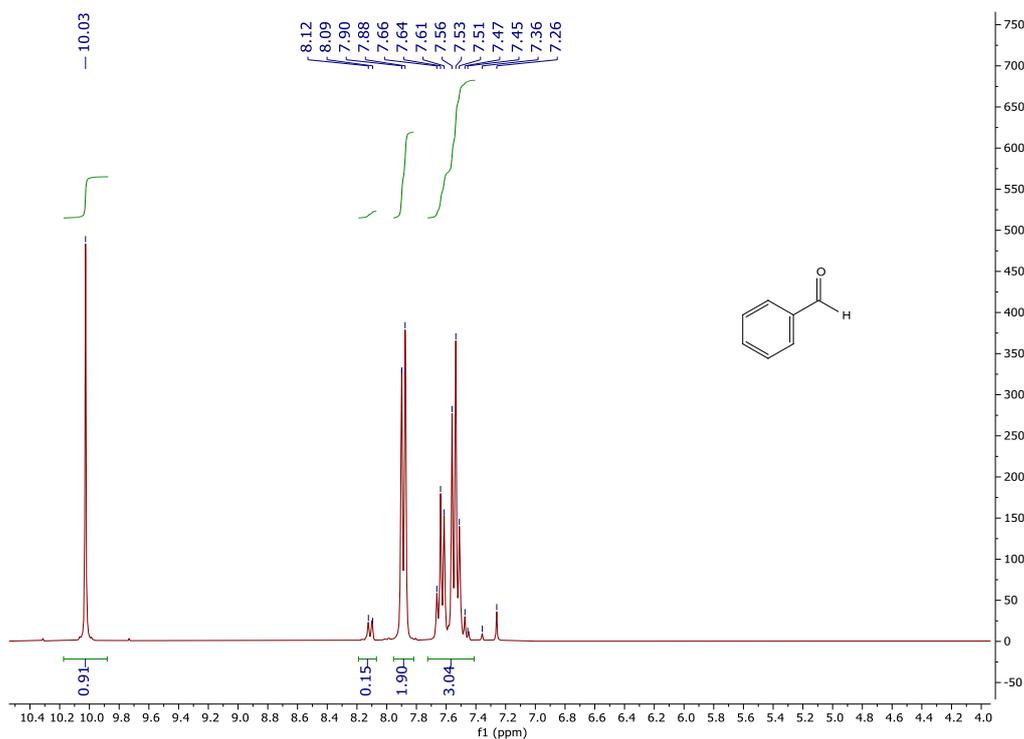
8.3.- Espectros de ^1H -RMN empleados en la optimización del proceso *one-pot* tándem híbrido que combina la oxidación selectiva de alcoholes primarios a aldehídos, catalizada por el sistema $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$ en condiciones sostenibles, con la adición de compuestos organolíticos.

8.3.1.- Espectros de ^1H -RMN de patrones comerciales de alcohol bencílico (4) y benzaldehído (5).

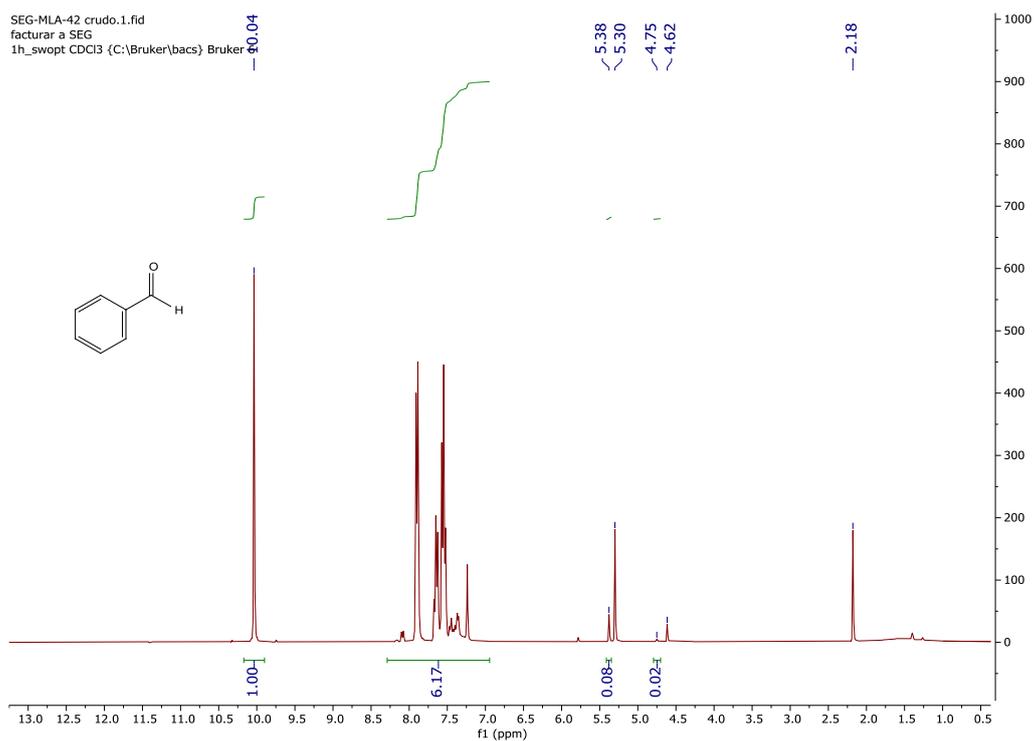
Alcohol bencílico:



Benzaldehído:

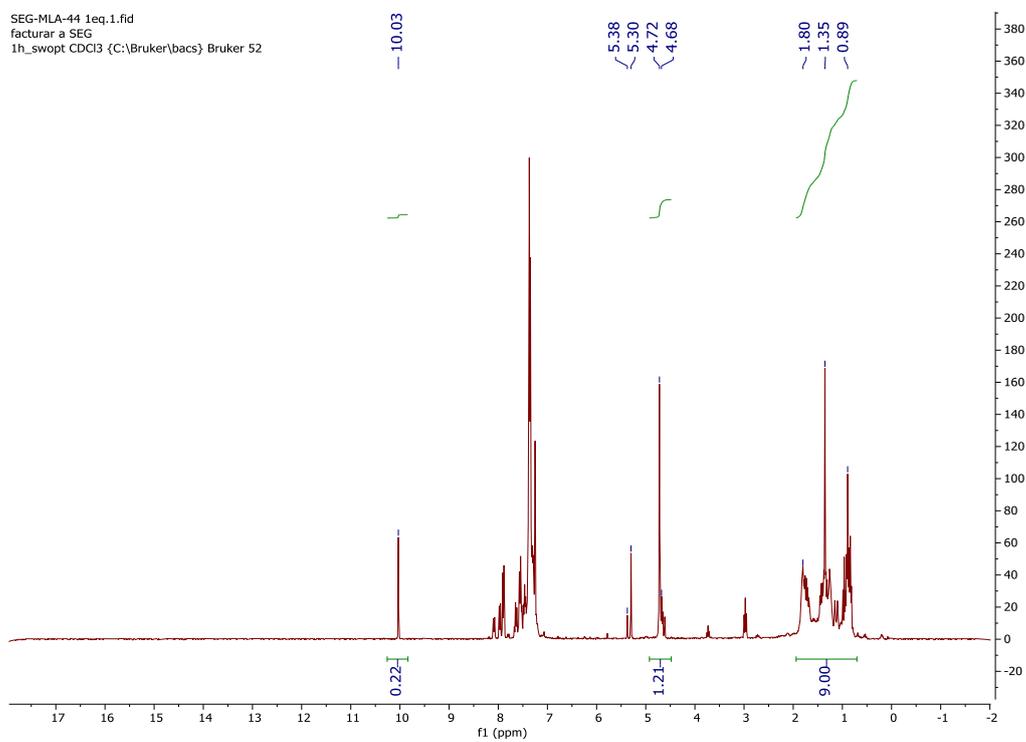


8.3.2.- Espectro de ^1H -RMN del benzaldehído (5) obtenido por oxidación de 5 mmol de alcohol bencílico (4) empleando el sistema catalítico $\text{CuCl}_2/\text{TEMPO}/\text{TMEDA}$.

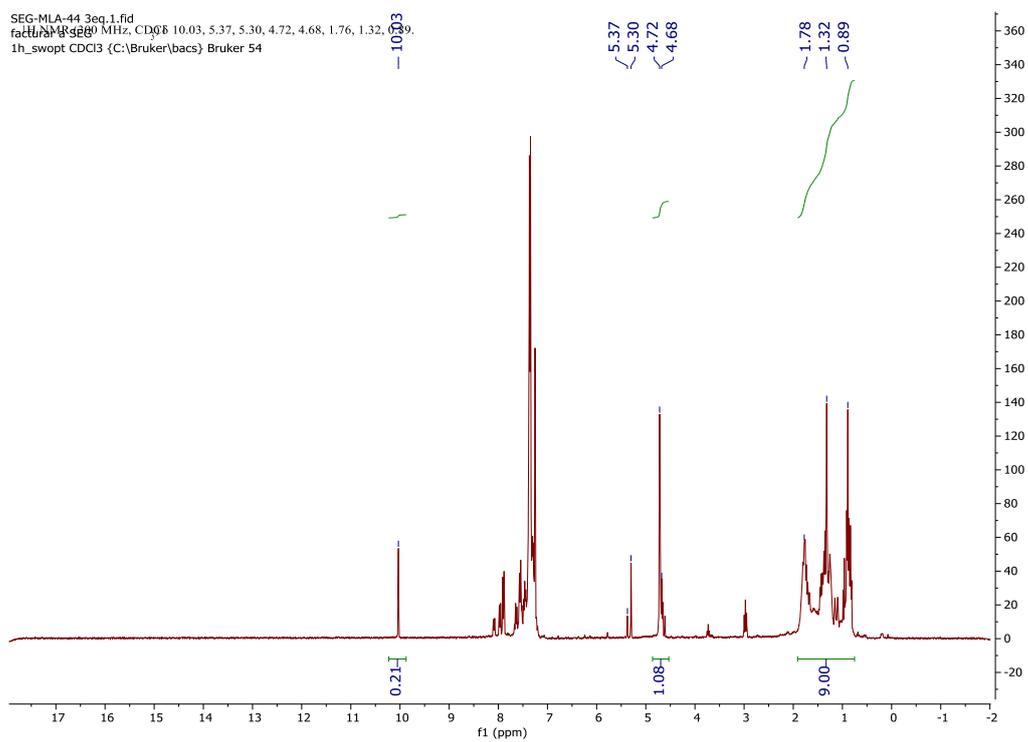


8.3.3.- Espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción resultantes de la adición de distinto número de equivalentes de *n*-BuLi a benzaldehído (5).

1 equivalente:



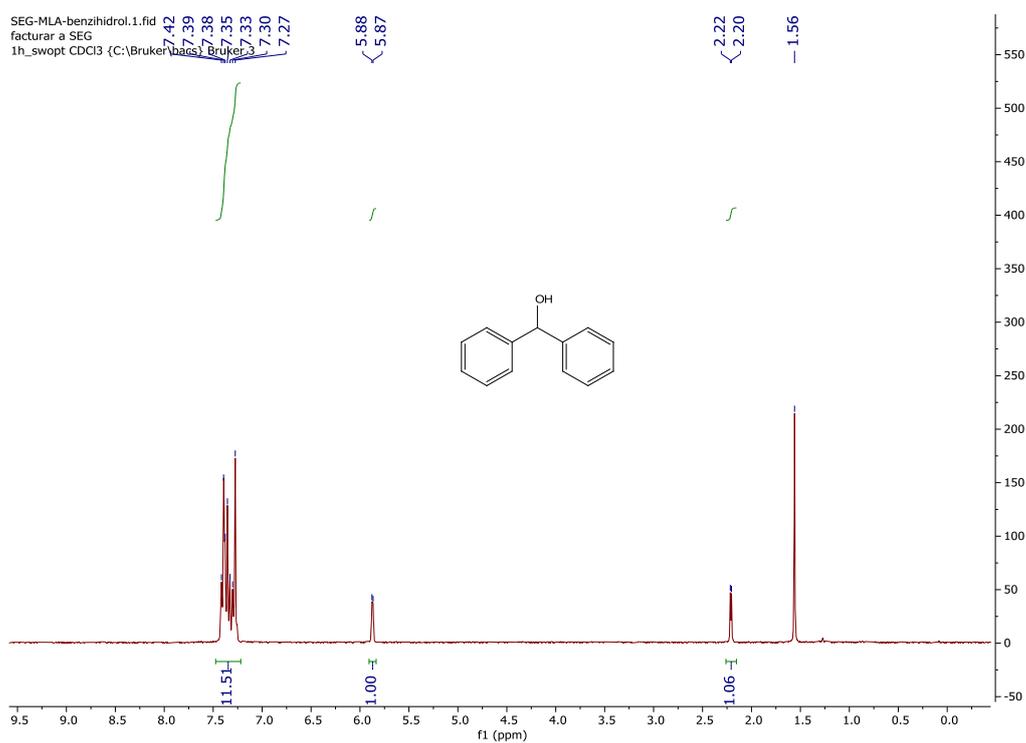
3 equivalentes:



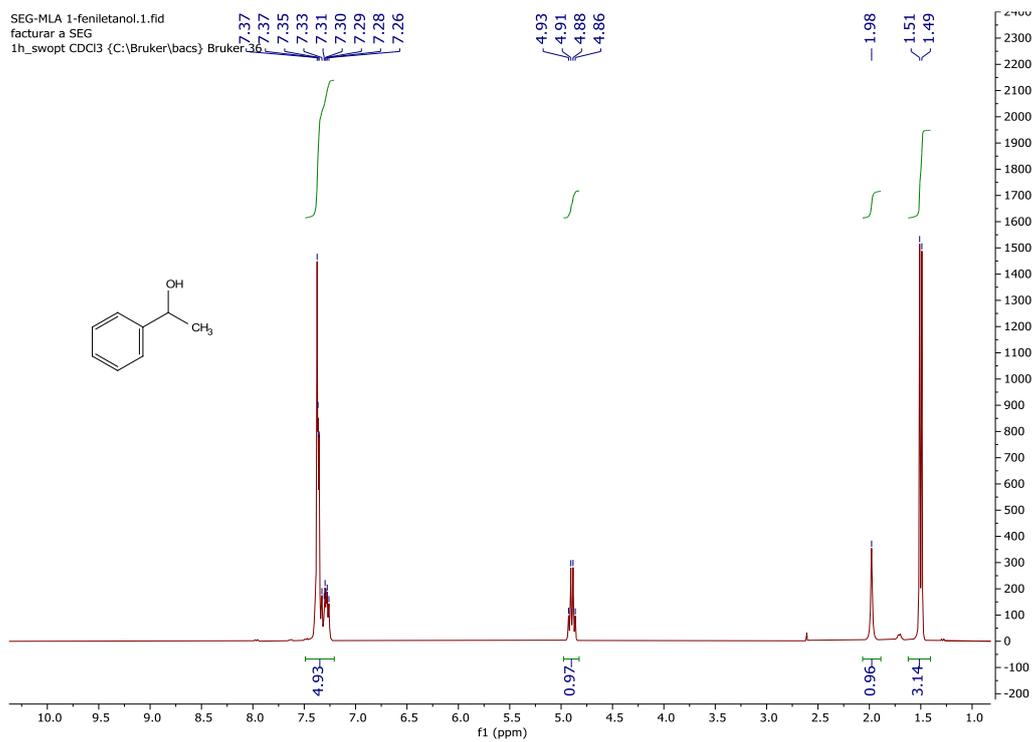
8.4.- Espectros de RMN empleados en la síntesis de diferentes alcoholes secundarios utilizando el proceso *one-pot* tándem híbrido en las condiciones óptimas de reacción.

8.4.1.- Patrones comerciales de los alcoholes secundarios **6b-c** objetivo.

Patrón comercial del benzhidrol (**6b**):

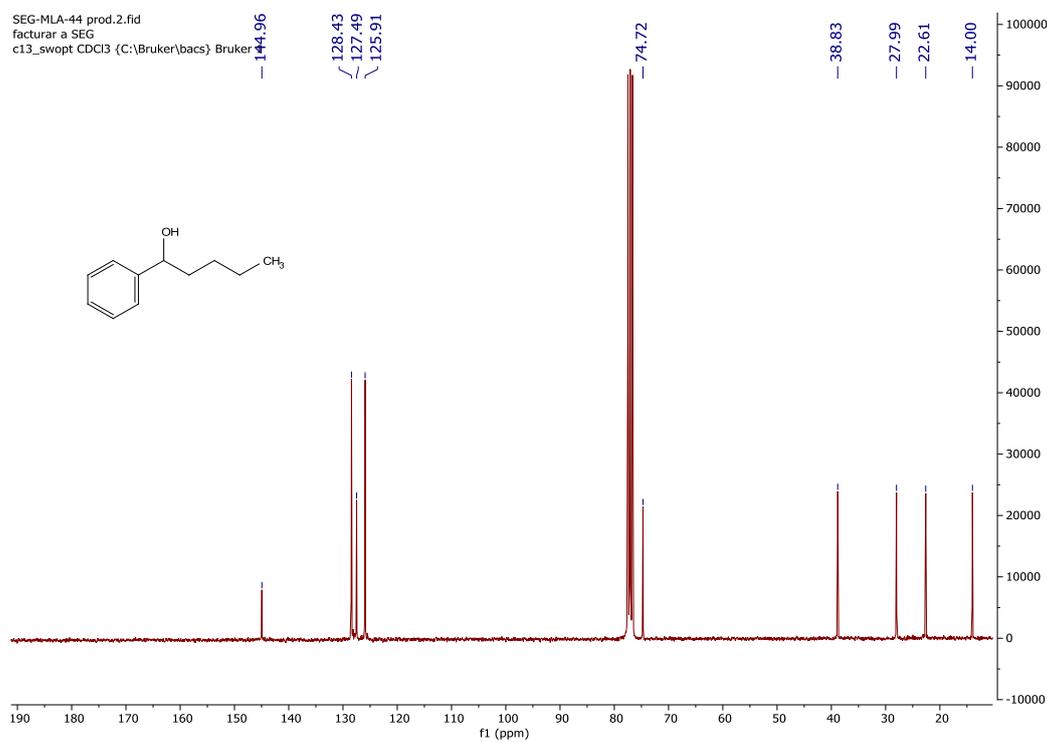
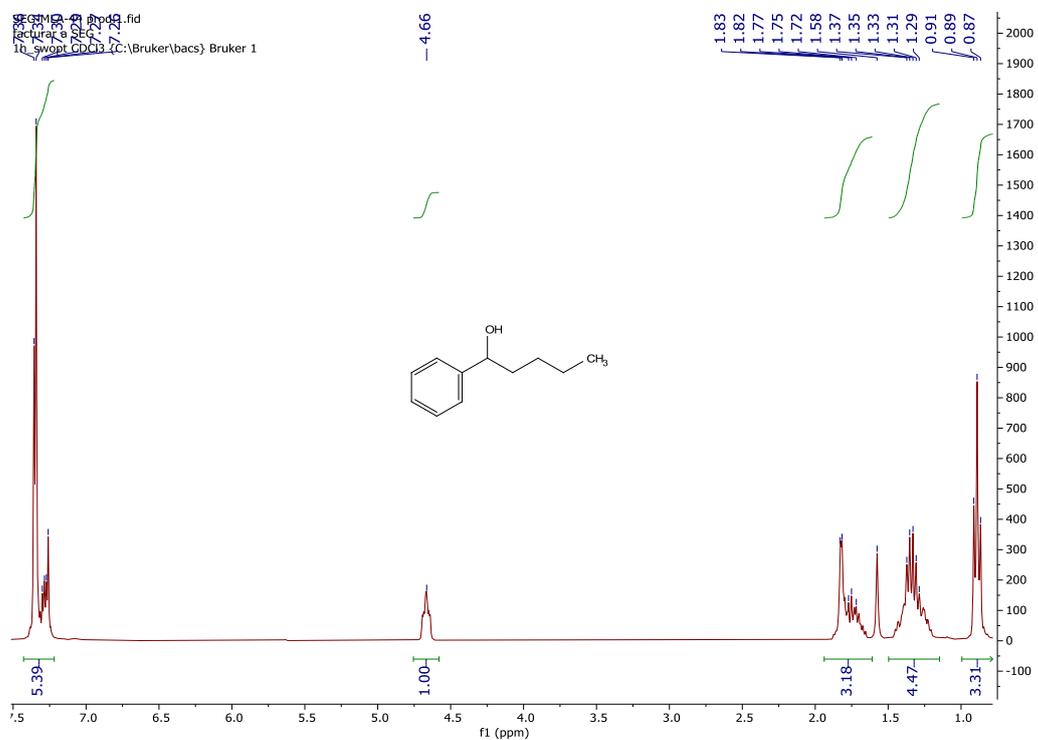


Patrón comercial del 1-feniletanol (**6c**):

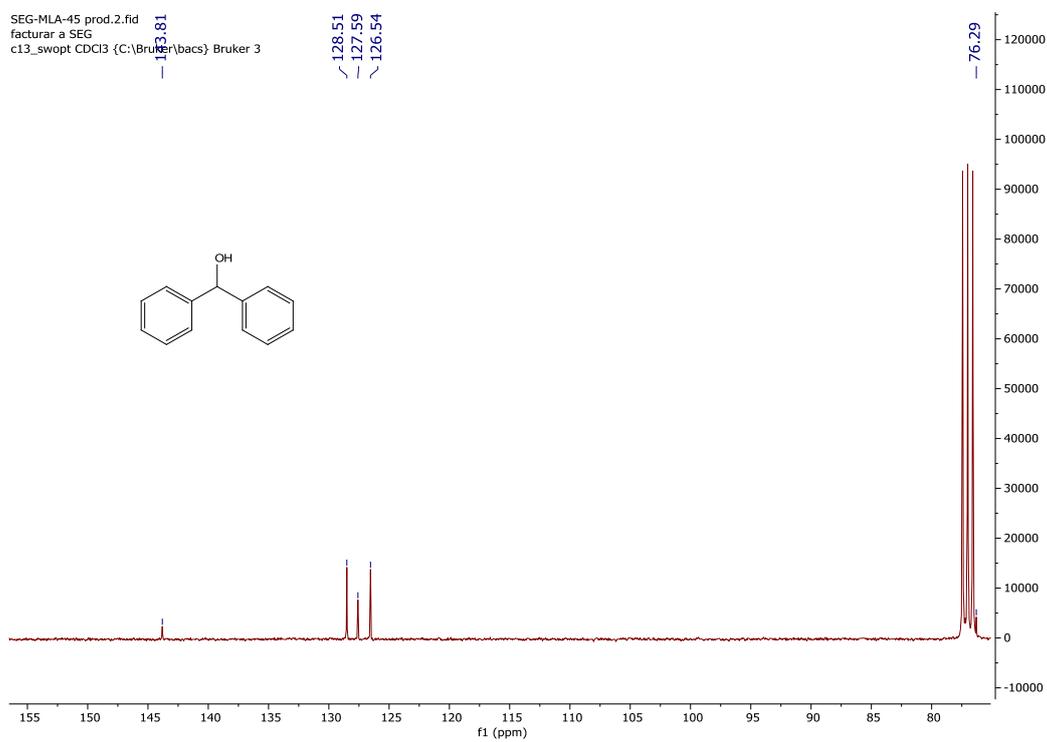
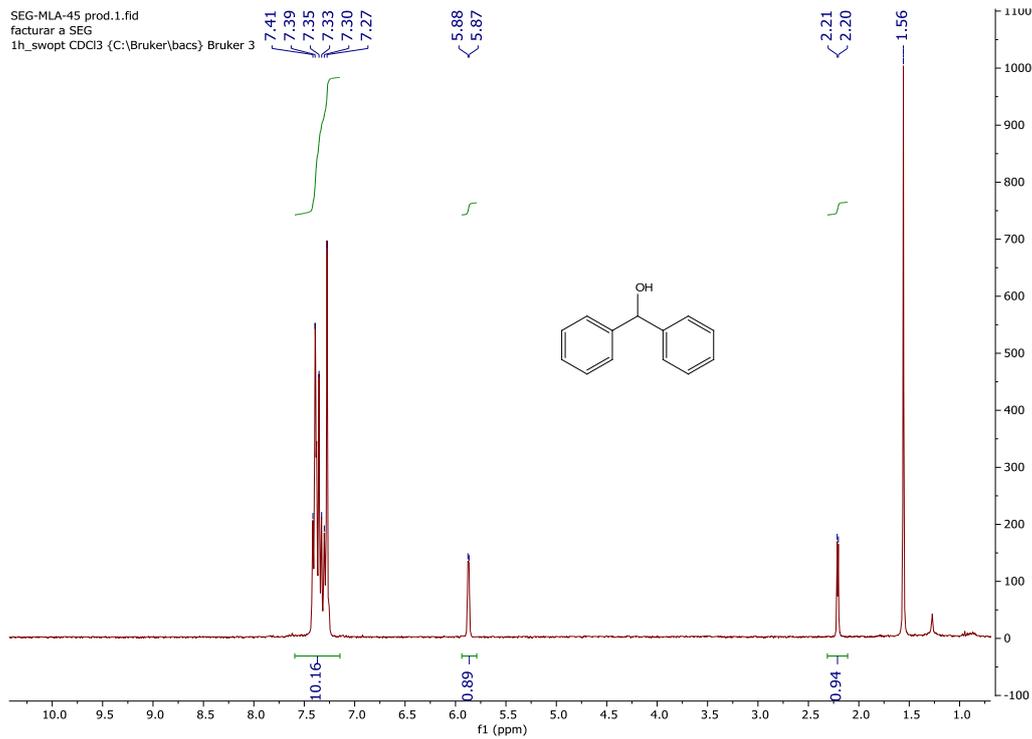


8.4.2.- Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los productos **6a-c** obtenidos en las condiciones óptimas de reacción.

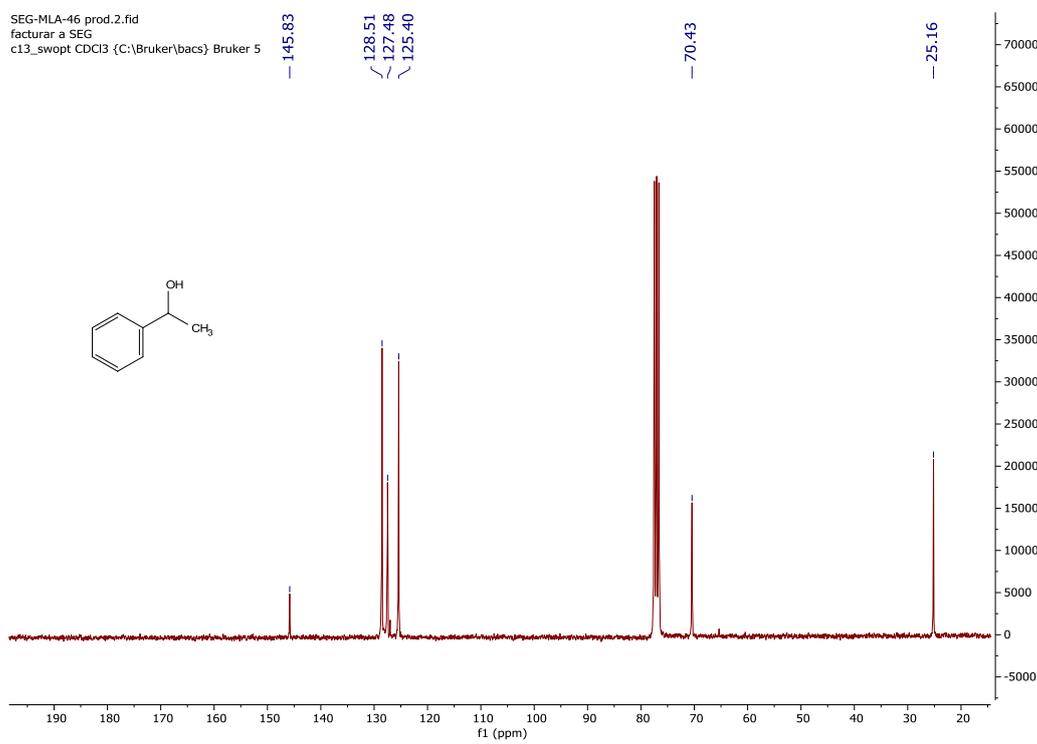
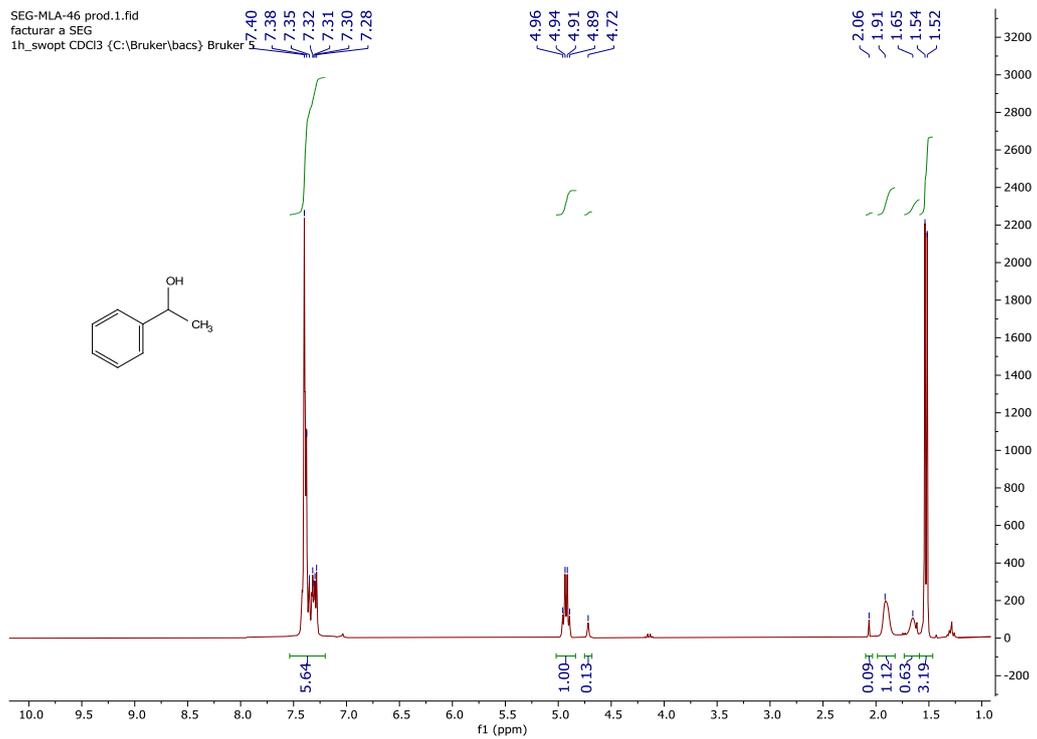
1-fenilpentanol (6a):



benzhidrol (6b):

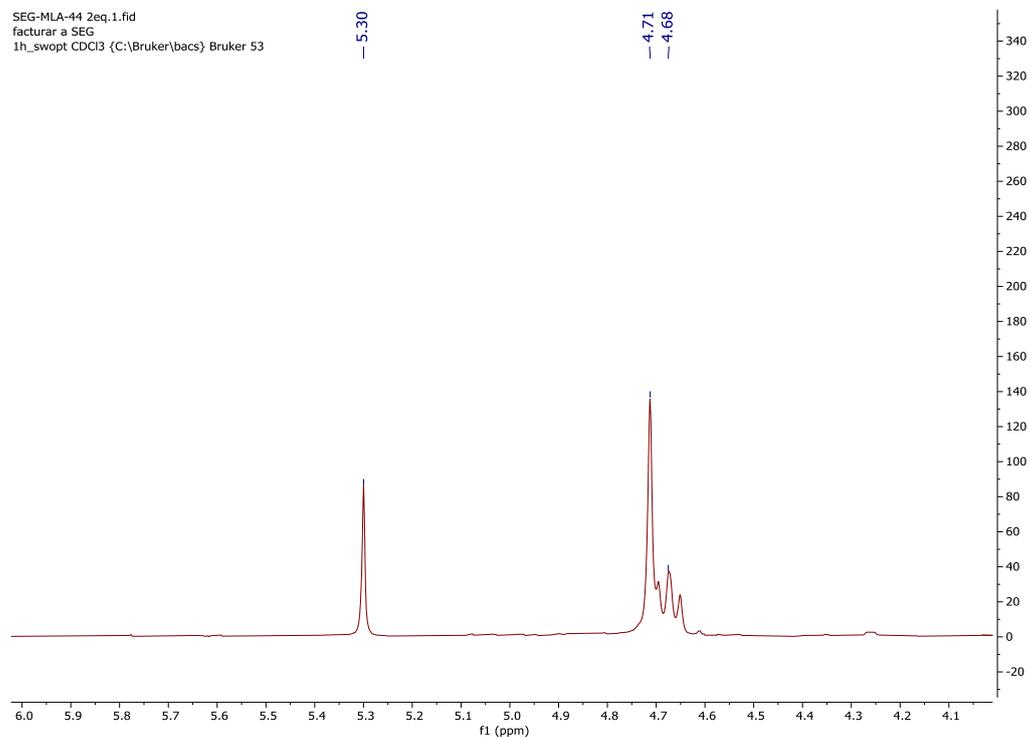
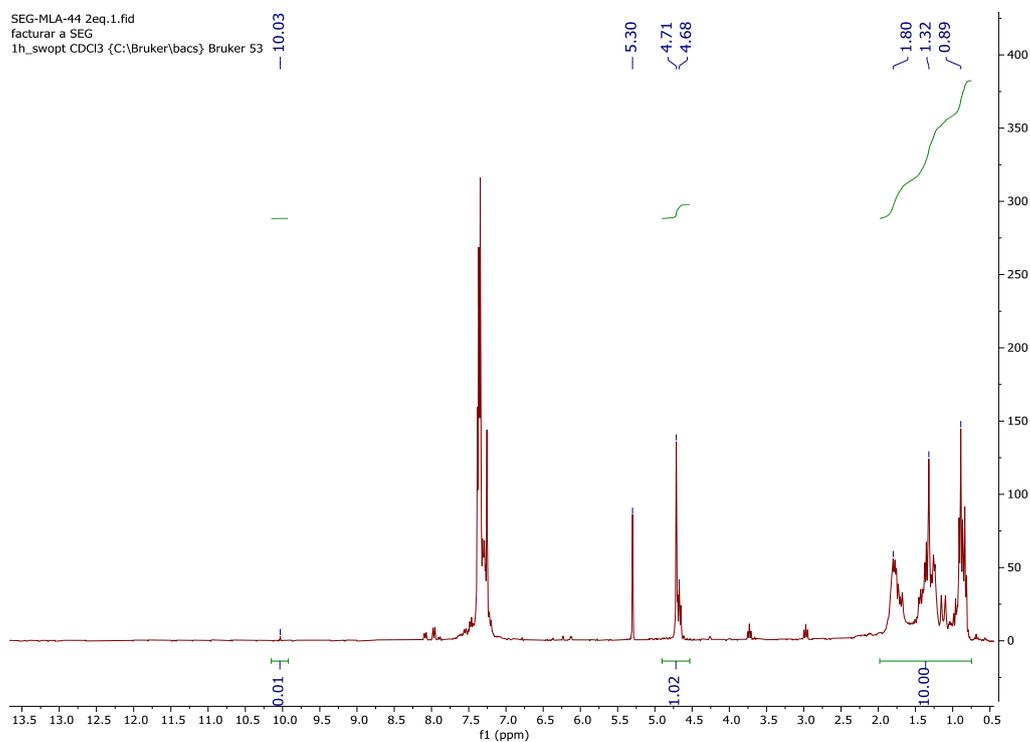


1-feniletanol (6c):

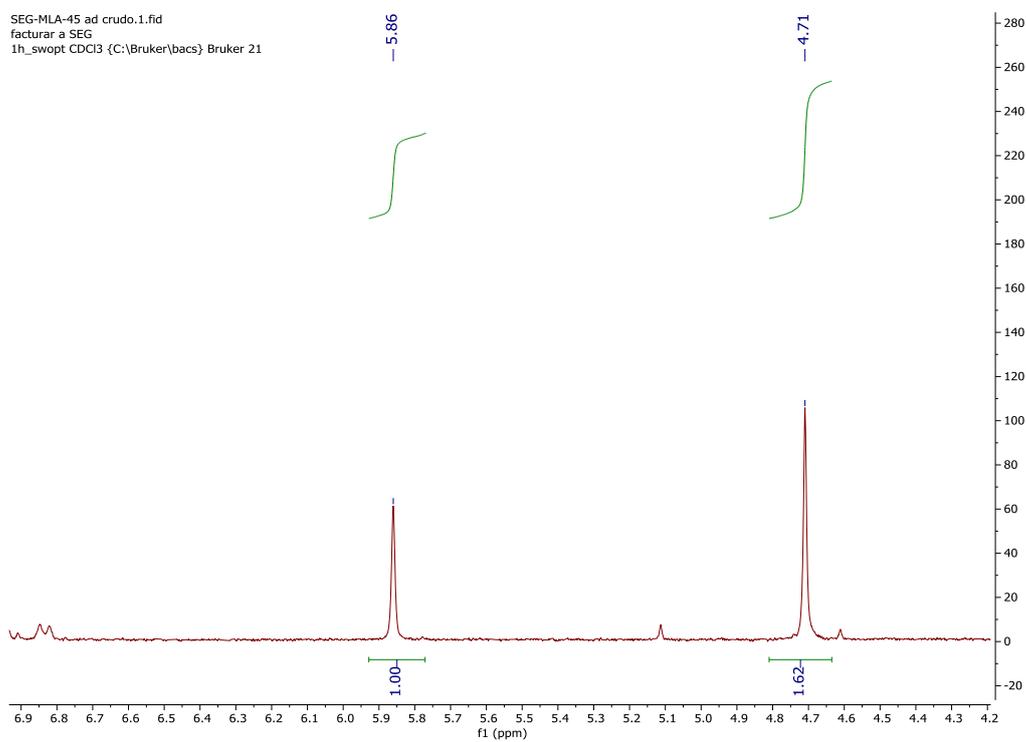
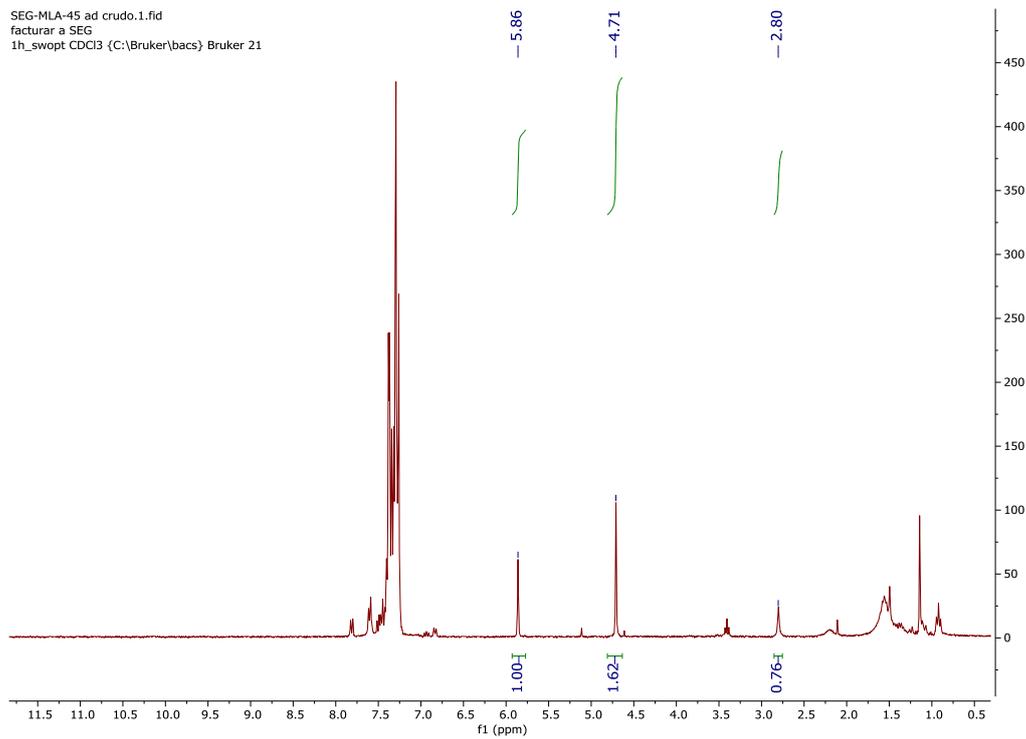


8.4.3.- Espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción resultantes de añadir 2 eq de RLi para sintetizar los productos **6a-c** en las condiciones óptimas de reacción.

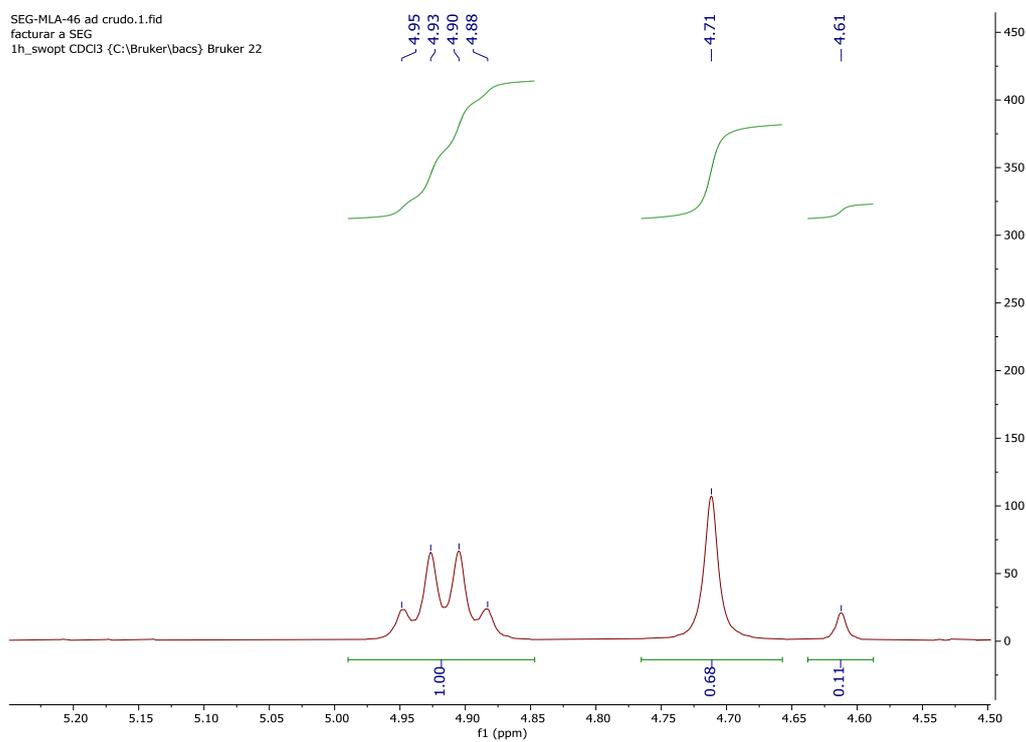
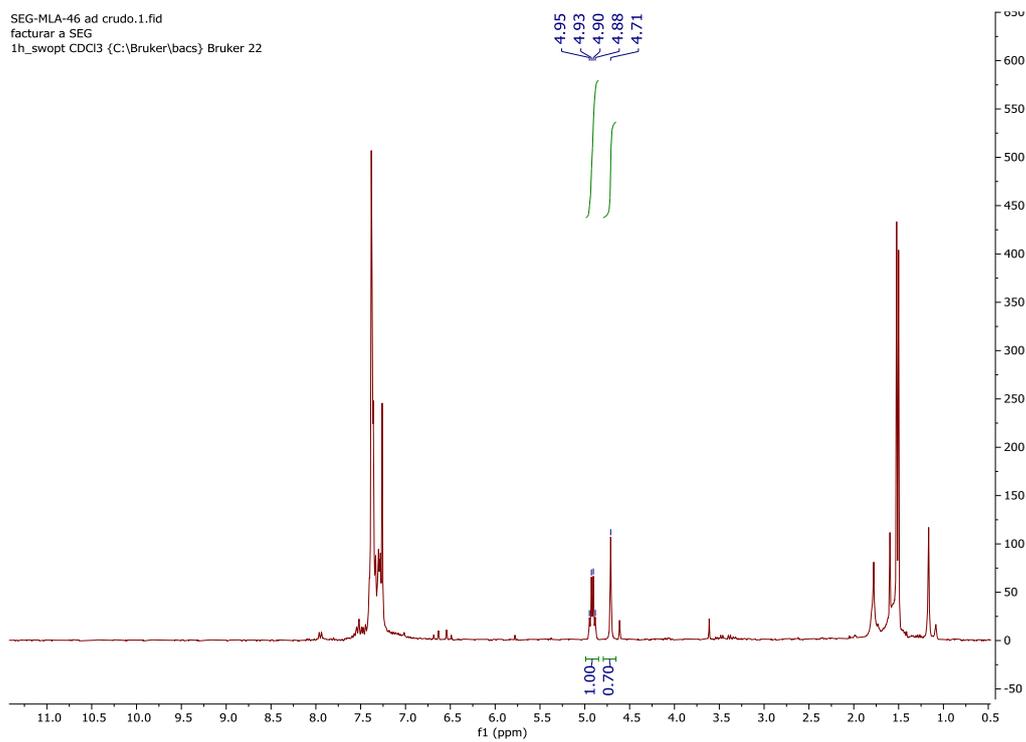
Adición de $n\text{-BuLi}$:



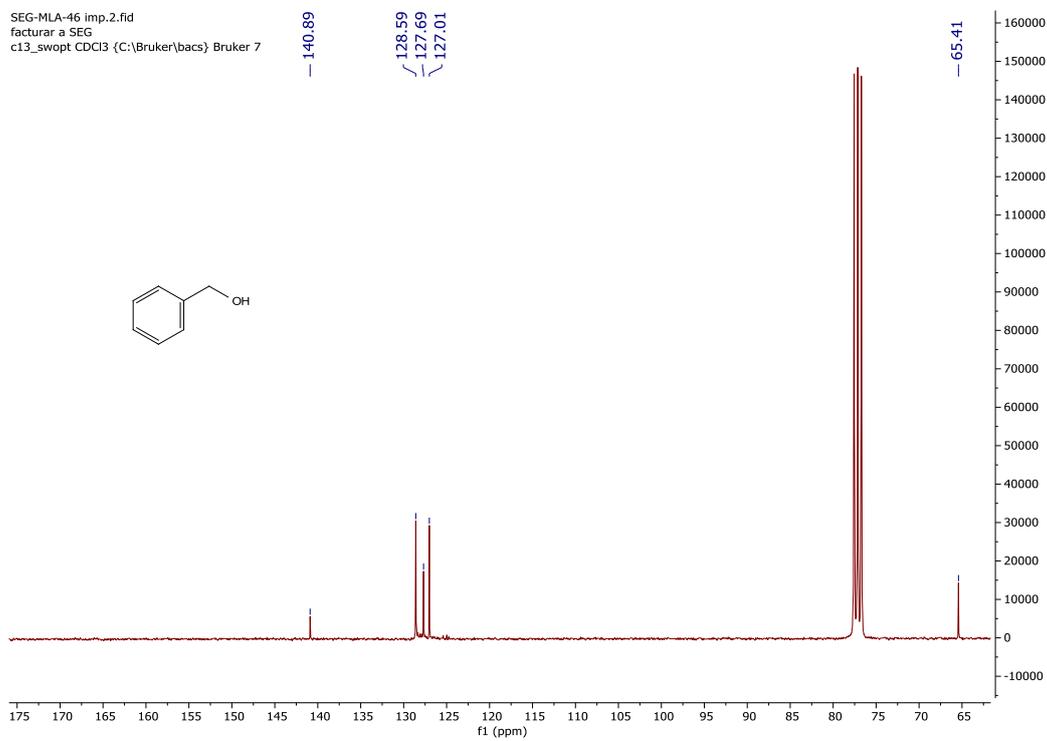
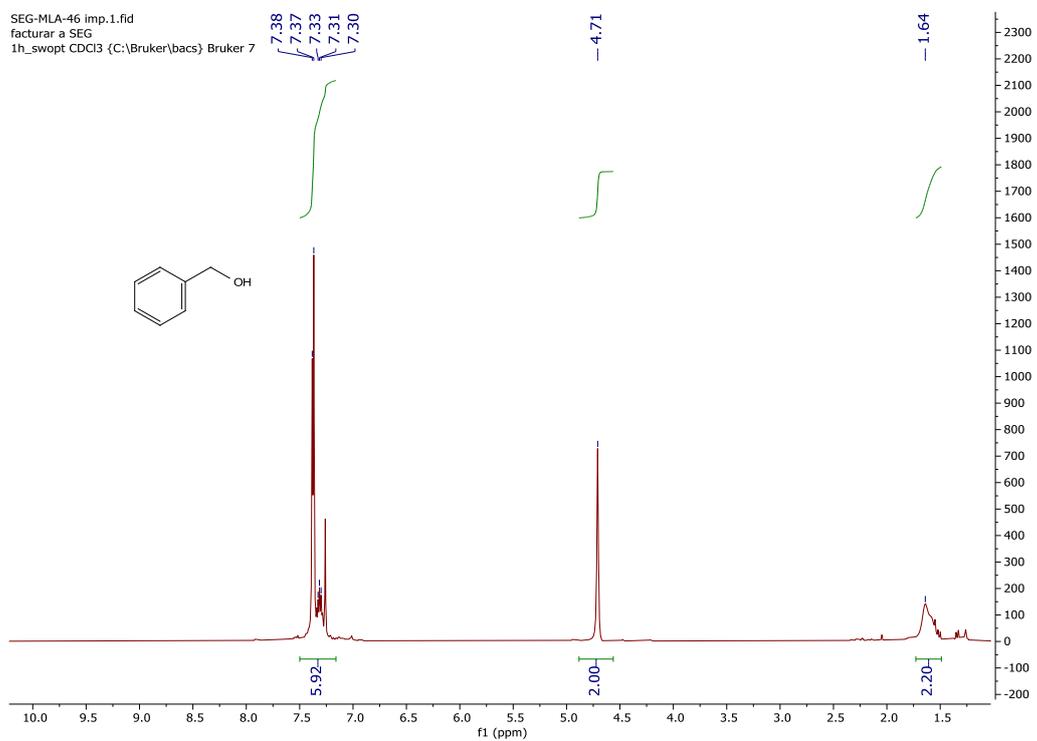
Adición de PhLi:



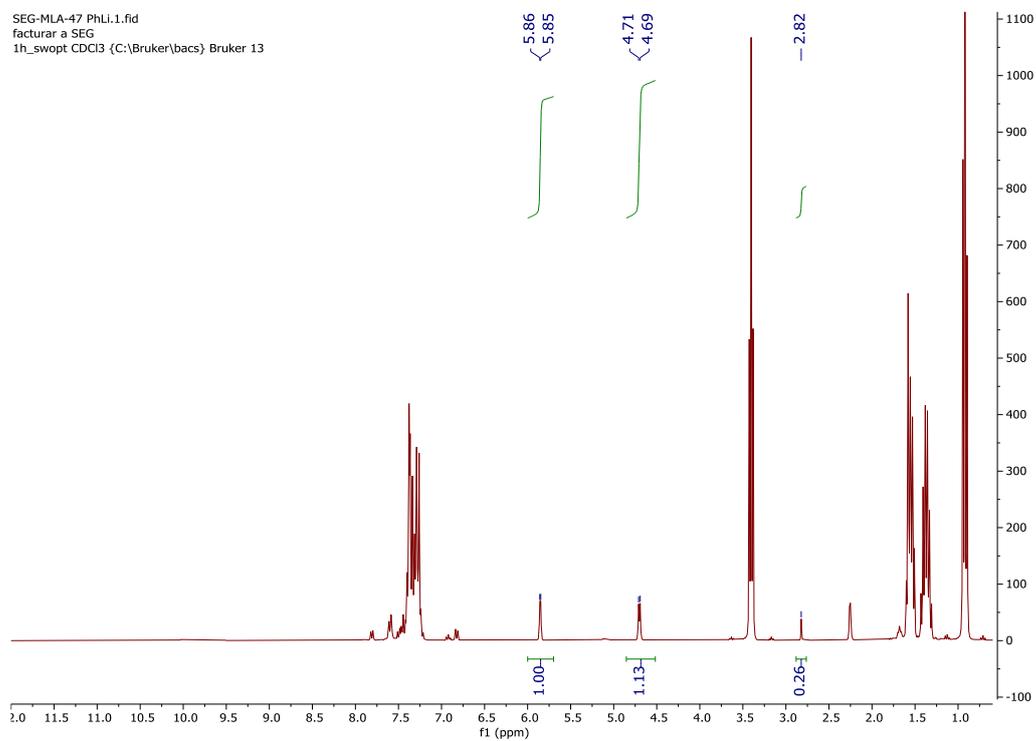
Adición de MeLi:



8.4.4.- Espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del alcohol bencílico (**4**) extraído del crudo de reacción de **6c**.

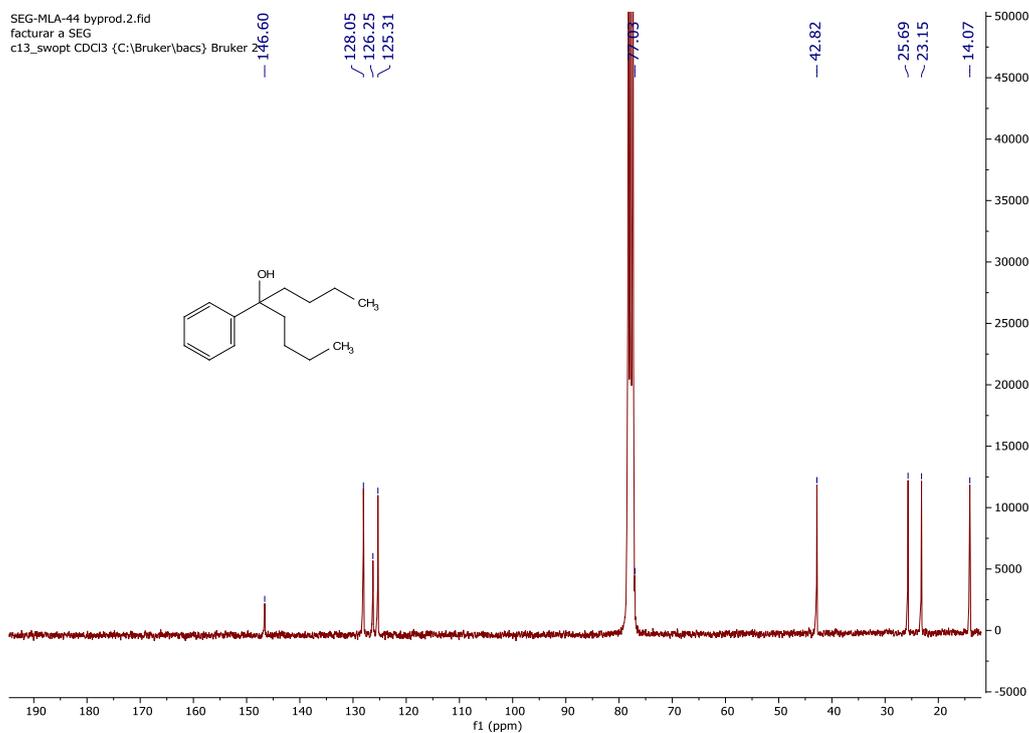
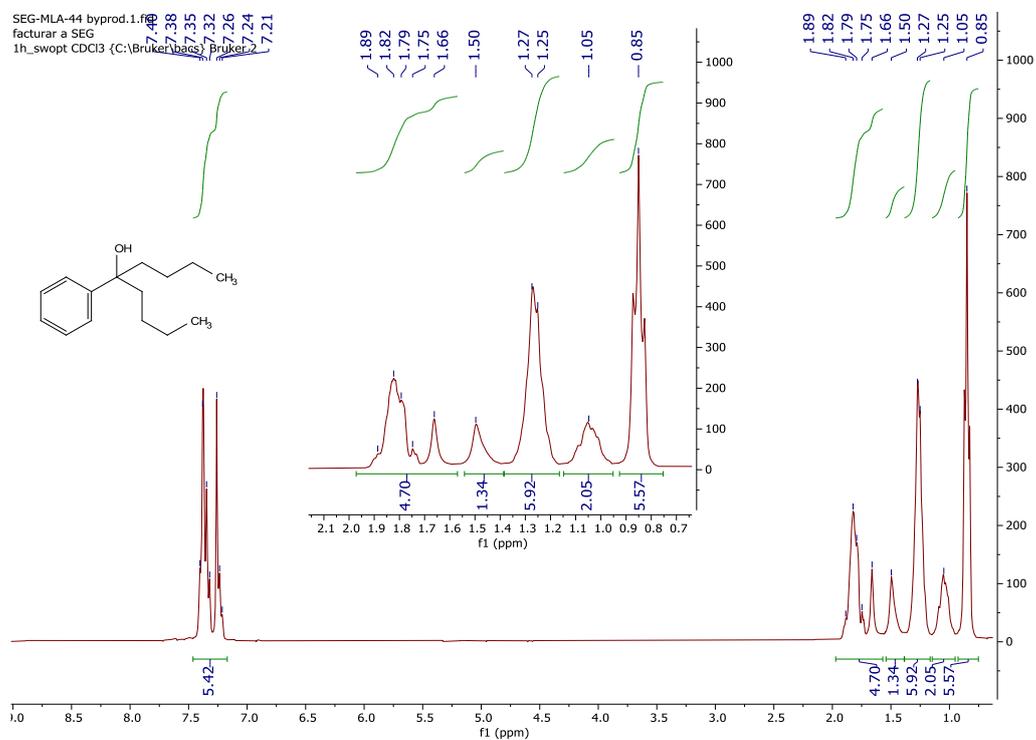


8.4.5.- Espectro ^1H -RMN resultante de la adición de PhLi a 3 mmol de benzaldehído (5) comercial.



8.4.6.- Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los subproductos de reacción **7a-b** aislados.

Espectros de RMN (^1H y ^{13}C) del 5-fenilnonan-5-ol (**7a**):



Espectros de RMN (^1H y ^{13}C) del trifenilmetanol (**7b**):

