



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

MÁSTER EN QUÍMICA Y DESARROLLO SOSTENIBLE

(2020-2021)

**Adición de compuestos organolíticos a sustratos
orgánicos insaturados en medios de reacción acuosos y
no convencionales**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Ramón Lecuna González

Oviedo, julio, 2021

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

Trabajo Fin de Máster

Curso 2020-2021

D. **Ramón Lecuna González**, Graduado en Química, ha realizado la Memoria titulada **“ADICCIÓN DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS A SUSTRATOS ORGÁNICOS INSATURADOS EN MEDIOS DE REACCIÓN ACUOSOS Y NO CONVENCIONALES”** bajo la dirección del Doctor Joaquín García Álvarez y del Doctor M. Alejandro Presa Soto en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

D. Joaquín García Álvarez y D. M. Alejandro Presa Soto certifican que la citada Memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo su dirección, autorizando su presentación para que sea calificada como **Trabajo Fin de Máster del Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible** correspondiente al Curso Académico 2020-2021.

Oviedo, julio 2021

Fdo.: Ramón Lecuna González

Fdo.: Dr. Joaquín García Álvarez
Tutor

Fdo.: Dr. M. Alejandro Presa Soto
Tutor

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

<i>ATA</i>	Transaminasa
<i>AZADO</i>	2-Azaadamantano N-oxil
<i>Ar</i>	Arilo
<i>COVs</i>	Compuestos orgánicos volátiles
<i>ChCl</i>	Cloruro de colina
<i>DES</i>	Disolvente de eutéctico profundo (“ <i>Deep eutectic solvent</i> ”)
<i>DFT</i>	Teoría de funcional de densidad (“ <i>Density functional theory</i> ”)
<i>DOSY</i>	Espectroscopía ordenada por difusión (“ <i>Diffusion-Ordered Spectroscopy</i> ”)
<i>EG</i>	Etilenoglicol
<i>GC</i>	Cromatografía de Gases
<i>FID</i>	Detector de ionización de llama (“ <i>Flame ionization detector</i> ”)
<i>Gly</i>	Glicerol
<i>KRED</i>	Cetorreductasa
<i>P2VP</i>	Poli(2-vinilpiridina)
<i>P4VP</i>	Poli(4-vinilpiridina)
<i>PS</i>	Poliestireno
<i>PS-X</i>	Poliestireno 4-aril sustituido
<i>RMN</i>	Resonancia magnética nuclear
<i>TEMPO</i>	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
<i>THF</i>	Tetrahidrofurano

TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilendiamina
TMS	Trimetilsililo
eq.	<i>Equivalentes</i>
h	Horas
min	Minutos
<i>n</i> -Bu ₂ O	Dibutiléter
ppm	Partes por millón
t	Tiempo
t.a.	Temperatura ambiente

ÍNDICE

ÍNDICE

1. Introducción	2
1.1 Uso del agua como medio de reacción en síntesis química	5
1.2 Impacto del agua en la reactividad de compuestos organometálicos polares	7
1.3 Aportaciones de nuestro grupo de investigación al ámbito de la química organometálica de compuestos organometálicos polares (RLi/RMgX) en disolventes próticos y sostenibles [H ₂ O y <i>Disolventes Eutécticos Profundos (DESs)</i>].....	10
1.4 Metodologías de síntesis “ <i>one-pot</i> ” tándem que involucran química organometálica polar en disolventes próticos y sostenibles	17
2. Objetivos	21
3. Resultados y discusión.....	24
3.1 Estudio del efecto de diferentes disolventes acuosos en la reacción de adición de <i>n</i> -BuLi a la propiofenona (5a).....	24
3.2 Estudio de la adición de diferentes reactivos organometálicos polares (RLi/RMgX) a propiofenona (5a) en disolventes acuosos	29
3.2.1 Adición de reactivos de Grignard (RMgBr) a propiofenona (5a) usando agua o salmuera como medio de reacción	30
3.2.2 Adición de reactivos organolíticos (RLi) a propiofenona (5a) usando agua, salmuera o un buffer citrato como medio de reacción	31
3.2.3 Adición de un organolíticos sililado (TMSCH ₂ Li) a propiofenona (5a) usando agua, salmuera o un buffer citrato como medio de reacción	34
3.3 Estudio de la adición de PhLi a diferentes cetonas en salmuera, a temperatura ambiente y al aire	35

3.3.1 Estudio de los efectos electrónicos en la reacción de adición de PhLi a derivados de propiofenona (5a) en salmuera.....	35
3.3.2. Estudio de la reacción de adición de PhLi a derivados de acetofenona en salmuera	37
3.4 Prueba de concepto: diseño de un proceso one-pot tándem que combina reactivos organolíticos (RLi) y la enzima laccasa de <i>Trametes Versicolor</i> en medio acuoso	39
3.4.1 Bioxidación de 1-fenil-1-propanol (8) a propiofenona (5a) promovida por el sistema laccasa/TEMPO en diferentes medios de reacción.	39
3.4.2 Adición de <i>n</i> -BuLi a propiofena (5a) en presencia del sistema bioxidativo laccasa/TEMPO.	41
3.4.3 Estudio del proceso one-pot tándem quimioenzimático bioxidación/adición RLi.	42
4. Conclusiones	45
5. Parte experimental.....	47
5.1 Condiciones generales de reacción.....	47
5.2 Técnicas empleadas para la caracterización de los compuestos.....	47
5.3 Técnicas empleadas en el seguimiento o monitorización de las reacciones	48
5.4 Procedimiento experimental.....	48
5.4.1. Procedimiento general para las reacciones de adición de reactivos de Grignard (RMgBr) y organolíticos (RLi) a cetonas en medio acuoso	48
Olefinación de Peterson	52
5.4.2. Procedimiento general para la oxidación del alcohol secundario 8 promovida por el sistema biocatalítico laccasa/TEMPO en medio acuoso.....	52
5.4.3. Procedimiento experimental para la conversión del alcohol secundario 8 en el alcohol terciario 6a mediante la combinación one-pot tándem del sistema de oxidación laccasa/TEMPO con la adición de <i>n</i> -BuLi a temperatura ambiente y en presencia de aire.....	53

6. Bibliografía	55
7. Anexos	62
7.1 Anexo I: Espectros de RMN	62

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

Desde los trabajos pioneros de François Auguste Victor Grignard [derivados organomagnésicos (RMgX), 1900]^[1] y Wilhelm Schlenk y Johanna Holtz (compuestos organolíticos (RLi), 1917),^[2] la química organometálica de los elementos representativos del bloque s (metales alcalinos y alcalinotérreos)^[3] ha sido considerada como una de las herramientas más útiles dentro del campo de la química orgánica sintética, permitiendo la creación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo con gran eficiencia y alta velocidad de reacción.^[4,5] Estos reactivos organometálicos polares (fundamentalmente RMgX/RLi) son usados a diario en laboratorios sintéticos de todo el mundo, tanto a nivel académico como industrial (por ejemplo, para la fabricación de agroquímicos, materiales electrónicos, productos cosméticos o farmacéuticos), gracias a su capacidad para funcionalizar una amplia variedad de sustratos orgánicos de partida. De hecho, la importancia de los reactivos organometálicos polares (RMgX/RLi) se pone claramente de manifiesto si se tienen en cuenta que el 95% de los fármacos sintetizados por la industria química actual requieren del uso de estos reactivos polares en alguno de sus pasos de síntesis industrial (véase Figura 1).^[6]

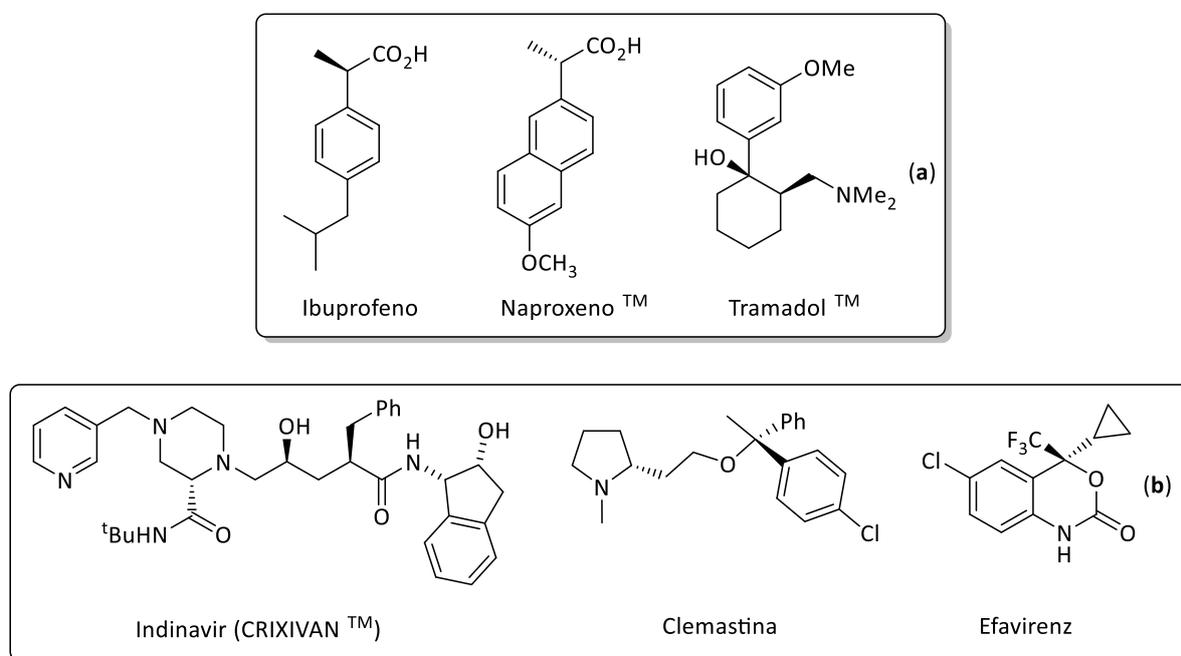


Figura 1. Ejemplos más representativos de compuestos farmacéuticos que se sintetizan mediante el uso de reactivos organomagnésicos (a) u organolíticos (b).

En ambos casos, parte de su popularidad sintética está directamente relacionada con la polaridad del enlace M-C (media para el enlace Mg-C y elevada para el enlace Li-C).^[4,5] Para el caso particular de los compuestos organolíticos (RLi) y debido a la gran diferencia de electronegatividad entre los átomos de carbono y litio ($\Delta\chi_{\text{C-Li}} = 1.5$), su enlace C-Li presenta una alta contribución iónica.^[7] Esta naturaleza extremadamente polar del enlace C-Li hace que los compuestos organolíticos sean más reactivos (mejores nucleófilos y bases) que los correspondientes organomagnésicos ($\Delta\chi_{\text{C-Mg}} = 1.2$), por lo que su uso se extiende a un gran número de reacciones sintéticas, como carbolitiaciones, adiciones nucleofílicas, reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$, metalaciones, intercambio de halógeno/Li o iniciación de reacciones de polimerización, entre otras.^[4]

Sin embargo, controlar esta alta reactividad puede ser un gran desafío debido al variado número de reacciones secundarias que pueden estar presentes al usar compuestos RLi, como, por ejemplo: *i*) hidrólisis/oxidación de los reactivos organolíticos; *ii*) descomposición de intermedios de reacción; y *iii*) reordenamientos no deseados y posibles ataques a grupos funcionales presentes en los reactivos orgánicos de partida. Para intentar superar las limitaciones asociadas a este tipo de química organometálica polar, los reactivos organolíticos suelen emplearse: *i*) a temperaturas muy bajas (-78 °C); y *ii*) bajo estrictas condiciones de reacción (conocidas como condiciones “tipo Schlenk”), que involucran tanto el uso de atmósfera inerte (N_2 o Ar) como de disolventes orgánicos apróticos (generalmente etéreos como THF o dietil éter) estrictamente secos. Estos problemas en el control de la selectividad de los reactivos organolíticos da lugar, en la mayoría de los casos, a la formación de mezclas complejas de productos (con la consiguiente reducción drástica del rendimiento del producto deseado), requiriendo por tanto de tediosos pasos de separación o aislamiento adicionales (con el respectivo consumo de tiempo, energía y disolventes, así como la generación de productos de desecho). Estas limitaciones pueden tener un gran impacto en los procesos a gran escala típicamente empleados en la industria química sintética, pues llevarían asociado un aumento tanto en los costes de producción como en la huella ecológica del proceso industrial. Además, los disolventes más comúnmente utilizados en la química organometálica polar de elementos del bloque s (RLi/RMgX)

son típicamente compuestos orgánicos volátiles peligrosos y tóxicos (COVs).^[4,5] En este punto cabe destacar además que estos disolventes orgánicos volátiles representan el 80-90% en peso de los materiales no acuosos utilizados en cualquier proceso de síntesis química industrial, a pesar de que es bien conocida su: *i*) toxicidad; *ii*) alta inflamabilidad; *iii*) volatilidad y tendencia a acumularse en la atmósfera; e *iv*) imposibilidad para ser obtenidos de fuentes renovables o ser biodegradados.^[8] Además, la recuperación y reutilización de estos compuestos orgánicos tóxicos e inflamables sólo alcanza entre el 50-80% en la mayoría de los casos.^[9]

Por otro lado, las anteriormente mencionadas transformaciones químicas sintéticas tradicionales que emplean compuestos organometálicos polares de los elementos del bloque s (tales como adiciones, deprotonaciones, intercambios de halógenos, polimerizaciones o ciclaciones, entre otras), siempre han sido diseñadas tratando de maximizar estrictamente parámetros sintéticos (tales como selectividad y tolerancia a grupos funcionales) o de productividad (es decir, rendimiento y pureza).^[4,5] Sin embargo, durante las últimas décadas, y a la hora de diseñar nuevos procesos de síntesis química, cada vez se tienen más en cuenta un nuevo concepto, la denominada *Química Sostenible* (más conocida en su versión inglesa “*Green Chemistry*”).^[10] Esta nueva visión ha despertado el interés de los químicos sintéticos por desarrollar procesos y productos a través de metodologías más eficientes y sostenibles. Este cambio de mentalidad en la síntesis química es el resultado de los desafíos ecológicos impuestos por la sociedad actual (que están relacionados con la disponibilidad limitada de nuestros recursos naturales y sus consecuencias) que demandan nuevas soluciones no triviales en la fabricación de productos químicos (farmacéuticos, cosméticos, fragancias, agroquímicos) o nuevos materiales. En este sentido, se ha dedicado recientemente un gran esfuerzo a intentar diseñar procesos orgánicos sintéticos que tengan lugar: *i*) en condiciones aeróbicas (sin usar atmósfera protectora) y con eficiencia energética (es decir, a temperatura ambiente y presión atmosférica); *ii*) utilizando disolventes sostenibles (biorrenovables, biodegradables y reciclables);^[11] y *iii*) en condiciones seguras (tanto para los seres humanos como para el medio ambiente). Sin embargo, la química organometálica de los elementos del bloque s (RLi/RMgX) ha sido una de las áreas más reservadas a

la hora de asumir estos principios de química sostenible. Esta reticencia es claramente una consecuencia directa de la siguiente suposición: “*la química organometálica de compuestos organolíticos/organomagnésicos debe ser empleada siguiendo condiciones de reacción de tipo Schlenk (atmósfera inerte, disolventes orgánicos apróticos rigurosamente secos y bajas temperaturas)*”.

1.1 Uso del agua como medio de reacción en síntesis química

El agua es indiscutiblemente el disolvente elegido por la *Naturaleza* para llevar a cabo todas las transformaciones químicas que conforman el metabolismo celular de los seres vivos que habitan nuestro planeta. Conjuntamente, el agua es también un disolvente atractivo para el diseño de nuevos protocolos de síntesis orgánica más sostenibles y seguros,^[12] debido a las ventajosas características físicas y propiedades químicas que presenta el agua (en comparación con los disolventes orgánicos volátiles, tóxicos y no biorrenovables comentados en la sección anterior de esta *Memoria*). Así el agua no es inflamable, no es tóxica, es barata y actúa como un excelente disipador de calor debido a su alta capacidad calorífica.^[13] Por todas estas razones, el campo de la “*síntesis orgánica acuosa*” presenta actualmente un gran impacto científico, contando con excelentes artículos y revisiones bibliográficas de forma continuada a lo largo de los últimos años.^[12] Una de las propiedades más interesantes del agua es su peculiar red dinámica tridimensional de puentes de hidrógeno, que conserva varias de las características estructurales del hielo, pero al mismo tiempo, se caracteriza por un alto intercambio de enlaces de hidrógeno. De hecho, se cree que cada molécula de agua forma, en promedio, 3.5 enlaces de hidrógeno con un tiempo de vida medio del orden de 1-20 ps.^[13] Como veremos a lo largo de esta *Memoria*, esta capacidad del agua para formar redes tridimensionales de puentes de hidrógeno consigo misma y con los reactivos presentes en su seno, puede explicar su capacidad para activar la química de compuestos organometálicos polares RLi/RMgX.

En cuanto al uso del agua como medio de reacción en síntesis orgánica, se hace necesario aclarar que se han introducido dos conceptos antagónicos y de máxima importancia en el campo, que hacen

referencia a la solubilidad de las especies presentes en las reacciones en estudio. Así podemos distinguir entre dos tipos de procesos en síntesis orgánica acuosa (véase Figura 2):^[14]

- reacciones "en agua" o "in water": cuando se trabaja con mezclas homogéneas, es decir cuando los reactivos orgánicos son solubles en agua. En este caso la reacción química tiene lugar en el seno del medio acuoso utilizado como medio de reacción

- reacciones "sobre agua" o "on water": para reacciones orgánicas que implican el uso de reactivos insolubles en agua. En este caso la reacción tiene lugar en la interfaz creada entre el agua y el reactivo orgánico insoluble en agua.

Algunos autores argumentan la existencia de un tercer caso, denominado comúnmente como reacciones "en presencia de agua". En este caso la reacción que se produce tiene lugar en un sistema bifásico en presencia de una gran cantidad de agua. Finalmente, y aunque está fuera de nuestro campo de estudio, es importante destacar la posibilidad de usar tecnologías sintéticas que se aprovechan de la catálisis micelar en presencia de tensioactivos (por ejemplo, TPGS-750-M, Triton-X).^[15] Todas las consideraciones mencionadas en esta sección serán importantes para poder comprender mejor cómo influye el uso de medios de reacción acuosos en reacciones de síntesis orgánica promovidas por compuestos organometálicos polares (objetivo principal de la presente *Memoria*).

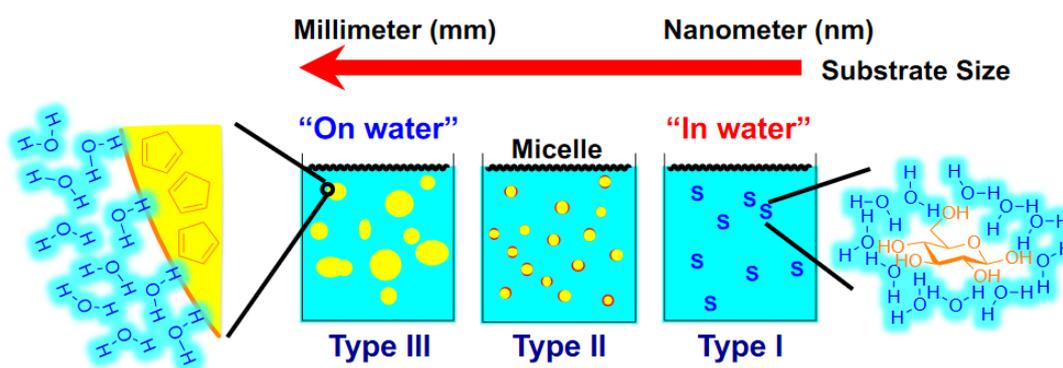


Figura 2. Representación esquemática de tipos de procesos que aparecen en síntesis orgánica acuosa: reacciones "on water" vs reacciones "in water"

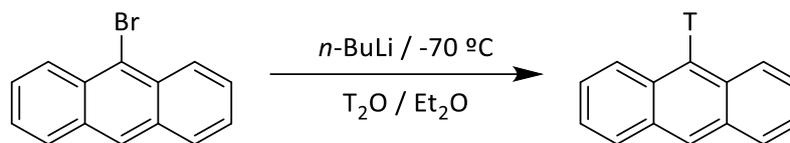
1.2 Impacto del agua en la reactividad de compuestos organometálicos polares

Como acabamos de comentar en la sección anterior, el agua es de suma importancia en todos los procesos biológicos que se desarrollan en la *Naturaleza*. Sin embargo, cuando se trata de compuestos organometálicos altamente reactivos y polares, como los derivados de los elementos del bloque s (RLi/RMgX), el papel beneficioso que podría jugar el agua sobre estas especies se vuelve menos claro y cuanto menos, cuestionable, pues como ya hemos comentado que el empleo de estos reactivos suele realizarse bajo condiciones tipo Schlenk (en ausencia de humedad/aire). Sin embargo y como veremos en esta sección, una lectura detenida de la literatura científica del campo en estudio, revela que la adición (tanto deliberada como accidental) de cantidades estequiométricas o catalíticas de agua en la química organometálica de compuestos organolíticos u organomagnésicos puede ser crucial para redirigir la reacción bajo estudio, favoreciendo por ejemplo (de forma inesperada) una reacción de intercambio halógeno/litio (al aumentar su velocidad), o aumentando drásticamente el exceso enantiomérico en reacciones asimétricas.^[16]

El "*efecto del agua*" con compuestos organometálicos de tipo RLi/RMgX , sin embargo, aún no se comprende bien y la evidencia experimental sugiere que la transferencia del protón desde el agua hacia el centro básico carbaniónico (R^-) no es un proceso tan sencillo como se cree comúnmente. En el caso de los compuestos organometálicos RLi/RMgX , incluso en disolventes secos, la transferencia de protones parece estar gobernada por una dinámica compleja de equilibrios protonación/deprotonación y por los estados de agregación de los compuestos organometálicos (tipo clúster) involucrados.

En este sentido, en 1975 Taylor y colaboradores describieron la producción de compuestos aromáticos marcados isotópicamente con tritio por hidrólisis de intermedios organometálicos de litio con agua tritiada (T_2O).^[17] Los autores observaron que el método más conveniente para la preparación de estos arenos tritiados precisaba del uso de un disolvente orgánico humedecido con exceso de T_2O (véase Esquema 1). Este resultado es consistente con una reacción de intercambio litio/bromo que

ocurre sorprendentemente "Al menos tan rápido y probablemente más rápido" de lo esperado para la reacción ácido-base entre *n*-BuLi y T₂O.



Esquema 1. Preparación de antraceno marcado con tritio en presencia de exceso de T₂O empleando *n*-BuLi como reactivo de intercambio Li/Br.

En este punto es importante destacar que el agua no es solo capaz de favorecer reacciones de síntesis orgánica en la que usan compuestos organolíticos como reactivos, sino que además es capaz de actuar como ligando del catión metálico Li⁺ en compuestos organolíticos. En este sentido, en 1990 Wright y colaboradores describieron la litiación de 2-mercaptobenzoxazol en presencia de TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina) y agua, dando lugar a la generación del compuesto [(C₆H₄OCSN)Li(TMEDA)(H₂O)] (véase compuesto **1** en Figura 3) donde la molécula coordinada de agua forma un fuerte puente de hidrógeno entre uno de sus protones y el enlace polarizado C=S del sustrato orgánico.^[18] Posteriormente, Schleyer y colaboradores describieron la estructura del compuesto polimérico [LiCH(CN)₂(H₂O)(TMEDA)]_∞ (véase compuesto **2** en Figura 3) resultante de la litiación de malonitrilo seguida de la adición de TMEDA y agua.^[19] En este último caso, y al formarse una intrincada estructura polimérica tridimensional, el ligando TMEDA no es capaz de coordinarse con los átomos de Li del compuesto, por lo que cada molécula de agua se une simultáneamente al ligando TMEDA (a través de puentes de H) y a los cationes de litio (que actúan como una base de Lewis).

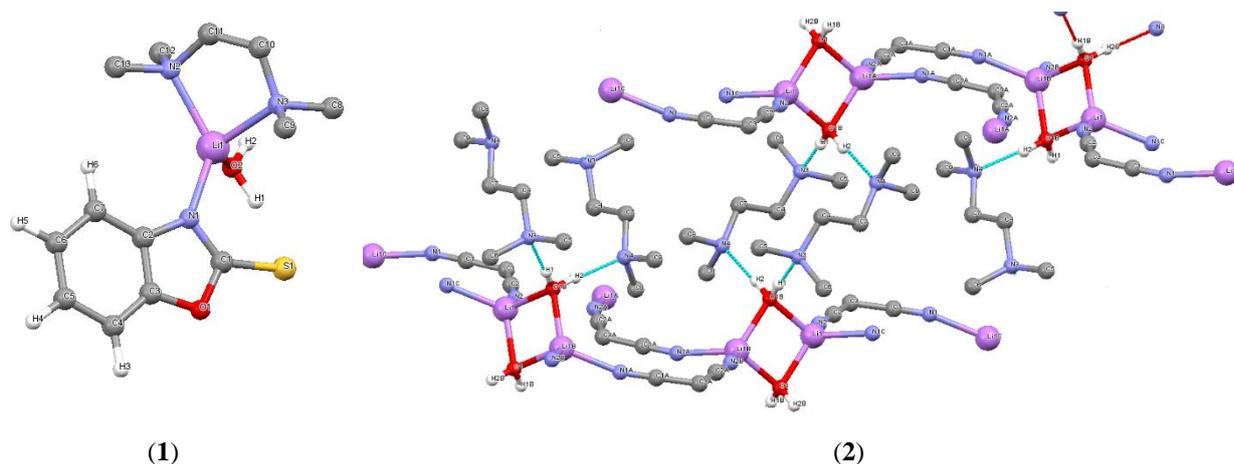
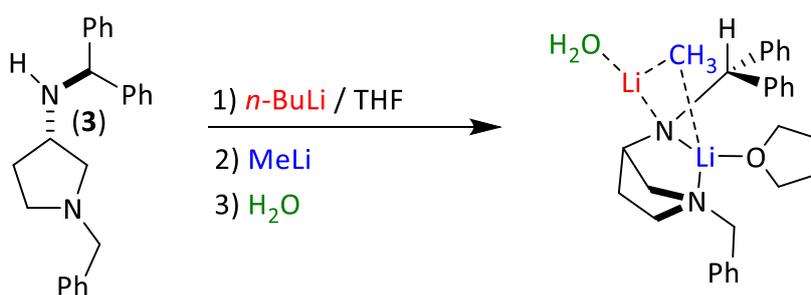


Figura 3. Estructura de rayos X de los compuestos $[(C_6H_4OCSN)Li(TMEDA)(H_2O)]$ y $[LiCH(CN)_2(H_2O)(TMEDA)]_\infty$ que contienen moléculas de agua coordinada a un catión metálico Li^+ . Gama de colores utilizados para denotar los átomos presentes en la figura: *i*) Li (rosa); oxígeno (rojo); nitrógeno (magenta); hidrógeno (blanco); carbono (gris) y azufre (amarillo).

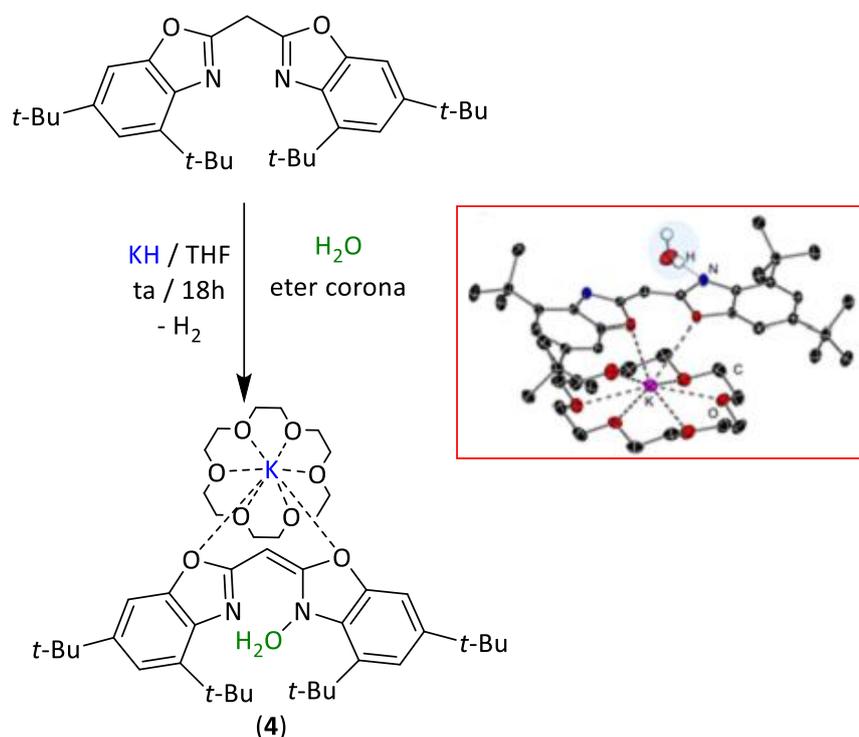
Posteriormente, Gimbert y colaboradores describieron la posibilidad de obtener compuestos organometálicos de litio (que contenían una molécula de agua coordinada en su estructura), mediante el estudio de la reacción de síntesis de un amiduro de litio derivado de la amina **3** (véase Esquema 2) en presencia de agua.^[20] Así, y gracias al empleo de espectrometría de masas y cálculos DFT, los autores pudieron demostrar que la adición secuencial de *n*-BuLi, MeLi y finalmente agua permitía obtener un amiduro de litio mixto en el cual el agua actuaba como ligando sobre los dos átomos de litio, manteniéndose intacto el enlace Li-C presente en el precursor organometálico MeLi.



Esquema 2. Preparación de un amiduro de litio derivado de la amina **3** que contiene una molécula de agua coordinada al catión metálico Li^+ .

Finalmente, y para finalizar con esta sección, creemos que es conveniente resaltar que Stalke y colaboradores han conseguido cristalizar un compuesto organopotásico que contiene una molécula de agua coordinada al catión K^+ .^[21] Este complejo organometálico **4**, obtenido al tratar bis

(benzoxazol-2-il)metano con KH en THF y en presencia de un éter corona, ha mostrado ser especialmente robusto frente a la reacción de hidrólisis. De hecho, una valoración cuidadosa del complejo **4** con agua (reacción de hidrólisis monitorizada por RMN) reveló que eran necesarios 114 equivalentes de agua y siete días de reacción para que el complejo **4** fuese totalmente protonado por el agua.



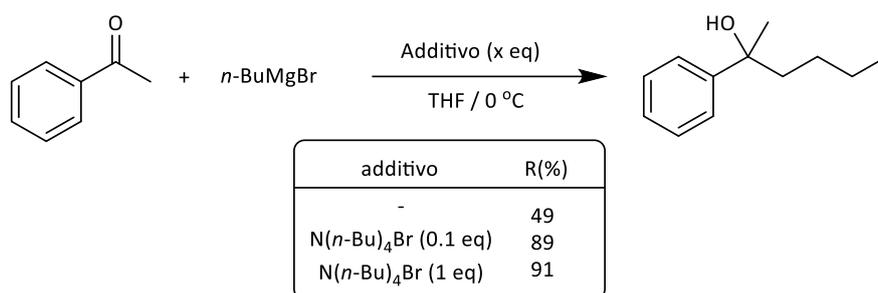
Esquema 3. Síntesis del complejo organopotásico **4** que contiene una molécula de agua coordinada al catión metálico K⁺.

1.3 Aportaciones de nuestro grupo de investigación al ámbito de la química organometálica de compuestos organometálicos polares (RLi/RMgX) en disolventes próticos y sostenibles [H₂O y *Disolventes Eutécticos Profundos* (DESs)]

Sobre la base de los precedentes comentados en la sección anterior de la presente *Memoria*, nuestros primeros estudios en el campo de la química organometálica de elementos del bloque s en disolventes próticos y sostenibles se centró en el estudio de la adición de reactivos de Grignard (RMgX) a cetonas para acceder a los correspondientes alcoholes terciarios. Cabe señalar que anteriormente Holm y

Madsen habían demostrado que los reactivos de Grignard se podían adicionar a acetona en presencia de agua.^[22] Como ya había pronosticado Taylor^[17] (véase Esquema 1) en sus estudios previos, la clave del éxito de este enfoque consiste en conseguir que la velocidad de adición de los reactivos RMgX a las cetonas en estudio sea comparable o mayor a la velocidad de protonación del reactivo de Grignard en agua. Sin embargo, y como demostraron Holm y Madsen en sus estudios,^[22] la variedad de reactivos organomagnésicos en los que la adición a cetonas podía competir con su hidrólisis era muy reducido.

Por otro lado, los estudios de Song y colaboradores describieron el efecto activador de las sales de amonio cuaternarias [como N(*n*-Bu)₄Br] sobre la adición de reactivos de Grignard a cetonas en THF (véase Esquema 4).^[23] Así, cuando se realiza la adición del reactivo de Grignard *n*-BuMgBr en ausencia de cualquier aditivo en THF y bajo N₂, el rendimiento obtenido para el alcohol terciario deseado es del 49%. Sin embargo, la simple adición de la sal de amonio N(*n*-Bu)₄Br al medio de reacción (usando cantidades estequiométricas o catalíticas de esta sal y bajo las mismas condiciones de reacción) provoca un aumento notable del rendimiento de la reacción de adición, llegando hasta el 91%. Si bien los autores reconocen que la presencia de la sal de amonio puede afectar la posición del equilibrio de Schlenk para los reactivos de Grignard, el efecto activador exacto de este tipo de aditivo era desconocido.



Esquema 4. Mejora observada del rendimiento de la reacción de adición de reactivos de Grignard a cetonas cuando se emplean una sal de amonio [N(*n*-Bu)₄Br] como aditivo.

Inspirándonos en estos precedentes y con el objetivo de desarrollar reacciones promovidas por reactivos de Grignard (RMgX) u organolíticos (RLi) bajo condiciones de reacción más sostenibles,

decidimos exportar este efecto activador de la sal de amonio cuaternaria mediante el uso de disolventes eutécticos profundos (*DESs*) no tóxicos y biodegradables, cuya composición está basada en una de sal de amonio (véase Figura 4). Estos medios de reacción sostenibles y no-tóxicos se pueden obtener fácilmente mezclando dos compuestos biorrenovables que son capaces de interactuar a través de una red tridimensional de tipo puente de hidrógeno, generando así una mezcla eutéctica líquida.^[24] Esta interacción de hidrógeno se establece entre un componente que actúa como aceptor de puente de hidrógeno y su correspondiente dador de hidrógeno. En particular para nuestros estudios, hemos utilizado *DESs* basados en cloruro de colina (*ChCl*)^[25] como aceptor de hidrógeno y diferentes dadores de hidrógeno como glicerol (*Gly*), etilenglicol (*EG*), urea o incluso agua.

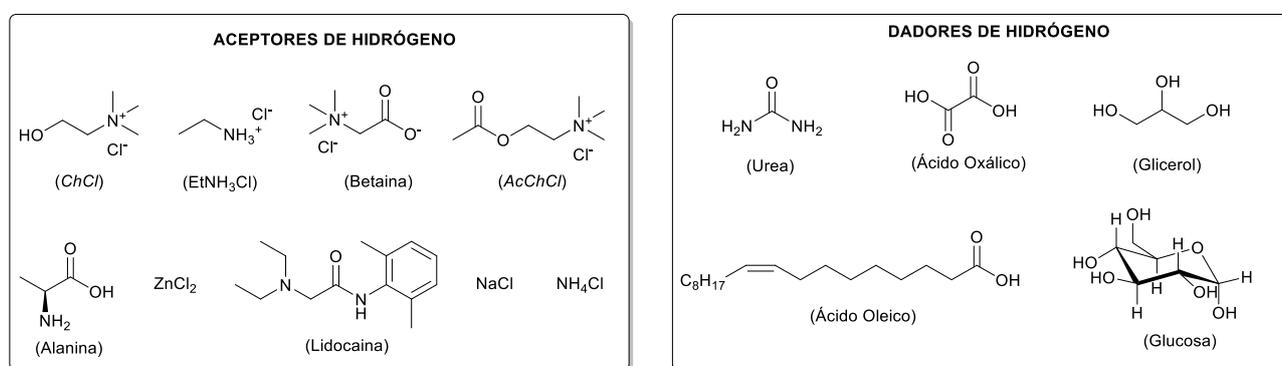
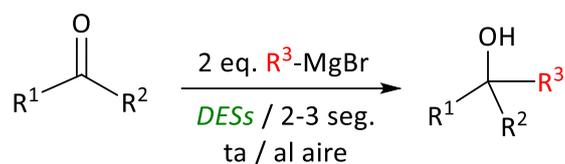


Figura 4. Aceptores y dadores de hidrógeno típicamente utilizados en la síntesis de disolventes eutécticos profundos (*DESs*).

Usando mezclas eutécticas de cloruro de colina con glicerol (1*ChCl*/2*Gly*) o agua (1*ChCl*/2H₂O) como medio de reacción sostenible, hemos encontramos que una amplia variedad de reactivos de Grignard (bromuros de alquil-, vinil- y etil-magnesio) pueden ser rápida y selectivamente adicionados a cetonas alifáticas o aromáticas, a temperatura ambiente y sin necesidad de usar atmósfera inerte (al aire). Las reacciones tienen lugar en solo 3 segundos y los alcoholes terciarios deseados se obtienen con rendimientos de buenos a excelentes (hasta un 87%, véase Esquema 5).^[26]



- R¹, R² = arilo, alquilo; R³ = vinilo, alquilo, etinilo

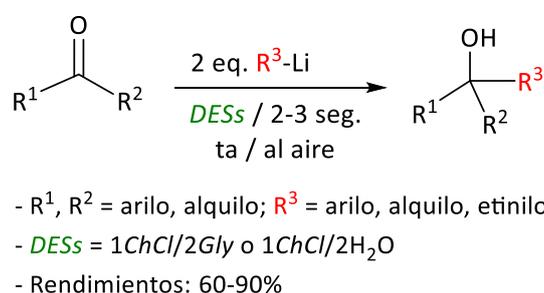
- DESs = 1ChCl/2Gly o 1ChCl/2H₂O

- Rendimientos: 44-87%

Esquema 5. Adición ultrarrápida y quimioselectiva de reactivos RMgX a cetonas al aire, a temperatura ambiente y utilizando mezclas eutécticas basadas en *ChCl* como medio de reacción

Demostrando el papel clave de los *DES* en este proceso, en ausencia de la sal de amonio cuaternaria *ChCl* (es decir cuando se utiliza únicamente agua como disolvente), el proceso de adición se detiene y el rendimiento disminuye drásticamente al 10% (en concordancia con los resultados descritos previamente por Holm y Madsen^[22]). Esta observación experimental sugiere una posible activación cinética de los reactivos de Grignard en presencia de *ChCl*. Combinando estudios cristalográficos de difracción de rayos X de monocristal con experimentos de RMN bidimensionales tipo DOSY, pudimos comprobar la formación de especies aniónicas de tipo magnesiato RMgX_2^- cuando los reactivos de Grignard eran combinados con sales de amonio cuaternarias. Es lógico pensar que estas especies aniónicas (RMgX_2^-) exhiban un poder nucleófilo mejorado en comparación con el de los reactivos de Grignard neutros (RMgX),^[26] explicando, en cierta medida, la rápida reactividad observada en nuestras adiciones en *DES*, favoreciendo por tanto las reacciones de adición frente a los procesos de hidrólisis en competencia. No obstante, también deben tenerse en cuenta otros factores que pueden ser importantes, como, por ejemplo, la ya mencionada activación del sustrato mediante la formación de puentes de H con los componentes del *DES* (agua o *Gly*, ver sección 1.1 de esta *Introducción*). Además, dado que: *i*) los reactivos de Grignard utilizados en este estudio se adquirieron de fuentes comerciales como disoluciones de THF; y *ii*) los *DES* y el THF presente en las disoluciones comerciales de los reactivos de Grignard empleados no son miscibles, el carácter heterogéneo (“*on DES*”) de estas reacciones también puede desempeñar un papel importante (ver comentarios anteriores para reacciones “*on water*”).^[14]

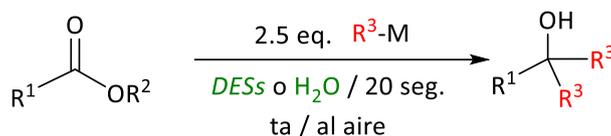
Después de estas observaciones experimentales, decidimos estudiar la posibilidad de extender nuestros estudios a la reacción de adición de compuestos organolíticos (RLi) a cetonas en *DESs* bajo las mismas condiciones de reacción utilizadas con los reactivos de Grignard (temperatura ambiente, presencia de aire).^[26] Así hemos encontrado que una amplia variedad de reactivos organolíticos (de tipo alquil-, aril- o alquínil-litio) pueden ser adicionados con éxito y de manera quimioselectiva a cetonas (tanto alifáticas como aromáticas) tras sólo 3 segundos de reacción, dando lugar a los correspondientes alcoholes terciarios altamente sustituidos con rendimientos casi cuantitativos (véase Esquema 6).



Esquema 6. Adición ultrarrápida y quimioselectiva de reactivos RLi a cetonas al aire, a temperatura ambiente y utilizando mezclas eutécticas basadas en *ChCl* como medio de reacción.

Posteriormente, y sobre la base del éxito de estos protocolos que permiten llevar a cabo procesos de síntesis orgánica promovidos por reactivos organolíticos en condiciones de reacción más sostenible,^[26] decidimos extender nuestros estudios hacia la adición de compuestos RLi a otros electrófilos orgánicos insaturados. Así, hasta la fecha, hemos descrito:

- la doble adición rápida (20 seg.) y quimioselectiva de reactivos RLi/RMgX (sin aislar las correspondientes cetonas intermedias) a ésteres, bajo aire y a temperatura ambiente en la mezcla eutéctica sostenible de cloruro de colina/urea (1*ChCl*/2Urea) o en agua (véase Esquema 7).^[27]



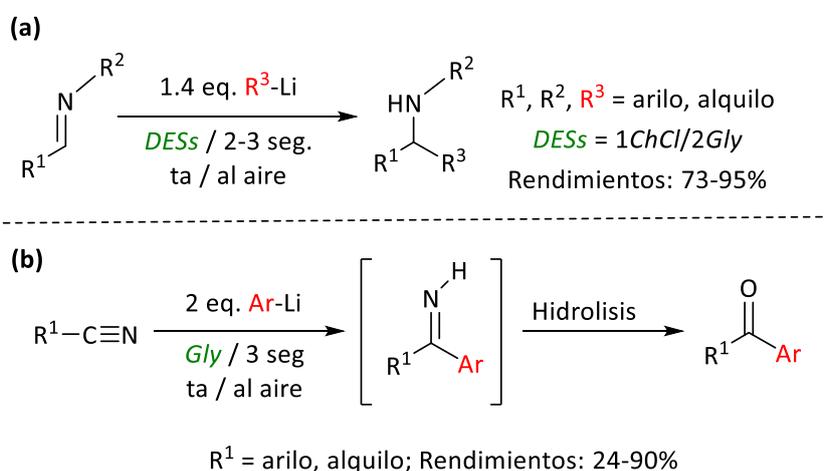
$\text{R}^1, \text{R}^2 =$ arilo, alquilo; $\text{R}^3 =$ arilo, alquilo

DESs = 1ChCl/2Urea

Rendimientos: 60-95%

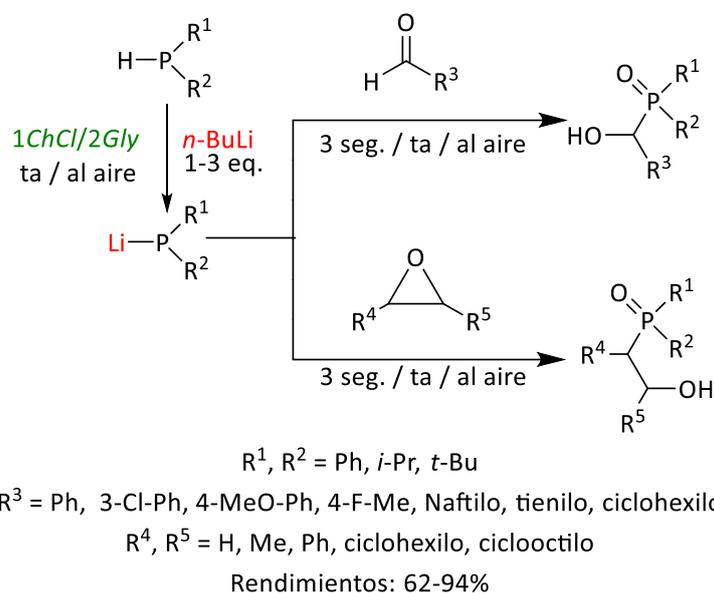
Esquema 7. Adición quimioselectiva de reactivos organometálicos polares (RLi/RMgX) a ésteres al aire, a temperatura ambiente y utilizando agua o mezclas eutécticas basadas en *ChCl* como medio de reacción para la síntesis de alcoholes terciarios simétricos.

- la adición ultrarrápida (3 seg.) y quimioselectiva de reactivos organolíticos a iminas para genera las correspondientes aminas, bajo aire y a temperatura ambiente, en mezclas eutécticas sostenibles basadas en cloruro de colina (véase Esquema 8a).^[28] De forma similar y bajo las mismas condiciones de reacción, hemos descrito la adición de reactivos organolíticos aromáticos (ArLi) a nitrilos empleando en este caso glicerol como medio de reacción sostenible, permitiéndonos obtener cetonas aromáticas (tras un proceso de hidrólisis de las iminas obtenidas de forma transitoria, véase Esquema 8b).^[29]



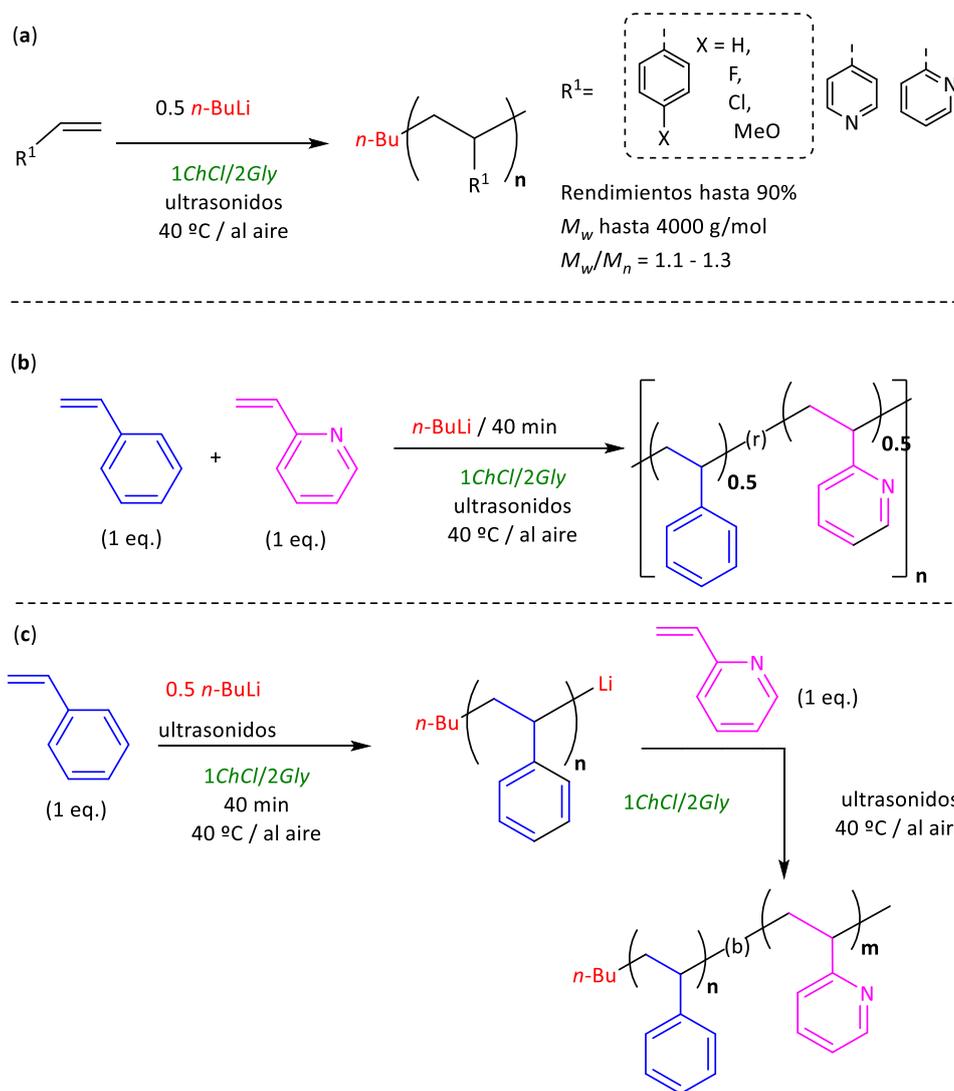
Esquema 8. a) Adición quimioselectiva de reactivos organolíticos (RLi) a iminas al aire, a temperatura ambiente y utilizando la mezcla eutéctica 1ChCl/2Gly como medio de reacción sostenible para la síntesis de aminas secundarias; **b)** Adición de reactivos organolíticos aromáticos (ArLi) a nitrilos al aire, a temperatura ambiente y utilizando glicerol (Gly) como medio de reacción para la síntesis de cetonas.

- formación selectiva y rápida de enlaces P-C mediante la reacción de adición de fosfuros de litio (LiPR_2) a aldehídos o epóxidos, bajo aire, a temperatura ambiente y en el *DES* 1*ChCl*/2*Gly* (véase Esquema 9), permitiendo llevar a cabo la síntesis de los correspondientes hidroxí-óxidos de fosfina.^[29]



Esquema 9. Adición quimioselectiva y rápida de LiPR_2 a aldehídos y epóxidos, a temperatura ambiente, al aire y en *DES*s.

- la polimerización aniónica de olefinas (estirenos) utilizando *n*-BuLi como iniciador, en disolventes eutécticos profundos (*DES*s) como medios de reacción biorrenovables y bajo aire (véase Esquema 10 a). Bajo estas condiciones pudimos promover la síntesis de una variedad de poliolefinas, incluyendo poliestireno (PS), poliestirenos 4-aril sustituidos (PS-X; X = F, Cl, MeO), poli(2-vinilpiridinas) (P2VP) o poli(4-vinilpiridinas) (P4VP).^[30] Además, se sintetizaron los correspondientes copolímeros aleatorios (PS-r-P2VP; véase Esquema 10b) o de bloque (PS-b-P2VP; Esquema 10c). En general, todos los polímeros o copolímeros deseados se obtuvieron con altos rendimientos (hasta 90%) y con bajas polidispersidades.

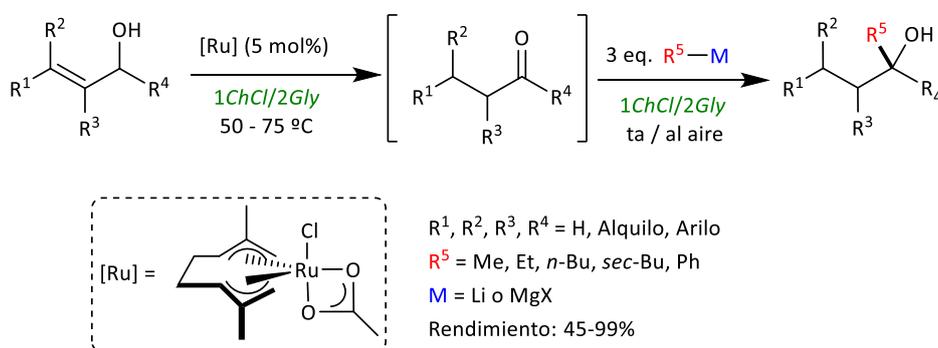


Esquema 10. Polimerización aniónica de olefinas (tipo estireno) promovida por $n\text{-BuLi}$ en *DES* y en presencia de aire.

1.4 Metodologías de síntesis “one-pot” tándem que involucran química organometálica polar en disolventes próticos y sostenibles

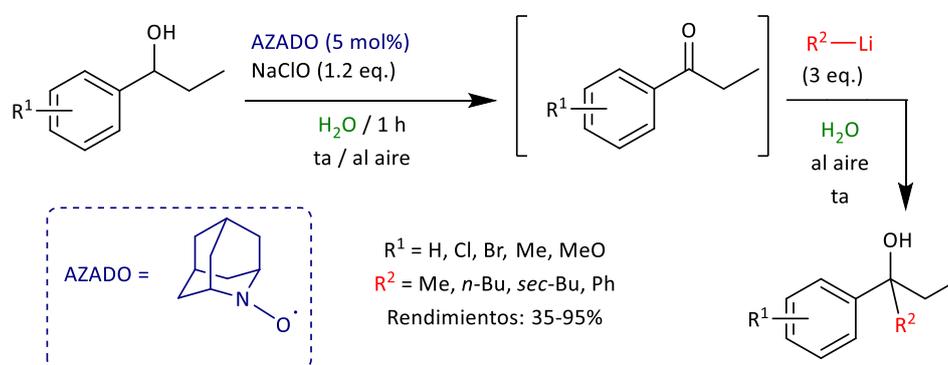
Durante la última década y en el marco de la síntesis orgánica, el diseño de protocolos de tipo one-pot tándem ha recibido un alto grado de interés, pues se consideran rutas sintéticas con una menor huella medioambiental que los correspondientes tediosos procesos tradicionales de síntesis (que ocurren en varios pasos), debido a: *i*) la drástica reducción de los pasos de aislamiento y purificación de intermediarios de reacción (minimizando así tanto la generación de residuos químicos como el consumo de tiempo y energía), y por tanto simplificando los aspectos prácticos de los procedimientos sintéticos; y *ii*) la posibilidad de trabajar con intermedios de reacción inestables (ya que no es

necesario aislar especies altamente reactivas u obtenidas de forma transitoria).^[31] En la mayoría de los casos, estos protocolos one-pot tándem emplean la misma herramienta sintética (metales de transición, enzimas, elementos de los grupos principales u organocatalizadores) a lo largo de todo el proceso sintético, mientras que los correspondientes ejemplos de procesos tándem híbridos que aúnan en su seno diferentes técnicas de sintética orgánica es todavía escaso.^[32] En este sentido, en nuestro grupo de investigación hemos descrito la combinación híbrida de transformaciones orgánicas catalizadas por metales de transición en agua o *DESs* con: *i*) la bioaminación enzimática y enantioselectiva (transaminasas, ATA) o biorreducción (ketoreductasas, KRED) de cetonas proquirales generadas *in-situ*;^[33a-e] o *ii*) la descarboxilación biocatalítica de ácidos *p*-hidroxicinámicos.^[33f] Teniendo en cuenta esta experiencia previa del grupo en: *i*) el diseño de protocolos sintéticos híbridos; *ii*) el diseño de reacciones de síntesis orgánica catalizada por metales de transición en *DESs*;^[34] y *iii*) la química de los reactivos RLi/RMgX en disolventes eutécticos profundos,^[26-30] en 2017 pudimos desarrollar la combinación de la isomerización de alcoholes alílicos en cetonas [catalizada por un complejo bis-alilo de Ru (IV) y trabajando a 75 °C y en la mezcla eutéctica *1ChCl/2Gly*] con la adición quimioselectiva y ultrarrápida de reactivos organolíticos (RLi) u organomagnésicos (MgR₂), a temperatura ambiente y en presencia de aire. En este caso, los correspondientes alcoholes saturados se obtuvieron con rendimientos casi cuantitativos (hasta 99%, véase Esquema 11) y sin la necesidad de aislar/purificar el intermedio de tipo cetona.^[35]



Esquema 11. Combinación one-pot tándem de la isomerización de alcoholes alílicos catalizada por Ru con la adición regioselectiva de reactivos RLi/RMgX en *DESs*.

Más recientemente, y abriendo nuevos caminos en la combinación de la química organometálica polar de compuestos RLi/RMgX en condiciones de reacción más sostenibles con otras herramientas sintéticas de uso común en la síntesis orgánica, hemos descrito un nuevo protocolo one-pot tándem (sin precedentes bibliográficos) que combina un proceso de oxidación de alcoholes secundarios en cetonas organocatalizado por el sistema AZADO/NaClO, con la subsiguiente adición de reactivos organolíticos a las cetonas formadas transitoriamente, produciendo así los alcoholes terciarios deseados en un protocolo tándem que no precisa de protocolos de aislamiento/purificación de intermedios (véase Esquema 12).^[36]



Esquema 12. Combinación one-pot tándem de la oxidación de alcoholes secundarios organocatalizada por el sistema AZADO/NaClO con la adición de reactivos de organolíticos (RLi), a temperatura ambiente, en presencia de aire y en agua.

OBJETIVOS

2. Objetivos

Como hemos comentado en la *Introducción* de esta *Memoria*, nuestro grupo de investigación ha descrito la fructífera combinación de reacciones de síntesis orgánica promovidas por reactivos organometálicos polares (RLi/RMgX), que transcurren bajo condiciones de reacción más sostenibles (temperatura ambiente, al aire y en disolventes sostenibles) con dos herramientas sintéticas tradicionales de la química orgánica: *i*) procesos catalizados por metales de transición,^[35] o *ii*) reacciones de síntesis que emplean organocatalizadores.^[36] Sin embargo, hasta la fecha no existen precedentes que combinen reactivos organometálicos polares (RLi/RMgX) con procesos biocatalíticos (catalizados por enzimas). Para terminar con esta discontinuidad en nuestro campo de estudio, hemos decidido combinar la adición de compuestos organometálicos polares (RLi/RMgX) con oxidación de alcoholes secundarios biocatalizada por un metaloenzima de Cu (Laccasa de *Trametes Versicolor*)^[37] en presencia de TEMPO como co-catalizador y en medio acuoso. Así, el objetivo principal del presente *Trabajo Fin de Máster* es el estudio de la reacción de adición de reactivos organolíticos (RLi) a cetonas, pero en las condiciones de reacción requeridas para que tenga lugar el proceso biocatalítico promovido por el sistema Laccasa/TEMPO, empleando por tanto diferentes medios acuosos de reacción (agua, salmuera o un buffer citrato) como disolvente, bajo aire y a temperatura ambiente. Finalmente, una vez encontradas las mejores condiciones de reacción (y como prueba de concepto) se intentará desarrollar una metodología one-pot tándem que combine la oxidación de alcoholes promovida por el sistema Laccasa/TEMPO y la adición de reactivos RLi a las cetonas producidas de forma transitoria en el medio acuoso de reacción empleado en el proceso biocatalítico (sin necesidad de procesos de purificación/aislamiento de los intermedios tipo cetona). Para llevar a cabo este estudio y poder desarrollar así una metodología one-pot es necesario establecer una serie de objetivos específicos con la finalidad de lograr dicho objetivo principal:

1. Estudio y optimización de la reacción de adición de reactivos RLi a cetonas en diferentes medios acuosos, a temperatura ambiente y en presencia de aire (condiciones requeridas por el sistema biocatalítico)

2. Estudio y optimización de la reacción de adición de RLi en presencia del sistema biocatalítico Laccasa/TEMPO en el medio de reacción
3. Diseño de una metodología one-pot tándem que permita encontrar condiciones de reacción compatibles entre las dos transformaciones ya mencionadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3. Resultados y discusión

Como se ha descrito en la *Introducción* de la presente *Memoria*, los objetivos de nuestro trabajo se centran en la optimización de las condiciones de reacción para la adición de diferentes reactivos organometálicos polares del bloque s [organolíticos (RLi) y organomagnésicos (RMgX)] a cetonas, en diferentes medios de reacción no convencionales (trabajando a temperatura ambiente y en presencia de aire), de cara a desarrollar una metodología de reacción tándem que permita amalgamar esta versátil herramienta sintética con una segunda reacción promovida por un sistema biocatalítico, empleando una metodología tipo one-pot (sin precedentes en la literatura científica).

Nuestros primeros estudios se centraron en la búsqueda de un disolvente idóneo para la reacción de adición de *n*-BuLi a la propiofenona (**5a**). Posteriormente, y una vez optimizadas las condiciones óptimas para esta reacción modelo, se estudió la reacción de adición de varios compuestos organolíticos (RLi) a propiofenona (**5a**) para encontrar así el compuesto organolítico más eficiente en este proceso. Finalmente, utilizando las condiciones de reacción y organolítico optimizados, decidimos extender nuestros estudios a una familia variada de cetonas con diferentes tipos de grupos funcionales en su estructura para observar posibles efectos estéricos o electrónicos en el proceso en estudio.

3.1 Estudio del efecto de diferentes disolventes acuosos en la reacción de adición de *n*-BuLi a la propiofenona (**5a**)

Uno de los problemas más difíciles de resolver a la hora de conseguir una combinación eficiente entre la química organometálica y las reacciones de síntesis orgánica promovidas por sistemas biocatalíticos, es la búsqueda de condiciones óptimas de reacción en las que ambas herramientas sintéticas puedan desarrollar sus funciones de forma eficiente y selectiva. En este sentido es necesario tener en cuenta que cada sistema precisa del uso de diferentes co-catalizadores, co-factores, co-disolventes, o condiciones de reacción (fundamentalmente diferentes rangos de concentraciones o

temperaturas de trabajo).^[38] Además, en este punto es importante destacar que se han descrito en la bibliografía proceso de inhibición cruzada o ralentización de actividad entre el compuesto organometálico y la enzima (o su co-factor), lo que lleva asociado una reducción de la conversión total y un aumento del tiempo de reacción requerido para el proceso tándem deseado.^[38] En nuestro caso, los estudios previos del grupo en este ámbito^[33] han demostrado que la selección adecuada, tanto del medio de reacción y como de las condiciones de trabajo, permite amalgamar ambas herramientas de síntesis bajo condiciones de reacción favorable en ambos sistemas.

Para comenzar nuestros estudios, decidimos elegir tres posibles medios de reacción acuosos para estudiar la adición de *n*-BuLi a la propiofenona (**5a**, véase Tabla 1):

- agua: debido a ser considerado el disolvente “*ideal*” desde el punto de vista de la química sostenible.

^[11,12] Además, como ya hemos comentado en la *Introducción*, es conocido el posible efecto beneficioso de la presencia de agua sobre procesos de síntesis orgánica mediados por compuestos organometálicos polares del bloque s (RLi/RMgX).^[17-21]

- buffer acuoso citrato 50 mM y pH = 5.5: en este medio de reacción se ha descrito la actividad enzimática óptima para la laccasa de *Trametes Versicolor*.^[37] En este punto es necesario comentar que algunos estudios recientes demuestran que la laccasa de *Trametes Versicolor* puede ser activa en agua pura como disolvente.^[33c]

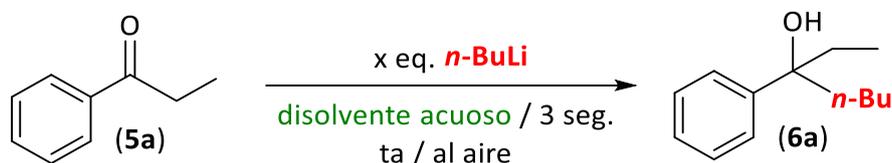
- disolución saturada de NaCl en agua (salmuera o “*brine*”): como ya hemos comentado en la *Introducción*, la presencia de sales que contienen aniones halogenuro (en nuestro caso *ChCl*)^[26] aumenta la capacidad nucleofílica de los reactivos RMgX/RLi por formación de los correspondientes derivados aniónicos más activos.^[39] En este punto caben destacar los estudios recientes del grupo del Prof. Vito Capriati en los que demuestra que la simple adición de NaCl al medio de reacción acuoso, permite llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd entre organolíticos (RLi) y haluros de (hetero)arilo (Ar-X) al aire de forma eficiente y selectiva con rendimientos cuantitativos (99%).^[40] En este estudio, Capriati y colaboradores demuestran que, en ausencia de NaCl (es decir, cuando se usa agua pura como disolvente), la reacción de acoplamiento catalizada por Pd no es capaz

de superar rendimientos moderados (30% como máximo). En suma a este efecto activador de estas sales (de naturaleza química pues implica cambio de composición), una alta concentración de sal en agua puede provocar una precipitación salina (fenómeno de naturaleza física) que facilite la extracción de la cetona del agua (reacción “*in water*”) y por tanto permite que la reacción de adición con el RLi tenga lugar en condiciones “*on water*”, lo que, según se ha descrito anteriormente en la bibliografía,^[16] permite ralentizar la neutralización del RLi con los protones del agua. Por este hecho experimental, decidimos estudiar también el efecto de la concentración de sal (NaCl) en el disolvente (agua), yendo desde agua pura hasta salmuera.

Por tanto, decidimos comenzar nuestro trabajo experimental estudiando la cantidad necesaria de reactivo organolítico (RLi) para promover su adición eficiente a la propiofenona (**5a**) en agua, a temperatura ambiente y en ausencia de atmosfera inerte (véase Tabla 1). El alcohol terciario (**6a**) obtenido en el proceso de adición se puede identificar y monitorizar (cálculo de conversión) en el medio de la reacción por medio de cromatografía de gases (GC-FID). Como puede observarse en las entradas 1-3 de la Tabla 1, el paulatino aumento de número de equivalentes de *n*-BuLi (desde 1 a 3 equivalentes) permite obtener el alcohol deseado **6a** con buen rendimiento (83%) y tras tiempos muy cortos de reacción (3 seg.). Una vez parametrizado el efecto de los equivalentes del reactivo *n*-BuLi en agua, decidimos extender nuestro estudio hacia el empleo del buffer citrato (50 mM y pH = 5.5) como posible medio de reacción. En este punto es importante destacar que la reacción de adición tiene lugar incluso en un medio de reacción con características más ácidas que la propia agua (véase entrada 4, Tabla 1). Debido a que este medio de reacción tipo buffer es el óptimo para la reacción biocatalítica (biooxidación con laccasa), será posteriormente estudiado también como disolventes en el barrido de diferentes reactivos organolíticos (RLi). Finalmente, y como ya había descrito el grupo del Prof. Capriati,^[40] la presencia del NaCl en el medio acuoso permite aumentar de forma drástica el rendimiento del alcohol terciario deseado **6a** (94%, véase entrada 5 Tabla 1). Este hecho experimental puede explicarse tanto por la formación *in-situ* de especies aniónicas (litiatos) más nucleófilas que

los correspondientes compuestos organolíticos neutros como por un efecto tipo reacción “*on water*” debido a la saturación del agua con NaCl.

Tabla 1. Parametrización de la adición de *n*-BuLi a propiofenona (**5a**) a temperatura ambiente, en presencia de aire y en diferentes medios de reacción acuosos.^a



Entrada ^a	<i>n</i> -BuLi (eq.) ^b	Disolvente	Conv (%) ^c
1	1	H ₂ O	22
2	2	H ₂ O	78
3 ^c	3	H ₂ O	83
4	3	Buffer	76
5	3	Salmuera	94

^a Condiciones generales de reacción: se hace reaccionar a temperatura ambiente, al aire y bajo agitación mecánica 0.728 mmol de propiofenona (**5a**), con la cantidad precisa de *n*-BuLi en 1 mL del disolvente deseado. ^b Disolución comercial de *n*-BuLi (2.5 M en hexano). ^c Las conversiones fueron medidas por GC.

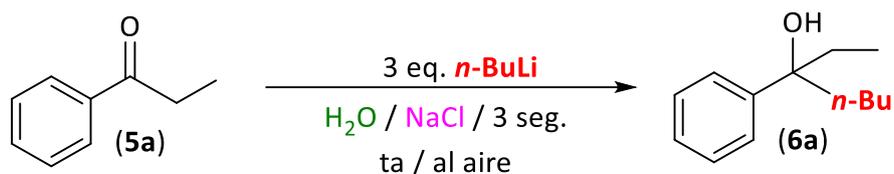
Una vez parametrizado el número de equivalentes de *n*-BuLi a emplear (3 eq.) y el mejor medio de reacción acuoso (salmuera), decidimos estudiar el efecto de la concentración de NaCl en el proceso de adición de *n*-BuLi a la propiofenona (**5a**). Como se puede observar en la Tabla 2, el aumento de la concentración de cloruro de sodio lleva asociado un aumento lineal en la conversión al alcohol terciario deseado (**6a**), con una concentración óptima en la disolución de agua saturada en sal (salmuera). Como ya hemos explicado existen diferentes explicaciones para esta observación experimental:

i) En primer lugar, la estructura tridimensional de los compuestos organolíticos en diferentes disolventes no es monomérica sino oligomérica, formando dímeros, tetrámeros o aductos más grandes en función de la especie organolítica, el disolvente en el que se encuentra, y la presencia de otras sustancias que pueden formar agregados mixtos aniónicos. La velocidad de reacción depende del

estado de agregación, siendo la especie monomérica en general la más reactiva, por lo tanto, al promover la disociación de agregados y la formación de especies aniónicas se acelera la velocidad de reacción.^[39] Disolventes más polares promueven estados de agregación más pequeños y las diferentes reacciones de RLi producen especies que se pueden agregar al reactivo. En conjunto, la presencia de contraiones cloruro por la adición de sal podría generar estados de agregación mixtos más reactivos que los oligómeros en el reactivo organolítico neutro, aunque son necesarios más experimentos para comprobar este efecto, ya que toda la literatura científica sobre agregados organolíticos (y sus diferentes reactividades) solo describe el uso de disolventes orgánicos.

ii) Otra explicación más plausible sería un efecto físico, la ya comentada precipitación salina. Al aumentar la concentración de sal en la disolución acuosa, la solubilidad de cetona en el agua se reduce, formando una disolución con un carácter más micelar. Además, al añadir el reactivo organolítico, la cetona será más propensa a disolverse en la fase orgánica presente en la disolución comercial del reactivo organolítico, facilitando así la reacción de adición. La alta velocidad de la reactividad en este contexto implica que, al facilitar la reacción de adición mediante este efecto físico, se reduce suficientemente el tiempo de reacción como para reducir drásticamente la neutralización del organolítico con el agua, aumentando así la conversión total de la reacción.

Finalmente, queremos destacar que como veremos más adelante, mientras que por un lado la reacción de adición se ve acelerada con el aumento de la concentración de NaCl, la reacción enzimática basada en laccasa podría sufrir una reducción en su rendimiento, ya sea por una desnaturalización enzimática o por la presencia de iones cloruro que pueden actuar como inhibidores.^[41]

Tabla 2. Parametrización de la adición de *n*-BuLi a propiofenona (**5a**) a temperatura ambiente, en presencia de aire y en diferentes disoluciones acuosas de NaCl.^a

Entrada ^a	[NaCl] (mg/L)	Conv (%) ^b
1	0	80
2	90	83
3	127	85
4	180	88
5	357	94

^a Condiciones generales de reacción: se hace reaccionar a temperatura ambiente, al aire y bajo agitación mecánica 0.728 mmol de propiofenona (**5a**), con 3 eq. de *n*-BuLi (0.88 mL) en 1 mL de la salmuera deseada. Disolución comercial de *n*-BuLi (2.5 M en hexano).

^b Las conversiones fueron medidas por GC.

3.2 Estudio de la adición de diferentes reactivos organometálicos polares (RLi/RMgX) a propiofenona (**5a**) en disolventes acuosos

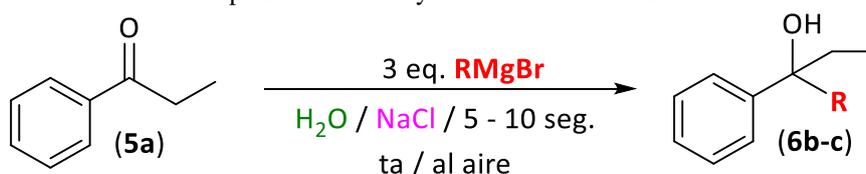
Habiendo asentado los diferentes medios de reacción acuosos (agua, salmuera o buffer citrato) y las condiciones de reacción óptimas (3 equivalentes de RLi, a temperatura ambiente y al aire) para maximizar la adición de *n*-BuLi a la propiofenona (**5a**), decidimos llevar a cabo un estudio completo sobre la adición de diferentes reactivos organometálicos polares del bloque s (RLi/RMgX) sobre la misma cetona **5a**. En cuanto al procedimiento experimental, utilizamos el ya comentado anteriormente para el caso de *n*-BuLi, en el cual la mezcla del disolvente acuosos y la cetona **5a** son fuertemente agitados en un tubo de una boca al que se adiciona, rápidamente, la disolución comercial del compuesto organometálico deseado (RLi/RMgX), a temperatura ambiente y en ausencia de atmósfera inerte. Las Tablas 3 y 4 recogen los resultados obtenidos para la adición de diferentes derivados de Grignard [todo ellos bromuros (RMgBr); véase Tabla 3)] así como de una familia

variada de compuestos organolíticos [tanto alifáticos como aromáticos o heteroatómicos (sililados); véase Tabla 4].

3.2.1 Adición de reactivos de Grignard (RMgBr) a propiofenona (5a) usando agua o salmuera como medio de reacción

Las primeras reacciones llevadas a cabo involucraron el uso de reactivos Grignard (bromuros de alquil- o arilmagnesio; RMgBr). Debido a la menor diferencia de polaridad entre el metal alcalinotérreo (Mg) y el carbono,^[5] estos compuestos organometálicos son menos reactivos (peores nucleófilos) que los correspondientes derivados organolíticos,^[4] por lo que se esperaba una conversión menor. En este sentido, y como se ha comentado en la *Introducción* de esta *Memoria*, Holm y Madsen ya habían demostrado con anterioridad que los reactivos de Grignard se podían adicionar a acetona en presencia de agua.^[22] La clave del éxito de este enfoque consiste en conseguir que la velocidad de adición de los reactivos RMgX a las cetonas en estudio fuese comparable o mayor a la velocidad de protonación del reactivo de Grignard en agua. Sin embargo, y al igual que demostraron Holm y Madsen en sus estudios,^[22] la Tabla 3 prueba que la variedad de reactivos organomagnésicos en los que la adición a cetonas puede competir con su hidrólisis es muy reducido.

Tabla 3. Estudio de la reacción de adición de compuestos de Grignard a propiofenona (5a) a temperatura ambiente, en presencia de aire y en diferentes medios



Entrada ^a	RMgBr ^b	Disolvente	Alcohol	Conversión (%) ^c
1	PhMgBr	Agua	6b	28
2	PhMgBr	Salmuera	6b	46
3	EtMgBr	Agua	6c	13
4	EtMgBr	Salmuera	6c	15

^a Condiciones generales de reacción: se hace reaccionar a temperatura ambiente, al aire y bajo agitación mecánica 0.728 mmol de propiofenona (5a), con la cantidad precisa de RMgBr en 1 mL del disolvente deseado. ^b Disolución comerciales de PhMgBr (1.0M en THF) y EtMgBr (3M en dietiléter). ^c Las conversiones fueron medidas por GC.

En las mismas condiciones de reacción usadas anteriormente para la reacción con *n*-BuLi, la adición de PhMgBr a la cetona **5a** es más lenta (del orden de 5 a 10 segundos de reacción) y produce una gran cantidad de sólido blanco insoluble, probablemente óxidos u hidróxidos de magnesio. La conversión de esta reacción al alcohol terciario **6b** es mucho menor que la observada anteriormente para reactivos organolíticos (*n*-BuLi), como ya había sido predicho. La tendencia del aumento de la reactividad al utilizar salmuera como disolvente en lugar de agua pura se sigue observando (comparar entradas pares e impares en Tabla 3), probablemente por los mismos motivos anteriormente citados: *i*) posible formación de un magnesiato aniónico más reactivo; o *ii*) favorecimiento de procesos “*on water*” (es decir, precipitación salina de la cetona **5a** del medio acuoso). Como ya habían demostrado Holm y Madsen en sus estudios previos^[22] y como hemos observado experimentalmente (Tabla 3, entradas 3-4), el uso de EtMgBr (menos reactivo que PhMgBr) lleva asociado una reducción en la conversión al alcohol terciario deseado **6c**, lo que indica que el proceso de hidrólisis de este reactivo de Grignard alifático tiene una velocidad muy similar (o incluso superior) a su adición sobre la cetona **5a**.

Aunque los mecanismos de la reacción de Grignard siguen generando debate aun hoy día, un reciente estudio de Eisenstein, Cascella y colaboradores^[42] concluye que existen principalmente dos mecanismos de adición de reactivos de Grignard a grupos carbonilos: *i*) un mecanismo de naturaleza polar con un intermedio concertado de cuatro núcleos; y *ii*) un mecanismo por pasos con transferencia radical de un electrón. La activación de cualquiera de los dos mecanismos depende de la naturaleza del sustrato, el enlace con el centro de metálico de Mg y del disolvente empleado.

3.2.2 Adición de reactivos organolíticos (RLi) a propiofenona (5a) usando agua, salmuera o un buffer citrato como medio de reacción

Una vez comprobada la esperada baja actividad de los reactivos de Grignard en su adición a cetonas en agua (véase Tabla 3) y teniendo ya parametrizadas las mejores condiciones de reacción para la adición de *n*-BuLi a propiofenona (**5a**; véase Tablas 1 y 2), decidimos extender nuestros estudios a

una familia variada de reactivos organolíticos (RLi), esperando observa un aumento de la reactividad en la mezcla con salmuera y una reducción con citrato (debido a su medio más ácido),

Tabla 4. Estudio de la reacción de adición de compuestos organolíticos (RLi) a propiofenona (**5a**) a temperatura ambiente, en presencia de aire y en diferentes medios de reacción acuosos



Entrada ^a	RLi ^b	Disolvente	Alcohol	Conversión (%) ^c
1	EtLi	Agua	66	6c
2	EtLi	Salmuera	76	6c
3	EtLi	Buffer	47	6c
4	<i>sec</i> -BuLi	Agua	89	6d
5	<i>sec</i> -BuLi	Salmuera	88	6d
6	MeLi	Agua	44	6e
7	MeLi	Salmuera	79	6e
8	MeLi	Buffer	60	6e
9	<i>t</i> -BuLi	Agua	39	6f
10	<i>t</i> -BuLi	Salmuera	16	6f
11	<i>t</i> -BuLi	Buffer	38	6f
12	PhLi	Salmuera	93	6b
13	PhLi	Buffer	92	6b

^a Condiciones generales de reacción: se hace reaccionar a temperatura ambiente, al aire y bajo agitación mecánica 0.728 mmol de propiofenona (**5a**), con la cantidad precisa de RLi en 1 mL del disolvente deseado. ^b Disolución comerciales de MeLi (1.6 M en Et₂O), *sec*-BuLi (1.4 M en ciclohexano), *t*-BuLi (1.7 M en pentano), y PhLi (1.9 M en *n*-dibutil éter). ^c Las conversiones fueron medidas por GC.

Como puede observarse en la Tabla 4, en general las mejores conversiones al alcohol terciario deseado (**6b-f**) se obtienen empleando salmuera como medio de reacción. Como ya se ha comentado anteriormente, este efecto puede explicarse tanto por vía química (formación de litiatos aniónicos más reactivos) o por vía física (reacciones “*on water*”). En este punto es de destacar que en algunos casos (comparar entradas 12 y 13, Tabla 4) se observan prácticamente las mismas conversiones en

un medio ácido como el buffer citrato ($\text{pH} = 5.5$) y la salmuera, lo que pone de manifiesto que la reacción de adición para el caso del PhLi es varios ordenes de magnitud más rápida que su hidrólisis (incluso en medio ácido). En este punto quizás sea importante destacar el papel que pueda jugar el disolvente de la disolución comercial de PhLi (contiene un disolvente etéreo dador: $n\text{-Bu}_2\text{O}$). La coordinación de este disolvente a los oligómeros de PhLi puede permitir la generación de especies monoméricas organolíticas más reactivas. También se debe tener en cuenta que este reactivo organolítico aromático presenta un bajo pK_a (por la deslocalización de la carga negativa en el anillo aromático). Por todo ello, se observa experimentalmente una transformación casi cuantitativa al producto de reacción deseado (alcohol **6b**).

En general, es importante hacer notar la alta quimioselectividad observada para todos los procesos de adición de RLi a la propiofenona (**5a**), pues en los crudos de reacción solo se observa la presencia de la cetona **5a** sin reaccionar y el correspondiente alcohol terciario **6b-f**, sin detectarse productos derivados de posibles reducciones de la cetona **5a** en su correspondiente alcohol secundario (1-fenilpropan-1-ol) o la formación de posibles productos derivados de procesos de condensación aldólica al trabajar con cetonas enolizables como **5a**. Finalmente, queremos destacar el caso de los reactivos sec-BuLi y $t\text{-BuLi}$ que suelen tener que ser almacenados y empleados a temperaturas bajas (-78°C) para controlar su alta reactividad. Sin embargo, en nuestro caso las reacciones de adición pueden realizarse al aire y a temperatura ambiente. En este sentido, queremos hacer notar que para el caso del reactivo sec-BuLi , y como era de esperar, detectamos la formación de dos diastereoisómeros en relación 1:1, debido a la presencia de dos centros estereogénicos en el alcohol terciario final (véase Figura 4).

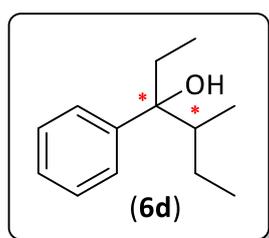
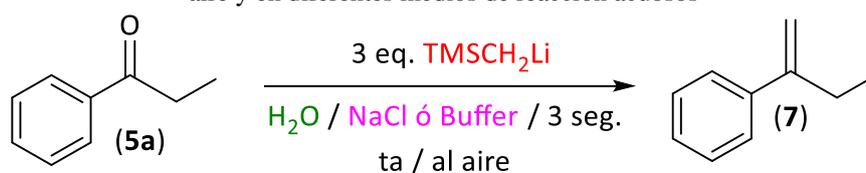


Figura 4. Centros estereogénicos presentes en la molécula del alcohol terciario **6d**

3.2.3 Adición de un organolítico sililado (TMSCH₂Li) a propiofenona (5a) usando agua, salmuera o un buffer citrato como medio de reacción

Al llevar a cabo el estudio de los posibles compuestos organolíticos (RLi) que pudiesen ser adicionados a la propiofenona (5a) en medios acuosos, en presencia de aire y a temperatura ambiente, observamos experimentalmente que al utilizar el reactivo organolítico sililado TMSCH₂Li (TMS = trimetilsilil) no se formaba el correspondiente alcohol terciario deseado, para el cual esperábamos una conversión moderadamente alta y una señal en RMN fácilmente reconocible debido al grupo TMS. Sin embargo, al analizar el espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción no observó la señal esperada para este grupo (a 0 ppm) y, en su lugar se obtiene un espectro que está de acuerdo con la formación de la olefina aromática 7 (2-fenil-1-buteno; véase Tabla 5).

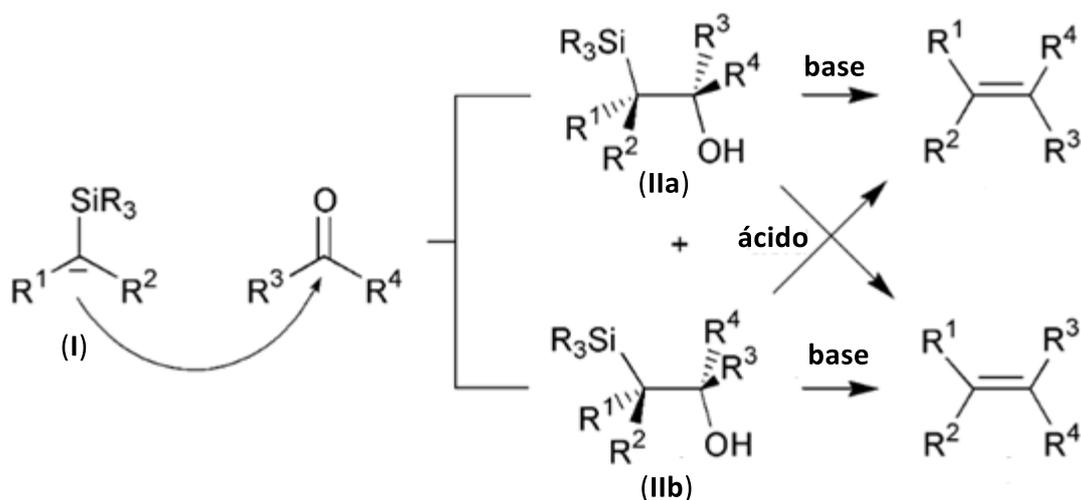
Tabla 5. Estudio de la reacción de adición de TMSCH₂Li a propiofenona (5a) a temperatura ambiente, en presencia de aire y en diferentes medios de reacción acuosos



Entrada ^a	RLi	Disolvente	Conversión (%) ^b
1	TMSCH ₂ Li	Agua	74
2	TMSCH ₂ Li	Salmuera	93
3	TMSCH ₂ Li	Buffer	94

^a Condiciones generales de reacción: se hace reaccionar a temperatura ambiente, al aire y bajo agitación mecánica 0.728 mmol de propiofenona (5a), 1.094 mL de TMSCH₂Li (1M en pentano) en 1 mL del disolvente deseado. ^b Las conversiones fueron medidas por GC.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva pudimos determinar que esta reacción inesperada concuerda con la conocida como olefinación de Peterson.^[43] Esta reacción es una variación en silicio de la reacción de Wittig, en la que se produce la adición de un α -silil carboanión (I, véase Esquema 13) por ataque nucleofílico a un grupo carbonilo, generando un intermedio de tipo alcohol (IIa o IIb) que, mediante un mecanismo catalizado por especies ácidas o básicas, produce una eliminación del grupo -TMS y el -OH, formando un nuevo doble enlace C=C.^[44]



Esquema 13. Mecanismo comúnmente propuesto para la reacción de olefinación de Peterson

En las condiciones de reacción exploradas en el laboratorio, no se detectó el intermedio alcohólico **IIa** o **IIb** sino, directamente, el producto olefínico **7**. En nuestro caso proponemos que esta observación experimental pueda ser debido a la naturaleza básica del propio subproducto de reacción en agua, LiOH, actuando como base catalizadora, ya que el exceso de TMSCH₂Li reacciona con el agua produciendo este compuesto. Este tipo de reacción es extremadamente útil en la química sintética y su estudio en disolventes no convencionales es muy limitado, lo que puede demostrar ser un campo de estudio importante en el futuro, con resultados prometedores.

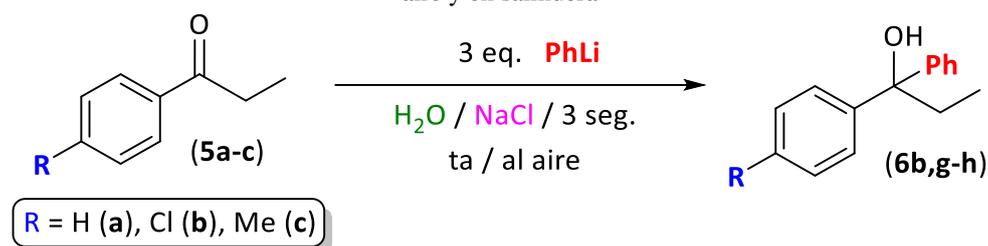
3.3 Estudio de la adición de PhLi a diferentes cetonas en salmuera, a temperatura ambiente y al aire

Una vez concluido el estudio de la adición de diferentes reactivos organometálicos polares (RLi/RMgX) a la propiofenona (**5a**), y teniendo en cuenta que los mejores resultados fueron obtenidos al usar PhLi como nucleófilo, decidimos extender nuestros estudios a otras cetonas similares a la propiofenona (**5a**) pero funcionalizadas con diferentes sustituyentes en el anillo aromático (**5b-c**, véase Tabla 6) o incluso a derivados de acetofenona (**5d-e**; véase Tabla 7).

3.3.1 Estudio de los efectos electrónicos en la reacción de adición de PhLi a derivados de propiofenona (**5a**) en salmuera

En nuestra aproximación experimental, decidimos en primer término estudiar los efectos electrónicos de dos sustituyentes distintos en posición *para* del anillo aromático de la propiofenona (tratando de minimizar así los posibles efectos estéricos asociados). Por tanto, y mediante la introducción de un grupo aceptor [Cl, *p*-cloropropiofenona, (**5b**)] o dador [Me, *p*-metilpropiofenona (**5c**)] se pretende buscar un aumento o disminución de la reactividad en el proceso de adición de PhLi usando salmuera como medio de reacción (véase Tabla 6).

Tabla 6. Estudio de la reacción de adición de PhLi a diferentes cetonas (**5a-c**) a temperatura ambiente, en presencia de aire y en salmuera



Entrada ^a	Cetona (R)	Alcohol	Conversión (%) ^{b,c}
1	H (5a)	6b ^c	93 ^b
2	Cl (5b)	6g	97 ^b
3	Me (5c)	6h	93 ^c

^a Condiciones generales de reacción: se hace reaccionar a temperatura ambiente, al aire y bajo agitación la cetona deseada (**5a-c**), con la cantidad precisa de PhLi (1.14 mL) en 1 mL de salmuera. ^b Las conversiones fueron medidas por GC. ^c El compuesto **6h** descompone al ser analizado por GC, por lo que se conversión se midió por ¹H-RMN.

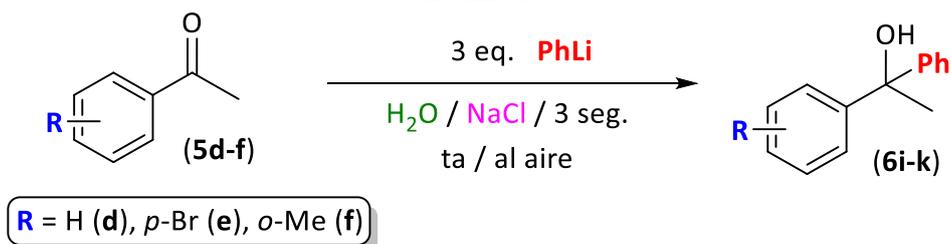
Desde un punto de vista teórico, se podría esperar que, al estar conjugado con el anillo aromático, el carbono carbonílico recibiese una fuerte influencia de los grupos dadores o aceptores de densidad electrónica sobre el mismo, disminuyendo por tanto su densidad de carga parcial con grupos electrón-atractores y aumentándola con grupos electrón-dadores. Teniendo este efecto en cuenta, el carácter electrofílico del carbono carbonílico aumentaría en el caso de **5b** y mientras que disminuiría en el caso de **5c**, al compararlo con la propiofenona (**5a**), lo que debería afectar tanto a la velocidad de reacción como a la conversión total observada experimentalmente.

Por un lado, se observa un aumento de la conversión en el caso específico de la cetona **5b** (al compararla con **5a**) pero no se observa una disminución en la reactividad en la cetona **5c**. Así, y

aunque los efectos concuerden parcialmente con las predicciones del efecto electrónico, nos parece demasiado arriesgado explicar la reactividad observada invocando únicamente parámetros electrónicos. Como ya hemos comentado en varias ocasiones existen otros efectos de naturaleza tanto física como química [la precipitación salina, la solubilidad de cada una de cetonas en agua (“*efecto on water*”)]. Por lo tanto y como resumen a este estudio experimental, podemos concluir que, si bien el efecto electrónico existe, no sería el único determinante de la velocidad de reacción. Finalmente, queremos hacer notar que los efectos electrónicos en reacciones similares han sido estudiados en profundidad,^[44] y las diferencias en reactividad en función del medio se pueden atribuir al mecanismo mediante el cual tiene lugar la reacción, con mayores efectos en las reacciones mediadas con un mecanismo de transferencia de electrones y con un paso de formación de enlace C-C siendo el determinante de la reacción. Sin embargo, una vez más, estos efectos son estudiados en disolventes orgánicos no-próticos y teniendo en cuenta condiciones de reacciones “estándar” (empleo de baja temperatura y atmósfera inerte) para reactivos organometálicos.

3.3.2. Estudio de la reacción de adición de PhLi a derivados de acetofenona en salmuera

Finalmente, decidimos extender nuestros estudios a derivados de acetofenona (**5d-f**, véase Tabla 7), llevando a cabo la adición de PhLi a estas cetonas en salmuera, a temperatura ambiente y en presencia de aire. En este estudio pretendemos comparar la reacción de adición de PhLi a dos cetonas diferentes [propiofenona (**5a**) vs. acetofenona (**5d**)], así como estudiar posibles efectos, tanto estéricos como electrónicos, en dos derivados de acetofenona (**5e-f**, véase Tabla 7).

Tabla 7. Estudio de la adición de PhLi a diferentes acetofenonas (**5d-f**) a temperatura ambiente, en presencia de aire y en salmuera

Entrada ^a	Cetona (R)	Alcohol	Conversión (%) ^b
1	H (5d)	6i	85
2	p-Br (5e)	6j	90
3	o-Me (5f)	6k	95

^a Condiciones generales de reacción: se hace reaccionar a temperatura ambiente, al aire y bajo agitación mecánica la cetona deseada (**5d-f**), con la cantidad precisa de PhLi (1.14 mL) en 1 mL de salmuera. ^b Las conversiones fueron medidas por GC.

Al estudiar la reacción de adición de PhLi sobre acetofenona (**5d**) en lugar de propiofenona (**5a**), observamos una ligera reducción de la conversión (comparar entrada 1 Tabla 7 y entrada 12 Tabla 4). Este hecho experimental puede ser explicado por ser la acetofenona más soluble (6.137 mg/mL a 25 °C) en agua que la propia propiofenona (solubilidad 2 mg/mL a 20 °C), dificultando por tanto la reacción entre el PhLi y la acetofenona (favoreciendo así una reacción de tipo “*in water*”).

Como ya hemos comentado en la sección anterior de esta *Memoria*, el efecto activante de un grupo electrón-atractor (átomo de bromo en posición *para* en la cetona **5e**) no es muy marcado, ya que solo lleva asociado un aumento del 5% en la conversión. Además, debemos recordar que otros efectos físicos (solubilidad en agua) deben ser también tenidos en cuenta.

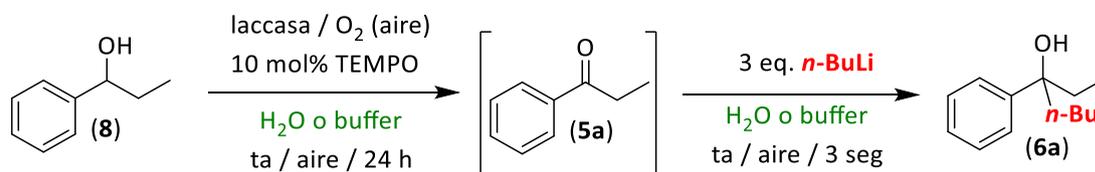
Por otro lado, la reacción con la acetofenona *orto*-sustituida **5f** da lugar a una reacción de adición cuantitativa sin ningún tipo de obstaculización estérica, algo que concuerda con estudios mecanísticos del estado de transición, siendo este perpendicular al enlace C=O y, por lo tanto, minimizando los efectos derivados del impedimento estérico de los sustituyentes del anillo aromático.^[46]

Finalmente es importante destacar la alta quimioselectividad observada para la adición de PhLi a las cetonas **5e-f**, pues no se observan los siguientes procesos en competencia: *i*) reacción de intercambio

entre el PhLi y el halógeno (Br) presente en la cetona **5e**; o *ii*) deprotonación de la posición bencílica activada en la cetona **5f**.

3.4 Prueba de concepto: diseño de un proceso one-pot tándem que combina reactivos organolíticos (RLi) y la enzima laccasa de *Trametes Versicolor* en medio acuoso

Como parte final del presente *Trabajo de Fin de Master*, y para tratar de diseñar (como prueba de concepto) un sistema one-pot tándem que por primera vez sea capaz de aunar la biocatálisis con la química organometálica de reactivos polares del bloque s (RLi/RMgX) en medio acuoso, en ausencia de atmósfera protectora y a temperatura ambiente, decidimos estudiar la posibilidad de desarrollar una reacción tándem que involucrase la biooxidación de 1-fenil-1-propanol (**8**), mediante el empleo del sistema biocatalítico laccasa/TEMPO, con la sucesiva adición de un compuesto RLi a las cetonas generadas de forma transitoria en el medio de reacción acuoso (véase Esquema 14), sin necesidad de aislar o purificar ningún intermedio de reacción.

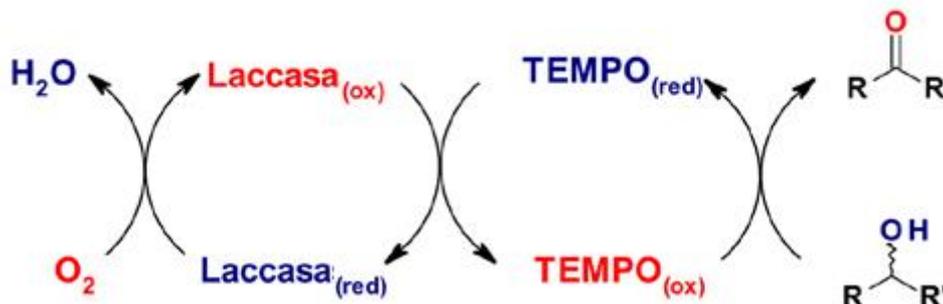


Esquema 14. Diseño de un proceso quimioenzimático one-pot tándem que combina la biooxidación de 1-fenilpropan-1-ol (**8**) en propiofenona (**5a**) promovida por el sistema laccasa/TEMPO con la adición de *n*-BuLi en diferentes medios acuosos, a temperatura ambiente y al aire.

3.4.1 Biooxidación de 1-fenil-1-propanol (**8**) a propiofenona (**5a**) promovida por el sistema laccasa/TEMPO en diferentes medios de reacción.

Las laccasas son metaloenzimas de cobre y pertenecen al grupo de las oxidoreductasas.^[37] En la naturaleza, las laccasas están involucradas en diferentes procesos biológicos tales como: *i*) la lignificación en plantas o la degradación de la lignina en hongos, y *ii*) la oxidación de sustratos como fenoles, polifenoles y anilinas. Como puede verse en el Esquema 15, el proceso de oxidación tiene

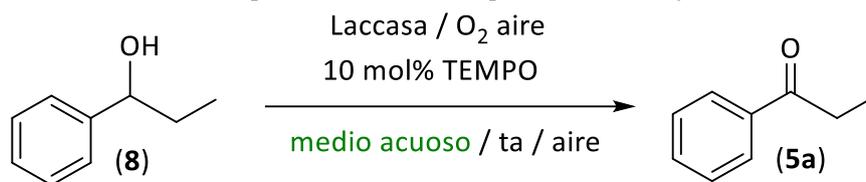
lugar mediante procesos de transferencia de electrones entre el metal, el co-catalizador (TEMPO) y el O₂ aéreo (que se reduce a agua).^[37]



Esquema 15. Mecanismo propuesto para el sistema biooxidativo laccasa/TEMPO

Una vez conocido el mecanismo de actuación del sistema biooxidativo y para comprobar experimentalmente la viabilidad de nuestro proceso quimioenzimático tipo tándem (véase Esquema 14), es necesario estudiar en primer término ambos procesos (enzimático y adición de RLi) de forma aislada en las mismas condiciones de reacción.

Así en un primer término decidimos estudiar la oxidación del alcohol **8** por el sistema laccasa/TEMPO en los tres medios de reacción acuosos que ya habíamos parametrizado en la adición de RLi a cetonas (agua, buffer citrato y salmuera). Estas reacciones de oxidación se llevaron a cabo a temperatura y presión ambiental y sin atmósfera protectora, asegurando una fuerte agitación del medio de reacción acuoso para proporcionar el O₂ requerido por el sistema biocatalítico. Como se recoge en la Tabla 8, tanto el agua como el buffer citrato son medios de reacción adecuados para promover la oxidación del alcohol **8** en propiofenona (**5a**; entradas 1 y 2 en Tabla 8). Sin embargo, y como ya habíamos comentado previamente en esta *Memoria*, la presencia de sales con aniones cloruro (salmuera) produce la total inhibición de la actividad del sistema biooxidativo laccasa/TEMPO (entrada 3 tabla 8)

Tabla 8. Estudio de la reacción de oxidación del alcohol 1-fenil-propanol (**8**) mediante el empleo del sistema biocatalítico laccasa/TEMPO a temperatura ambiente, en presencia de aire y en diferentes medios acuosos.

Entrada ^a	Disolvente	Tiempo	Conversión (%) ^c
1	Buffer citrato ^b	24 h	99
2	H ₂ O	24 h	99
3	Salmuera	24 h	2

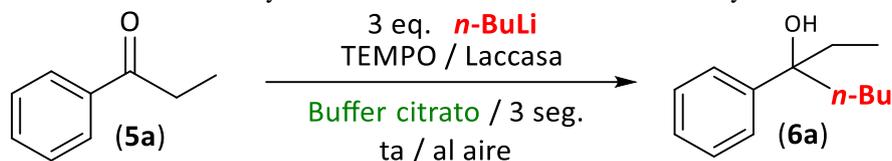
^a Condiciones generales de la reacción: reacciones realizadas en un recipiente abierto (el oxidante O₂ requerido se toma del aire), a temperatura ambiente usando 0.73 mmol (0.1 mL) del alcohol **8**, 10% mol (12 mg) de TEMPO y 1 mL del disolvente deseado. Se emplearon 14 mg de *T. Versicolor* 10 U/mg. ^b Tampón citrato 50 mM y pH = 5.5. ^c Las conversiones se determinaron mediante análisis GC

3.4.2 Adición de *n*-BuLi a propiofena (**5a**) en presencia del sistema biooxidativo laccasa/TEMPO.

Finalmente, y como último paso de la parametrización del proceso one-pot tándem quimioenzimático, decidimos estudiar la adición de *n*-BuLi a propiofenona (**5a**) pero en las condiciones requeridas para la biooxidación, es decir en presencia del enzima (laccasa) y/o del co-catalizador (TEMPO), para detectar posibles fenómenos de envenenamiento cruzado entre los dos sistemas en estudio (véase Tabla 9). En estas reacciones se observa, como era predecible, la reducción significativa en la conversión de la reacción de adición de *n*-BuLi a propiofenona (**5a**) con una dependencia directa en la concentración de los otros reactivos, tanto del enzima laccasa como del co-factor TEMPO (véase Tabla 9). Es entendible que una especie tan reactiva como un organolítico reaccione con casi cualquier sustrato orgánico, especialmente con una molécula tan compleja como puede ser la enzima laccasa, que tiene una gran cantidad de grupos funcionales en su estructura que pueden ser susceptibles de ser atacados por *n*-BuLi. Para el caso específico del co-catalizador (TEMPO), es importante destacar que es conocida la reacción rápida entre TEMPO y *n*-BuLi para producir el aducto TEMPO-Bu a través de un mecanismo radicalario.^[47] En este sentido, la reducción lineal de la conversión con respecto a la concentración de TEMPO (comparar entradas 1 y 2 en Tabla 9) parece indicar esta reacción en

competencia tiene una cinética similar (o más rápida incluso) que la adición de *n*-BuLi al grupo carbonilo de la propiofenona, consumiendo por tanto parte del reactivo organolítico empleado.

Tabla 9. Parametrización de la reacción de propiofenona (**5a**) con *n*-BuLi a temperatura ambiente, en presencia de aire, en un búfer citrato y con concentraciones variables de laccasa y TEMPO



Entrada ^a	TEMPO (mol%)	Laccasa (mg) ^c	Conversión ^d
1	10	-	79
2	33	-	56
3	-	14	26
4	33	14	22

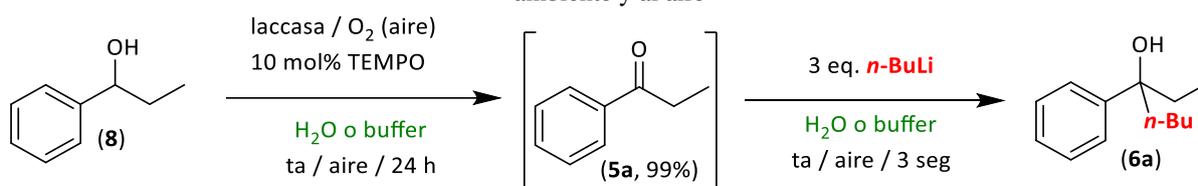
^a Condiciones generales de reacción: se hace reaccionar a temperatura ambiente, al aire y bajo agitación mecánica 0.728 mmol de la cetona (**5a**), con tres equivalentes de *n*-BuLi en 1 mL del buffer citrato con diferentes cantidades de TEMPO y laccasa. ^b Enzima *Trametes Versicolor* (10U/mg) pesada en mg. ^c Conversión medida en GC.

3.4.3 Estudio del proceso one-pot tándem quimioenzimático biooxidación/adición RLi.

Una vez parametrizadas ambas etapas del proceso quimioenzimático y a sabiendas de la capacidad del sistema biocatalítico para erosionar la adición del reactivo organolítico (RLi) a la cetona **5a**, generada como intermedio en el medio de reacción, decidimos investigar el proceso one-pot tándem deseado. En este caso se estudió en primer término la biooxidación del alcohol secundario **8** empleando el sistema laccasa/TEMPO, a temperatura ambiente y en presencia de aire, tanto en agua como en buffer citrato. Después de monitorizar la reacción de oxidación mediante cromatografía de gases observamos total conversión a la cetona **5a** tras 24 h de reacción. A continuación, y sin llevar a cabo ningún proceso de aislamiento o purificación del intermedio cetónico **5a**, procedimos a añadir el reactivo organolítico *n*-BuLi al medio de reacción que contenía tanto el enzima (laccasa) como el co-catalizador (TEMPO) junto con la cetona **5a**. Como era de esperar tras los resultados obtenidos en el estudio anterior (véase Tabla 9), las conversiones en ambos casos no superaron el 30% (entradas 1 y 2, Tabla 10). A pesar de que hemos obtenido bajas conversiones para el alcohol terciario **6a** en ambos

experimentos, creemos que es importante destacar que este estudio ha servido como primera prueba de concepto que permite demostrar que es posible llevar a cabo la combinación de dos herramientas tan dispares como son los enzimas y reactivos organolíticos, gracias al uso de disolventes más sostenibles (medios acuosos). Actualmente, en nuestro grupo de investigación se continúan estudiando posibles soluciones a este proceso de envenenamiento recíproco enzima/RLi.

Tabla 10. Estudio del proceso one-pot tándem que combina la biooxidación de 1-fenilpropan-1-ol (**8**) en propiofenona (**5a**) promovida por el sistema laccasa/TEMPO con la adición de *n*-BuLi en diferentes medios acuosos, a temperatura ambiente y al aire



Entrada ^a	Disolvente	Conversión 5a tras 24 h (%) ^b	Conversión 6a (%) ^b
1	H ₂ O	99	28
2	Buffer Citrato	99	22

^a Condiciones generales de reacción: reacciones realizadas en un recipiente abierto (el oxidante O₂ requerido se toma del aire), a temperatura ambiente usando el alcohol **8**, la laccasa de *Trametes Versicolor* (10 U/mg) con 10 mol% TEMPO en el disolvente deseado. Disolución comercial de *n*-BuLi (2.5 M en hexano). ^b Conversiones determinadas por análisis de GC.

CONCLUSIONES

4. Conclusiones

1. Se ha establecido experimentalmente una relación lineal entre la conversión de la reacción de adición de compuestos organometálicos polares (RLi/RMgX) a propiofenona (**5a**) con la concentración de NaCl en disolución para la mayoría de los reactivos organolíticos y organometálicos, con la excepción de *sec*-BuLi y *t*-BuLi, estableciendo los disolventes idóneos como salmuera, agua o buffer citrato.
2. Se demuestra experimentalmente la superior reactividad de compuestos organolíticos (RLi) frente a organomagnésicos (RMgX) en medio acuoso, correspondiéndose con la diferencia en electronegatividad del enlace C-M.
3. En la comparación experimental de diferentes reactivos organolíticos en su reacción con propiofenona (**5a**), el PhLi es el que demuestra tener una mayor reactividad y conversión total.
4. Las reactividades relativas de las diferentes propiofenonas *para*-sustituidas en estudio no son significativamente diferentes, por lo que no podemos explicar los resultados observados experimentalmente atendiendo únicamente a efectos electrónicos.
5. Las reacciones de adición de PhLi con diferentes acetofenonas transcurre, igualmente, sin cambios extraordinarios en el orden de reacción en función de los sustituyentes presentes en el anillo aromático (con diferentes efectos electrónicos o estéricos), algo predicho tanto por la ausencia de este efecto en la propiofenona como por el mecanismo de reacción descrito en la literatura.
6. La reacción de propiofenona con TMSCH₂Li no produce una adición simple sino una reacción alternativa, la olefinación de Peterson, un hecho inesperado debido a la ausencia de referencias sobre esta reacción en medios de reacción no-convencionales.
7. Nuestros estudios preliminares han conseguido demostrar (como prueba de concepto) la posibilidad de amalgamar la biocatálisis (laccasa) con la química de reactivos organometálicos polares gracias al uso de medios de reacción acuosos (agua o buffer citrato).

PARTE EXPERIMENTAL

5. Parte experimental

5.1 Condiciones generales de reacción

Todas las reacciones en este *Trabajo de Fin de Máster* fueron llevadas a cabo al aire y a temperatura ambiente. Todos los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Las cetonas **5a-f** y el alcohol **8** fueron obtenidos de fuentes comerciales. La laccasa de *Trametes versicolor* y el co-catalizador TEMPO se adquirieron en Sigma Aldrich. Los reactivos organolíticos y organomagnésicos se adquirieron de Sigma Aldrich: *i*) *n*-BuLi (disolución 2.5 M en hexano); *ii*) MeLi (disolución 1.6 M en Et₂O); *iii*) *sec*-BuLi (disolución 1.4 M de en ciclohexano); *iv*) *t*-BuLi (disolución 1.7 M en pentano); *v*) PhLi (disolución 1.9 M en *n*-Bu₂O); *vi*) PhMgBr (disolución 1.0 M en THF) *vii*) TMSCH₂Li (disolución 1M en pentano), *ix*) EtMgBr (3M en dietiléter). El resto de reactivos y disolventes fueron de la más alta calidad disponible. Los datos espectroscópicos de alcoholes terciarios obtenidos (**6a-k**) están de acuerdo con los descritos en la literatura.^[48]

5.2 Técnicas empleadas para la caracterización de los compuestos

Los compuestos que se describen en la presente *Memoria* han sido caracterizados empleando la siguiente técnica:

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Los espectros de resonancia magnética nuclear han sido realizados en los espectrómetros BRUKER DPX-300 y BRUKER AV-300 que operan a 300.13 MHz (¹H) y 75.48 MHz (¹³C) empleando tubos de 5 mm de diámetro. Los espectros se han registrado empleando CDCl₃ como disolvente deuterado. En el caso de los espectros de ¹³C se han realizado con desacoplamiento de protón denotados como ¹³C{¹H}. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) tomando como referencia la señal del tetrametilsilano (SiMe₄) para los RMNs de ¹H y el ¹³C{¹H}. La multiplicidad de las señales aparece entre paréntesis de acuerdo con la siguiente secuencia detallada a continuación:

singlete (*s*), doblete (*d*), triplete (*t*), cuatriplete (*q*) y multiplete (*m*). Las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hertzios (Hz).

5.3 Técnicas empleadas en el seguimiento o monitorización de las reacciones

Para la monitorización del seguimiento de las reacciones se ha utilizado un cromatógrafo Agilent Technologies 7820A equipado con una columna HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 μm) acoplado a un detector de ionización de llama (FID). Se ha empleado helio como gas portador trabajando con un flujo constante de 4 mL/min.

5.4 Procedimiento experimental

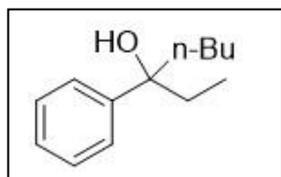
5.4.1. Procedimiento general para las reacciones de adición de reactivos de Grignard (RMgBr) y organolíticos (RLi) a cetonas en medio acuoso



En un tubo de reacción de una boca, a temperatura ambiente y sin emplear atmósfera inerte (Ar o N₂) se añade la correspondiente cetona (**5a-f**) en 1 mL del medio acuoso indicado en cada caso (agua, salmuera o buffer citrato). Acto seguido, se realiza la adición del compuesto organometálico polar (RMgBr o RLi, 3 equivalentes) bajo estas condiciones de reacción. La reacción se detiene tras 3-10 segundos mediante la adición de una disolución saturada de la sal de Rochelle (KNaC₄H₄O₆·4H₂O). A continuación, el crudo de reacción se extrae con éter dietílico (3 x 5 mL). La fase orgánica resultante se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se purifica el producto en el evaporador rotativo, secándolo completamente en la línea de vacío. Los crudos de reacción así obtenidos (generalmente líquidos espesos y amarillentos), fueron analizados por ¹H-RMN para identificar su composición y, más adelante, se purificaron mediante cromatografía para aislar el alcohol deseado (**6a-k**), esto es, en

general, con columna cromatográfica de sílica, aunque también se utilizó TLC preparativa en algunos casos donde la columna no era suficientemente resolutive.

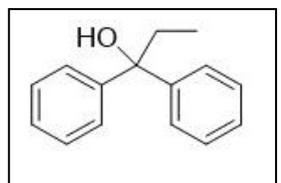
Este procedimiento se siguió con todas las reacciones, obteniendo los siguientes productos.



3-fenilheptan-3-ol (6a)

Conversión (GC): 80%

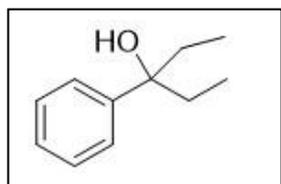
¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.61 (*s*, 1H, OH), 0.78 (*t*, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.86 (*t*, 3H, C(OH)CH₂CH₂CH₃), 1.28 (*m*, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.85 (*m*, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 7.25-7.41 (*m*, 5H, aromáticos); **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, ppm): 7.79 (C(OH)CH₂CH₃), 14.02 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.11(CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.66 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 35.42 (C(OH)CH₂CH₃), 42.31 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 77.21 (carbono cuaternario), 125.36, 126.23, 127.99, 146.13 (aromáticos)



1,1-difenilpropan-1-ol (6b)

Conversión (GC): 97%

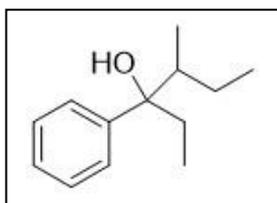
¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.93 (*t*, 3H, C(OH)CH₂CH₃), 1.02 (*s*, 1H, C(OH)), 2.36 (*q*, 2H, C(OH)CH₂CH₃); **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, ppm): 8.18 (C(OH)CH₂CH₃), 34.47 (C(OH)CH₂CH₃), 78.49 (C(OH)), 126.14, 126.78, 128.14, 146.94 (aromáticos)



3-fenilpentan-3-ol (6c)

Conversión (GC): 76%

¹H-NMR: 0.95 (*m*, 6H, 2CH₃), 1.65 (*m*, 4H, 2CH₂), 7.30-7.45 (*m*, 5H, aromáticos); **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, ppm): 9.15 (C(OH)CH₂CH₃), 34.21 (C(OH)CH₂CH₃), 79.62 (carbono cuaternario), 121.74, 125.61, 129.35, 145.81 (aromáticos).



4-metil-3-fenilexan-3-ol (6d)

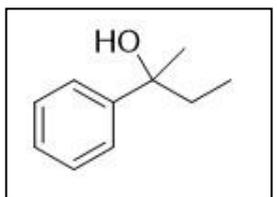
Conversión (GC): 89%

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.70-0.98 (*m*, 9H, 3CH₃), 1.28-1.36

(*m*, 2H, CH(CH₃)CH₂CH₃), 1.60-1.98 (*m*, 3H, CH(CH₃)CH₂CH₃, C(OH)CH₂CH₃), 7.24-7.40 (*m*, 5H,

aromáticos); **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, ppm): 7.86, 12.57, 12.65, 13.63, 23.19, 24.24,

31.75, 32.09, 44.63, 44.81 (alifáticos), 125.90, 126.02, 126.11, 127.70, 127.77 (aromáticos)



2-fenilbutan-2-ol (6e)

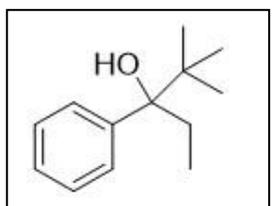
Conversión (GC): 79%

¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.82 (*t*, 3H, C(OH)CH₂CH₃), 1.58 (*s*,

3H, C(OH)CH₃), 1.73 (*s*, 1H, C(OH)), 1.85 (*m*, 2H, C(OH)CH₂CH₃); **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz,

CDCl₃, ppm): 8.30(C(OH)CH₂CH₃), 29.65(C(OH)CH₃), 36.67(C(OH)CH₂CH₃), 74.91 (carbono

cuaternario), 124.88, 126.50, 128.10, 147.75 (aromáticos)



2,2-dimetil-3-fenilpentan-3-ol (6f)

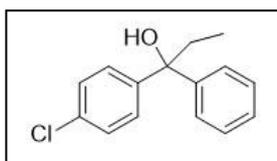
Conversión (GC): 39%

¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.9 (*m*, 9H, C(CH₃)₃), 1.86, 2.22 (*qt*,

2H, C(OH)CH₂CH₃, protones diastereotópicos), 7.21-7.39 (*m*, 5H, aromáticos); **¹³C{¹H}-RMN** (75.48

MHz, CDCl₃, ppm): 8.09 (C(OH)CH₂CH₃), 25.82 (C(CH₃)₃), 26.90 (C(OH)CH₂CH₃), 38.37

(C(CH₃)₃), 81.22 (C(OH)), 125.97, 127.04, 127.70, 142.83 (aromáticos)



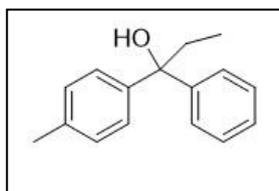
1-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol (6g)

Conversión (GC): 97%

¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.91 (*t*, 3H, C(OH)CH₂CH₃), 2.08 (*s*,

1H, C(OH)), 2.32 (*q*, 2H, C(OH)CH₂CH₃), 7.26-7.44 (*m*, 9H, aromáticos); **¹³C{¹H}-RMN** (75.48

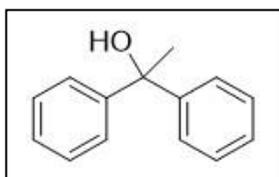
MHz, CDCl₃, ppm): 8.08 (C(OH)CH₂CH₃), 34.40 (C(OH)CH₂CH₃), 78.15 (C(OH)), 126.04, 127.06, 127.63, 108.20, 128.29, 132.56, 145.43, 146.54 (aromáticos)



1-fenil-1-(*p*-tolil)propan-1-ol (6h)

Conversión (1H-RMN): 93%

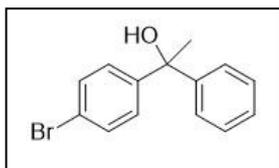
¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.91 (*t*, 3H, C(OH)CH₂CH₃), 2.07 (*s*, 1H, C(OH)), 2.33 (*m*, 5H, Ar-CH₃, C(OH)CH₂CH₃), 7.14-7.46 (*m*, 9H, aromáticos); **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, ppm): 8.21 (C(OH)CH₂CH₃), 21.00 (C(OH)CH₂CH₃), 34.48 (Ar-CH₃), 78.37 (C(OH)), 126.08, 126.67, 128.08, 128.84, 136.38, 144.10, 147.07 (aromáticos).



1,1-difeniletan-1-ol (6i)

Conversión (GC): 85%

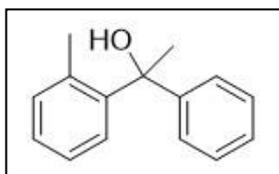
¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.19 (*s*, 3H, C(OH)CH₃), 2.24 (*s*, 1H, C(OH)), 7.27-7.47 (*m*, 10H, aromáticos); **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, ppm): 30.86 (C(OH)CH₃), 77.47 (C(OH)), 125.85, 126.97, 128.19, 148.01 (aromáticos)



1-(4-bromofenil)-1-feniletan-1-ol (6j)

Conversión (GC): 90%

¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.95 (*s*, 3H, C(OH)CH₃), 2.20 (*s*, 1H, C(OH)), 7.30-7.47 (*m*, 9H, aromáticos); **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, ppm): 30.77 (C(OH)CH₃), 75.94 (C(OH)), 120.93, 125.78, 127.26, 127.60, 128.34, 131.21, 147.12, 147.38 (aromáticos)



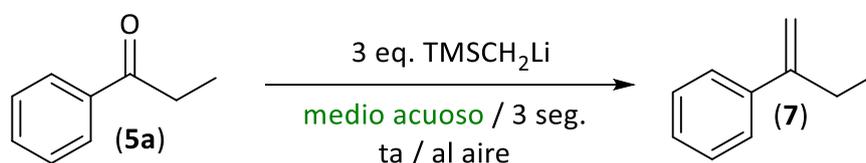
1-fenil-1-(*o*-tolil)etan-1-ol (6k)

Conversión (GC): 95%

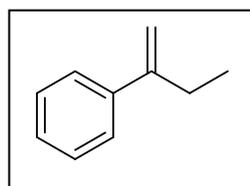
$^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.96 (*s*, 3H, C(OH)CH_3), 2.02 (*s*, 3H, Ar-CH_3), 2.15 (*s*, 1H, C(OH)), 7.12-7.74 (*m*, 9H, aromáticos); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$ (75.48 MHz, CDCl_3 , ppm): 21.37 (C(OH)CH_3), 32.16 (Ar-CH_3), 76.64 (C(OH)), 125.31, 125.39, 125.99, 126.61, 127.69, 128.14, 132.46, 137.17, 144.60, 147.98 (aromáticos)

Olefinación de Peterson

La metodología llevada a cabo en esta reacción es idéntica a la ya comentada para los procesos de adición de RLi a cetonas, generándose en este caso el producto olefínico **7** que pudo ser identificado tras analizar el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción



Este producto olefínico (**7**) no fue aislado ni purificado del medio de reacción, y, por lo tanto, no presentamos el espectro de ^1H o ^{13}C del producto aislado. A continuación, se recogen las señales del producto crudo observadas en $^1\text{H-RMN}$.



But-1-en-2-ilbenceno (7)

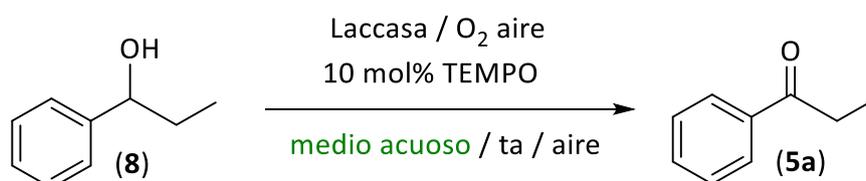
Conversión (GC): 94%

$^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.16 (*t*, 3H, $\text{C(CH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_3$), 2.56 (*q*, 2H, $\text{C(CH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_3$), 5.11, 5.33 (*s*, 2H, $\text{C(CH}_2\text{)}$, protones diastereotópicos), 7.35-8.04 (*m*, 5H, aromáticos).

5.4.2. Procedimiento general para la oxidación del alcohol secundario **8** promovida por el sistema biocatalítico laccasa/TEMPO en medio acuoso

En un tubo de reacción de una boca, a temperatura ambiente y sin emplear atmósfera inerte (Ar o N_2) se añade la laccasa de *T. versicolor* (14 mg, 10 U/mg) y TEMPO (12 mg, 10% en moles) a 0.73 mmol (0.1 mL) del alcohol secundario **8** en el medio acuosos deseado (1 mL). La mezcla de reacción se

agitó vigorosamente durante 24 h (la reacción de oxidación se monitorizó mediante análisis GC). Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL), se combinaron las fases orgánicas y se secaron con MgSO₄, evaporaron la mezcla de disolventes orgánicos volátiles a vacío. La identidad de la cetona resultante (**5a**) se confirmó mediante el análisis del crudo de reacción por GC y ¹H-RMN.



5.4.3. Procedimiento experimental para la conversión del alcohol secundario **8** en el alcohol terciario **6a** mediante la combinación one-pot tándem del sistema de oxidación laccasa/TEMPO con la adición de *n*-BuLi a temperatura ambiente y en presencia de aire

En un tubo de reacción de una boca, a temperatura ambiente y sin emplear atmósfera inerte (Ar o N₂) se añade la laccasa de *T. versicolor* (14 mg, 10 U/mg) y TEMPO (12 mg, 10% en moles) a 0.73 mmol (0,1 mL) del alcohol secundario **8** en el medio acuoso deseado (1 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 24 h (la reacción de oxidación se monitorizó mediante análisis GC). Transcurrido este tiempo y sin realizar ningún proceso de aislamiento o purificación de la cetona **5a**, se realiza la adición *n*-BuLi (3 equivalentes) al medio de reacción (que contiene la enzima y el co-catalizador) bajo aire y a temperatura ambiente. La reacción se detiene tras 3 segundos mediante la adición de una disolución saturada de la sal de Rochelle (KNaC₄H₄O₆·4H₂O). A continuación, el crudo de reacción se extrae con éter dietílico (3 x 5 mL). La fase orgánica resultante se seca con sulfato de magnesio, se filtra y purifica el producto en el evaporador rotativo, secándolo completamente en la línea de vacío. La identidad del alcohol terciario resultante (**6a**) se confirmó mediante el análisis del crudo de reacción por GC.

BIBLIOGRAFÍA

6. Bibliografía

- [1] a) V. Grignard, *Compt. rend. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322–1324; c) V. Grignard, Dissertation “*Thèses sur les combinaisons organomagnésiennes mixtes et leur application à des synthèses*”, University of Lyon, Lyon, **1901**.
- [2] W. Schlenk, J. Holtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, *50*, 262–274.
- [3] El bloque s está constituido por 14 elementos contenidos en las dos primeras columnas de la tabla periódica (grupos 1 y 2) incluido el helio. Todos estos elementos se caracterizan por tener sus electrones de valencia en el orbital s, lo que les confiere una elevada reactividad debido a la alta polaridad del enlace M-C.
- [4] Revisiones sobre la química de compuestos organolíticos: a) J. Clayden, *Organolithiums: selectivity for synthesis*, Pergamon, Oxford, **2002**; b) Z. Rappoport, I. Marek, *The chemistry of organolithium compounds*, Wiley, Chichester, **2005**; c) V. Capriati, F. M. Perna, A. Salomone, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14204–14210; d) U. Wietelmann, J. Klett, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2018**, *644*, 194–204.
- [5] Revisiones sobre la química de compuestos organomagnésicos: a) J. F. Garst, M. P. Soriaga, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *248*, 623–652; b) *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, (Eds.: Z. Rappoport, I. Marek), Patai Series, Wiley, Chichester, **2008**; c) D. Seyferth, *Organometallics* **2009**, *28*, 1598–16005.
- [6] S. K. Nair, B. N. Rocke, Scott Sutton, *Lithium, Magnesium, and Copper: Contemporary Applications of Organometallic Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, en *Synthetic Methods in Drug Discovery: Volume 2*, Royal Society of Chemistry, Oxford, **2016**, pp. 1–74.
- [7] a) V. H Gessner, C. Däschlein, C. Strohmam, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3320–3334; b) H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130–7178.
- [8] D. J. C. Constable, C. Jiménez-González, R. K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 133–137.

- [9] a) J. H. Clark, S. J. Tavener, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 149–155; b) P. G. Jessop, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1391–1398
- [10] a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**; b) A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **2001**; c) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, *297*, 807–810; d) M. Lancaster, *Green Chemistry: An Introductory Text*, RSC Publishing, Cambridge, **2002**; e) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, U. Henefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [11] a) P. T. Anastas, *Handbook of Green Chemistry, Vol. 4, 5 and 6, Green Solvents: Volume 4: Supercritical Solvents*, (Eds.: W. Leitner, P. G. Jessop); *Volume 5: Reactions in Water*, (Ed.: C.-J. Li); *Volume 6: Ionic Liquids*, (Eds.: P. Wasserschied, A. Stark), Wiley-VCH, Verlag & Co. KGaA, Weinheim, **2010**; b) F. Kerton, R. Marriott, *Alternative Solvents for Green Chemistry: 2nd Edition*, RSC Green Chemistry Series, RSC Publishing, Cambridge, **2013**; c) C. J. Clarke, W.-C. Tu, O. Levers, A. Bröhl, J. P. Hallett, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 747–800.
- [12] a) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751–2771; b) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3166; c) U. M. Lindström, *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications, 1st ed.*, Blackwell, Oxford, **2007**; d) K. H. Shaughnessy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643–710; e) A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725–748; g) R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302–6337.
- [13] El estudio de relación entre la estructura del agua y sus propiedades es un campo de investigación que ha recibido mucho interés en los últimos años: a) J. D. Smith, C. D. Cappa, K. R. Wilson, B. M. Messer, R. C. Cohen, R. J. Saykally, *Science* **2004**, *306*, 851–853; b) E. Vçhringer-Martinez, B. Hansmann, H. Hernandez-Soto, J. S. Francisco, J. Troe, B. Abel, *Science* **2007**, *315*, 497–501; c) W. J. Smit, H. J. Bakker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15540–15544.

- [14] a) S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275–3279; b) Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103–8104; c) Y. J. Zuo, J. Qu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6832–6839.
- [15] a) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, G. T. Aguinardo, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 953–956; b) B. H. Lipshutz, A. R. Abela, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5329–5332; c) C. M. Gabriel, N. R. Lee, F. Bigorne, P. Klumphu, M. Parmentier, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 194–197.
- [16] Revisiones recientes sobre el uso de disolventes no convencionales en la química de compuestos organometálicos polares del bloque s: a) J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5147–5157; b) J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 6779–6799; c) J. García-Álvarez, E. Hevia, V. Capriati, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14854–14863; d) E. Hevia, *Chimia* **2020**, *74*, 681–688; e) T. X. Gentner, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 9247–9262; e) S. E. García-Garrido, A. Presa Soto, E. Hevia, J. García-Álvarez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, DOI: 10.1002/ejic.202100347.
- [17] R. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 435–436.
- [18] D. Barr, P. R. Raithby, P. von R. Schleyer, R. Snaith, D. S. Wright, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 643–645.
- [19] C. Lambert, P. von R. Schleyer, U. Pieper, D. Stalke, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 78–79.
- [20] Y. Gimbert, D. Lesage, C. Fressigné, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8141–8147.
- [21] a) I. Koehne, S. Bachmann, R. Herbst-Irmer, D. Stalke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15141–15145; b) J. Kretsch, A. Kreyenschmidt, R. Herbst-Irmer, D. A. Stalke, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 12606–12612.
- [22] G. Osztrovsky, T. Holm, R. Madsen, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 34092–3404.
- [23] H. Zong, H. Huang, J. Liu, G. Bian, L. Song, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4645–4652.
- [24] a) E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11060–11082; b) D. Alonso, A. Baeza, A. R. Chinchilla, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 612–632; c) F. M. Perna, P. Vitale, V. Capriati, *Curr. Opin. Green Sustain.* **2020**, *21*, 27–33; d) B. B.

Hansen, S. Spittle, B. Chen, D. Poe, Y. Zhang, J. M. Klein, A. Horton, L. Adhikari, T. Zelovich, B. W. Doherty, B. Gurkan, E. J. Maginn, A. Ragauskas, M. Dadmun, T. A. Zawodzinski, G. A. Baker, M. E. Tuckerman, R. F. Savinell, J. R. Sangor, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1232–1285; e) *Deep Eutectic Solvents: Synthesis, Properties, and Applications* (Eds.: D. J. Ramón, G. Guillena), Wiley-VCH, Weinheim, **2019**.

[25] El cloruro de colina (*ChCl*, un micronutriente esencial para el ser humano), se fabrica en una escala de millones de toneladas por año: J. K. Blusztajn, *Science* **1998**, *284*, 794–798.

[26] C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5969–5973.

[27] A. F. Quivelli, G. D'Addato, P. Vitale, J. García-Álvarez, F. M. Perna, V. Capriati, *Tetrahedron* **2021**, *81*, 131898.

[28] a) C. Vidal, J. García-Álvarez, A. Hernán-Gómez, A. R. Kennedy, E. Hevia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16145–16148; b) L. Cicco, A. Salomone, P. Vitale, N. Ríos-Lombardía, J. González-Sabín, J. García-Álvarez, F. M. Perna, V. Capriati, *ChemSusChem* **2020**, *13*, 3583–3588.

[29] L. Cicco, A. Fombona-Pascual, A. Sánchez-Condado, G. A. Carriedo, F. M. Perna, V. Capriati, A. Presa Soto, J. García-Álvarez, *ChemSusChem* **2020**, *13*, 4967–4973.

[30] A. Sánchez-Condado, G. A. Carriedo, A. Presa Soto, M. J. Rodríguez-Álvarez, J. García-Álvarez, E. Hevia, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 3134–3143.

[31] a) Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866–880; b) Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 1–23.

[32] R. Ye, J. Zhao, B. B. Wickemeyer, F. D. Toste, G. A. Somorjai, *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 318–325.

[33] a) N. Ríos-Lombardía, C. Vidal, M. Cocina, F. Morís, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10937–10940; b) N. Ríos-Lombardía, C. Vidal, E. Liardo, F. Morís, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8691–8695; c) M. J. Rodríguez-Álvarez, N. Ríos-Lombardía, S. Schumacher, D. Pérez-Iglesias, F. Morís, V. Cadierno, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7753–7759; d) E. Liardo, R. González-Fernández, N. Ríos-Lombardía, F. Morís, J. García-Álvarez, V. Cadierno, P. Crochet, F. Rebolledo, J. González-

- Sabín, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4676–4682; e) L. Cicco, N. Ríos-Lombardía, M. J. Rodríguez-Álvarez, F. Morís, F. M. Perna, V. Capriati, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Green Chem.* **2018**, *20*, 3468–3475; f) N. Ríos-Lombardía, M. J. Rodríguez-Álvarez, F. Moris, R. Kourist, N. Comino, F. López-Gallego, J. González-Sabín, J. García-Álvarez, *Front. Chem.* **2020**, *8*, 139.
- [34] a) C. Vidal, F. J. Suárez, J. García-Álvarez, *Catal. Commun.* **2014**, *44*, 76–79; b) M. J. Rodríguez-Álvarez, C. Vidal, J. Díez, J. García-Álvarez, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12927–12929; c) C. Vidal, L. Merz, J. García-Álvarez, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3870–3878; d) M. J. Rodríguez-Álvarez, C. Vidal, S. Schumacher, J. Borge and J. García-Álvarez, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3425–3431.
- [35] L. Cicco, M. J. Rodríguez-Álvarez, F. M. Perna, J. García-Álvarez, V. Capriati, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3069–3077.
- [36] D. Elorriaga, M. J. Rodríguez-Álvarez, N. Ríos-Lombardía, F. Morís, A. Presa Soto, J. González-Sabín, E. Hevia, J. García-Álvarez, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8932–8935.
- [37] a) D. M. Mate, M. Alcalde, *Microb. Biotechnol.* **2017**, *10*, 1457–1467; b) I. Bassanini, E. E. Ferrandi, S. Riva, D. Monti, *Catalysts* **2021**, *11*, 26.
- [38] Para revisiones sobre la difícil combinación de procesos de síntesis orgánica promovidos por metales y sistemas biocatalíticos ver: a) G. Harald, W. Hummel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *19*, 171–179; b) U. T Bornscheuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *55*, 4372–4373; c) S. Schmidt, K. Castiglione, R. Kourist, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1755–1768; d) N. Ríos-Lombardía, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Catalysts* **2018**, *8*, 75.
- [39] Los correspondientes magnesiatos (RMgX_2^-) o litiatos (LiX_2R^-) aniónicos muestran una actividad nucleofílica mejorada en comparación con los reactivos de Grignard (RMgX) u organolíticos (RLi) neutros. Para revisiones bibliográficas que cubren este tema, ver: a) R. E. Mulvey, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 6676–6693; b) A. Harrison-Marchand, F. Mongin, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470–7562; c) J. M. Gil-Negrete, E. Hevia, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1982–1992.

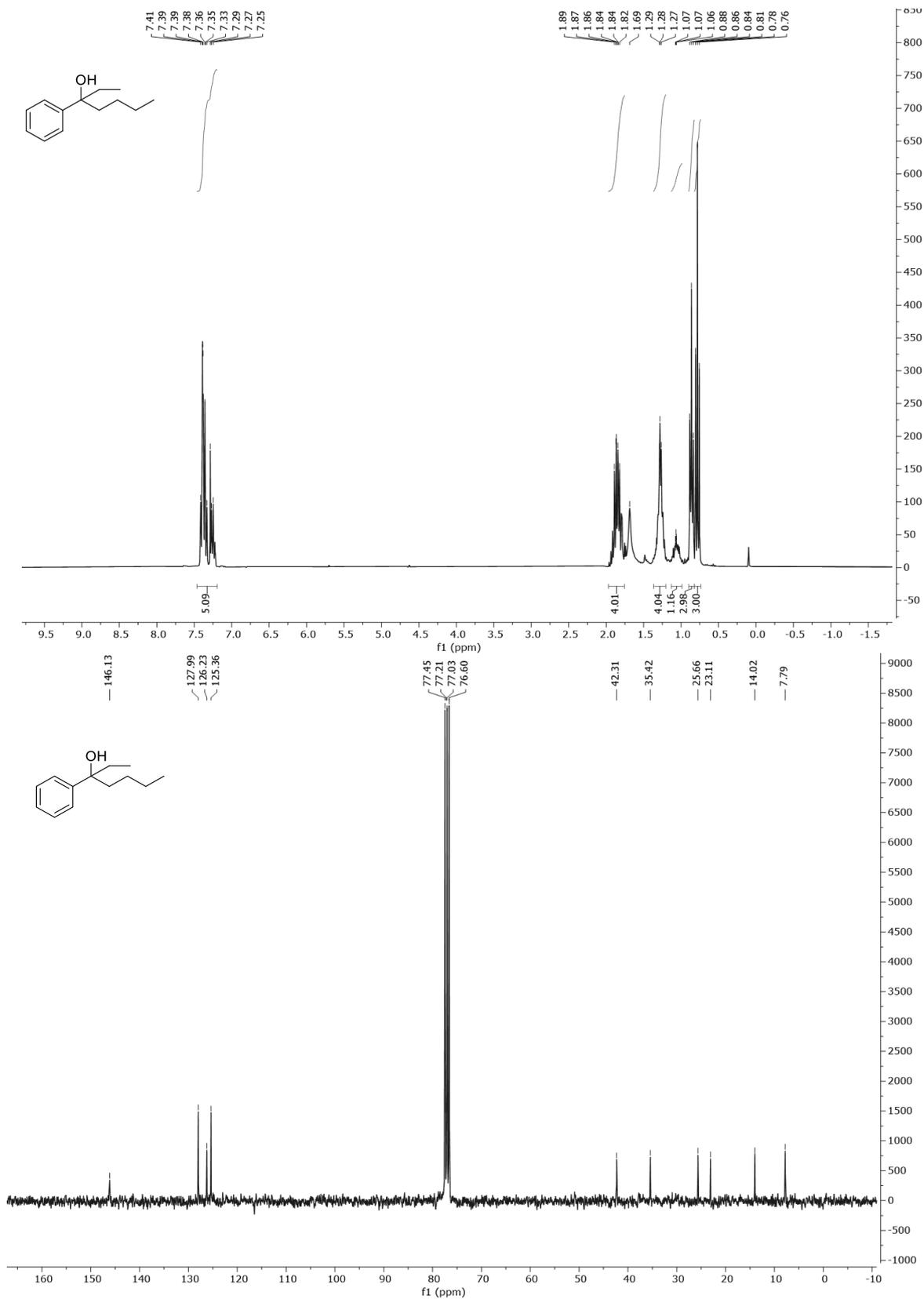
- [40] G. Dilauro, A. F. Quivelli, P. Vitale, V. Capriati, F. M. Perna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1799–1802.
- [41] Este cese de actividad catalítica por parte del sistema laccasa/TEMPO en presencia de disoluciones acuosas de sales que contiene haluros como aniones ha sido descrito previamente: F. Xu, *Biochemistry*, **1996**, *35*, 7608–7614.
- [42] R. M. Peltzar, J. Gauss, O. Eisenstein, M. Cascella, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2984–2994.
- [43] D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.
- [44] L. F. van Staden, D. Gravestock, D. J. Ager, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195–200.
- [45] H. Yamataka, Y. Kawafuji, K. Nagareda, N. Miyano, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4706–4708.
- [46] J. S. Lomas, P. K. Luong, J. E. Dubois *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3394–3399.
- [47] G. M. Whitesides, T. L. Newirth, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3448–3450
- [48] a) S. Andersson, T. Drakenberg, *Org. Magn. Reson.* **1983**, *21*, 730–744; b) M. Hantano, O. Ito, S. Suzuki, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2674–2676; c) H. Namai, H. Ikeda, N. Kato, K. Mizuno, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *11*, 4436–4442.

ANEXOS

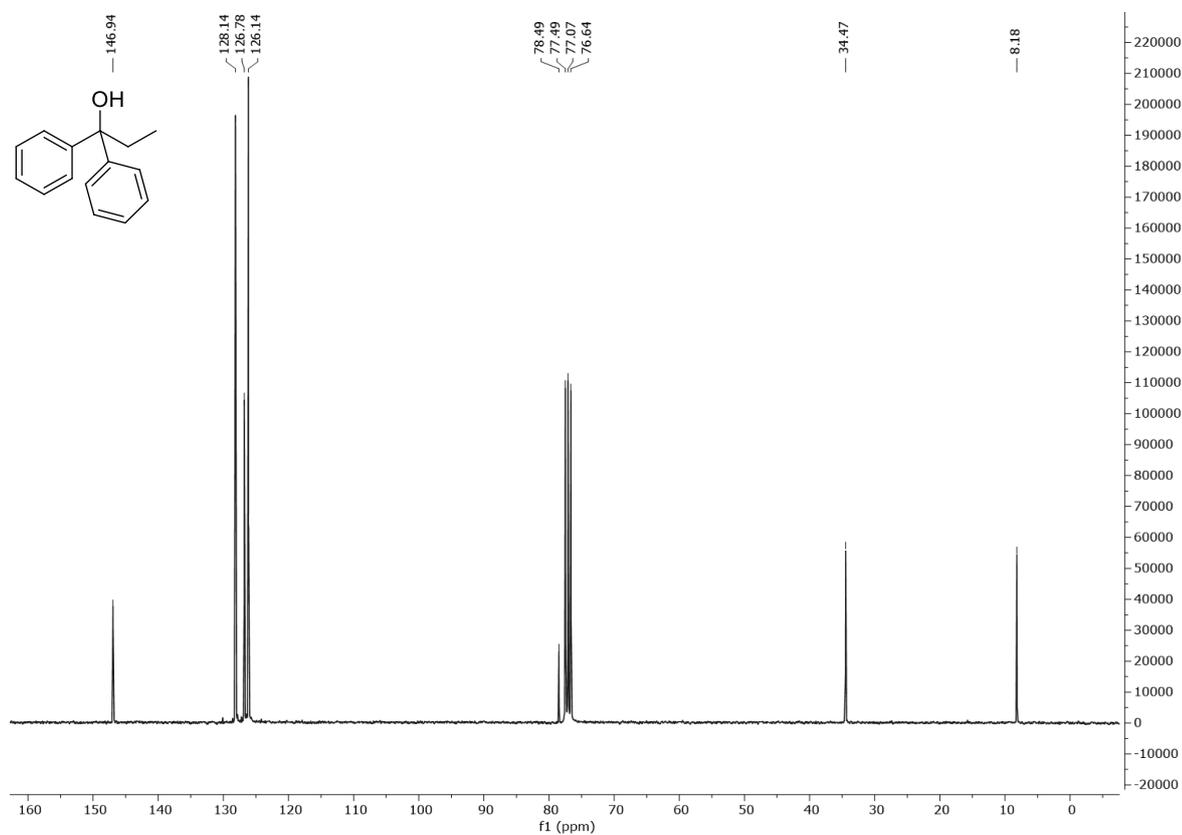
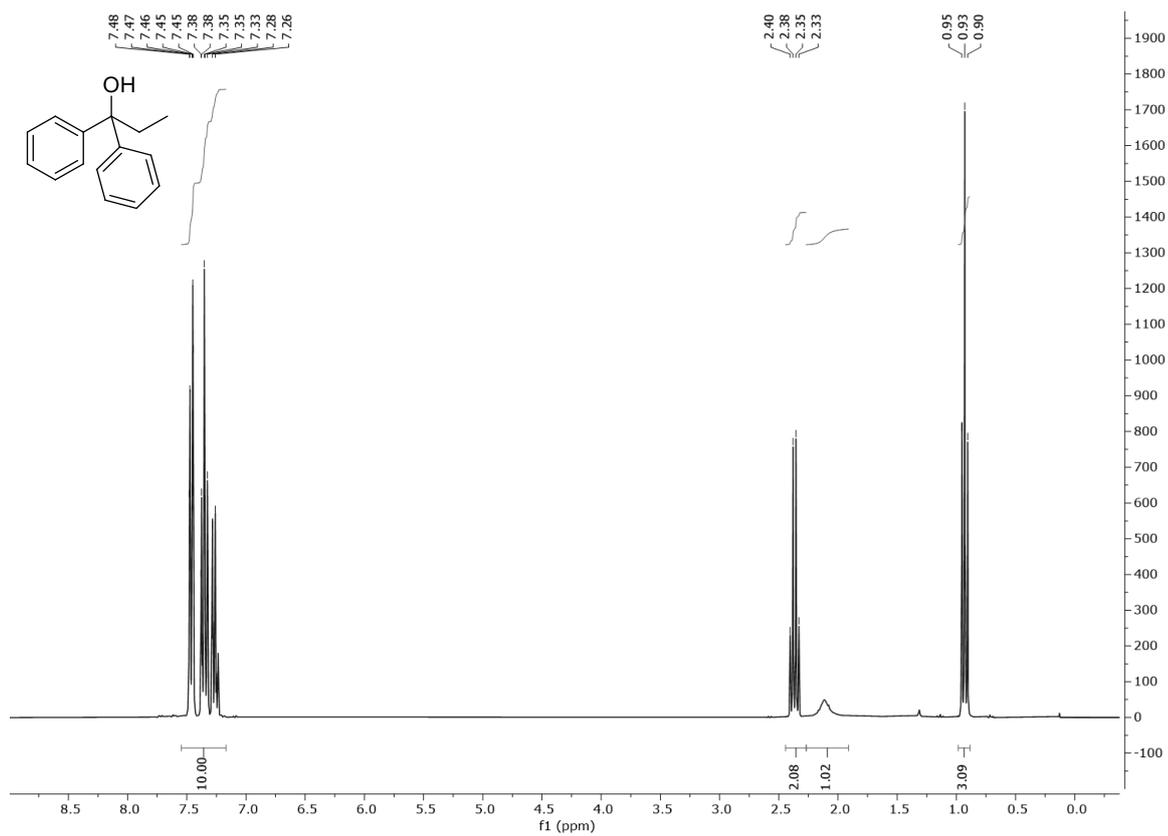
7. Anexos

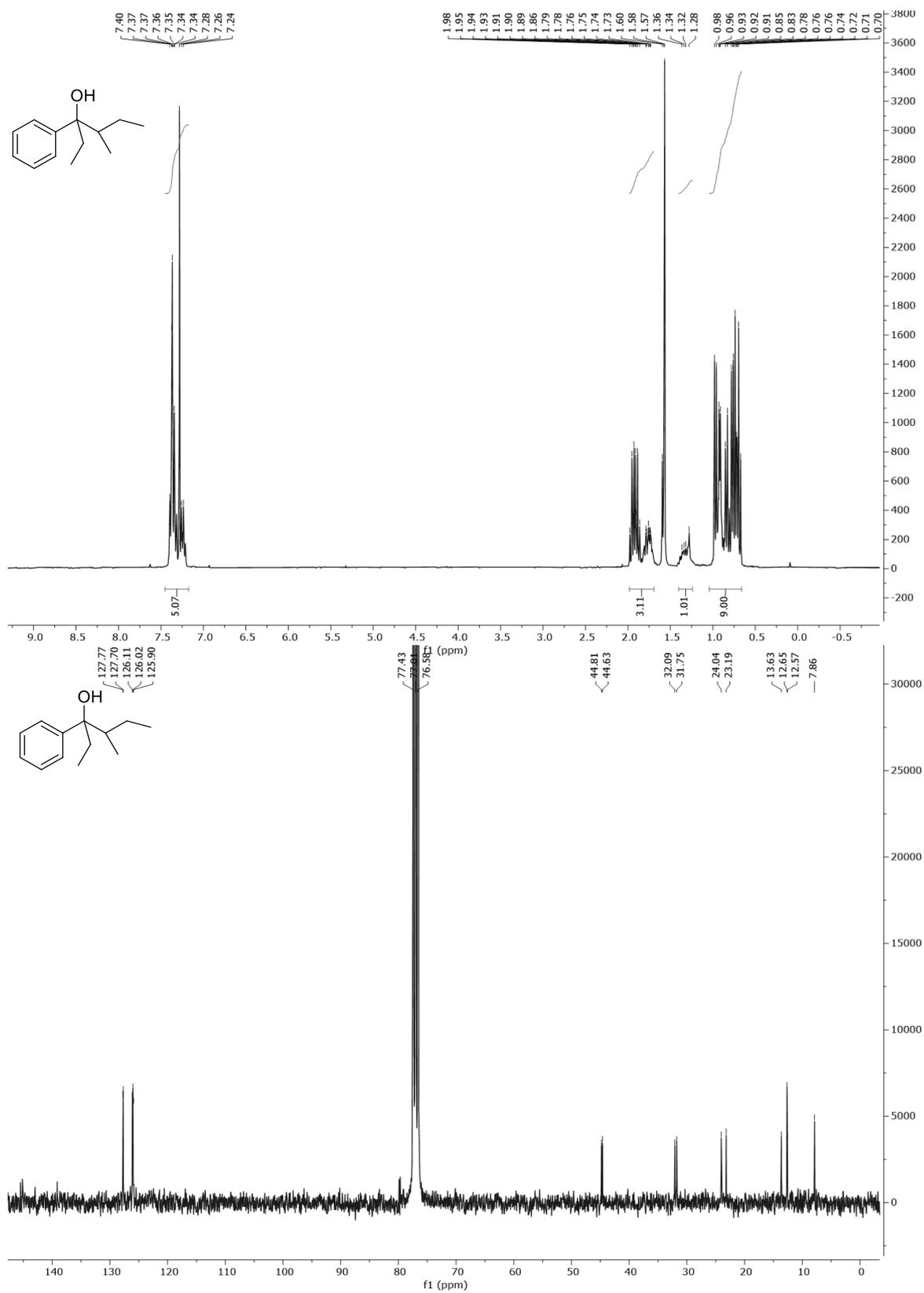
7.1 Anexo I: Espectros de RMN

Espectro de ^1H y ^{13}C -NMR de 3-fenil-heptan-3ol (6a)

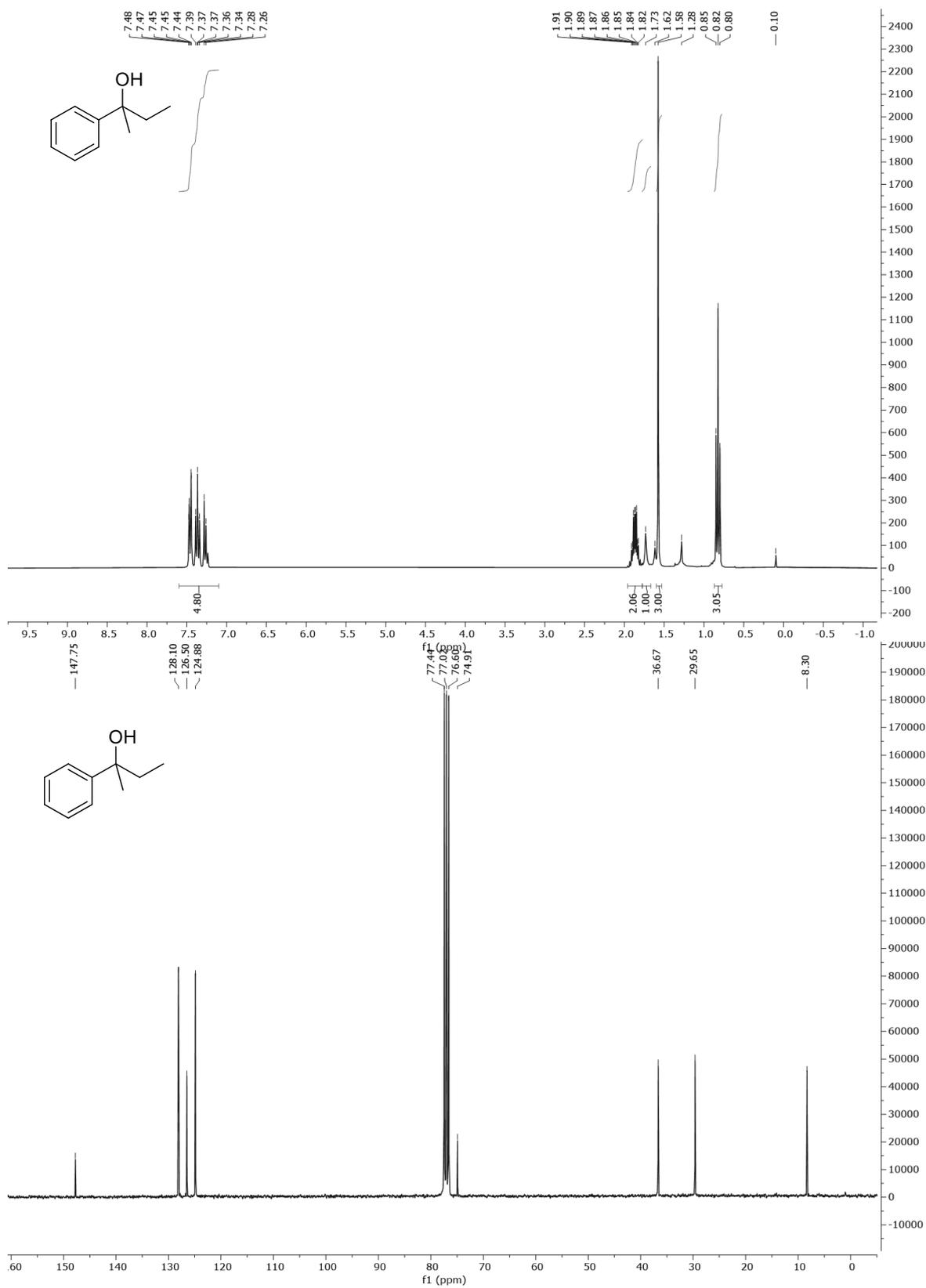


Espectro de ^1H y ^{13}C -NMR de 4-metil-3-fenilhexan-3-ol (6b)

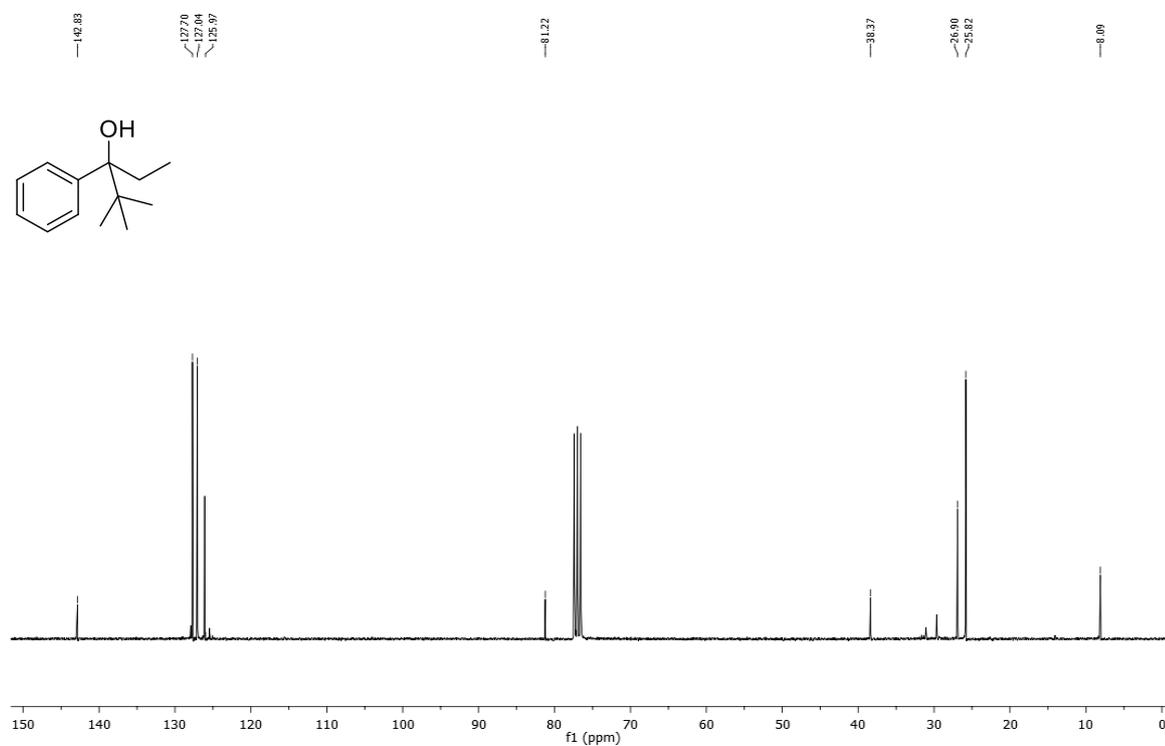
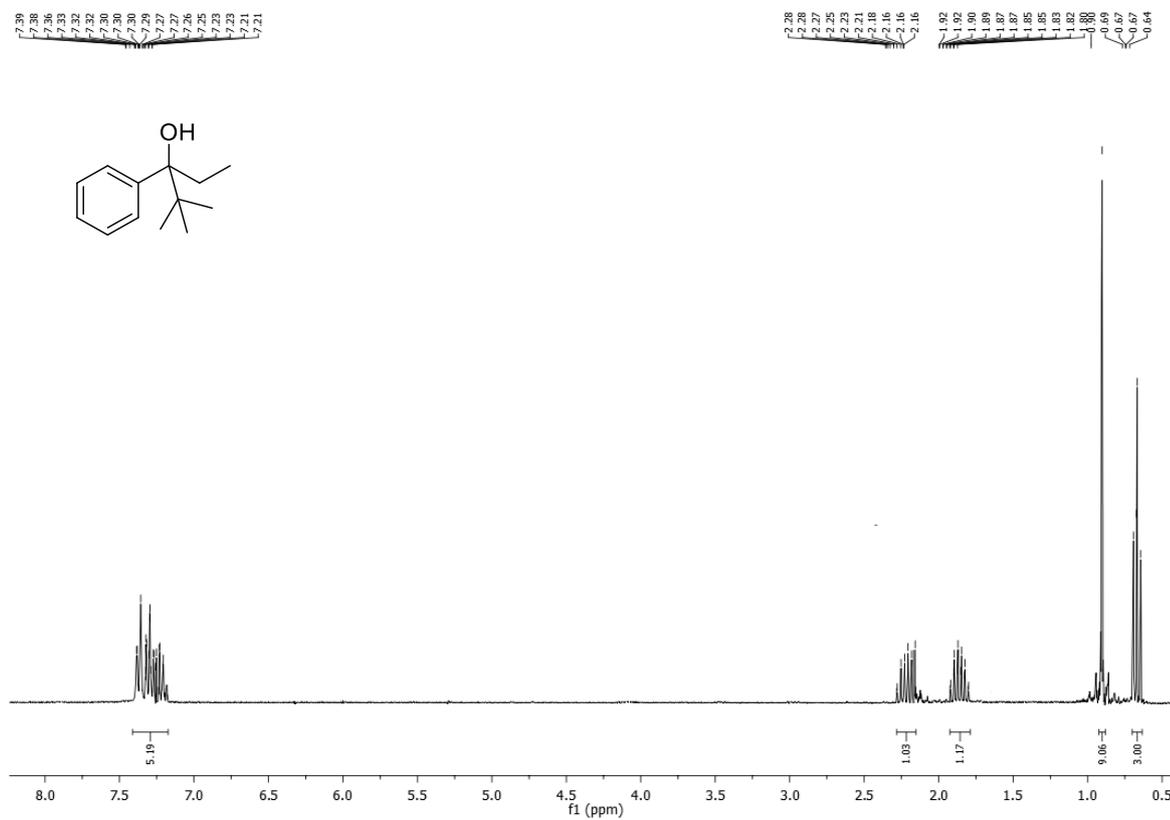


Espectro de ^1H y ^{13}C -NMR de 4-metil-3-fenilhexan-3-ol (6d)

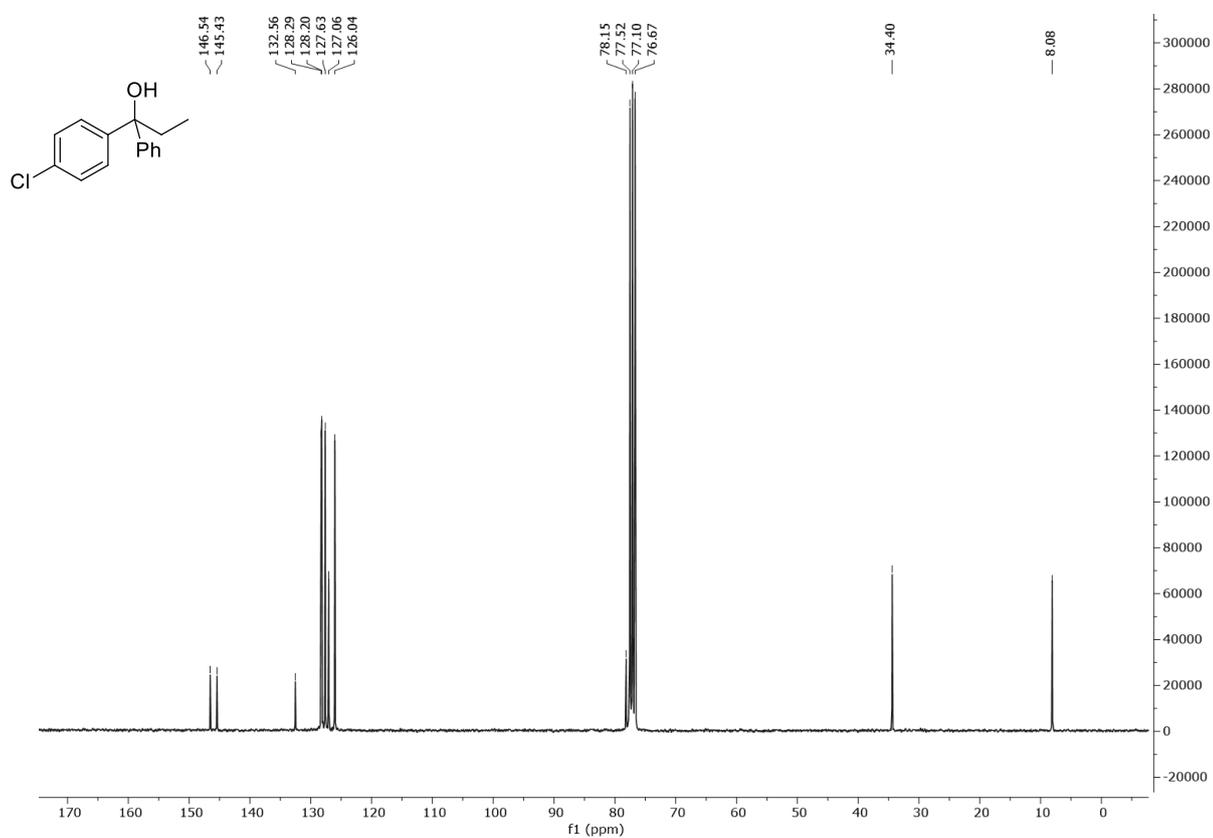
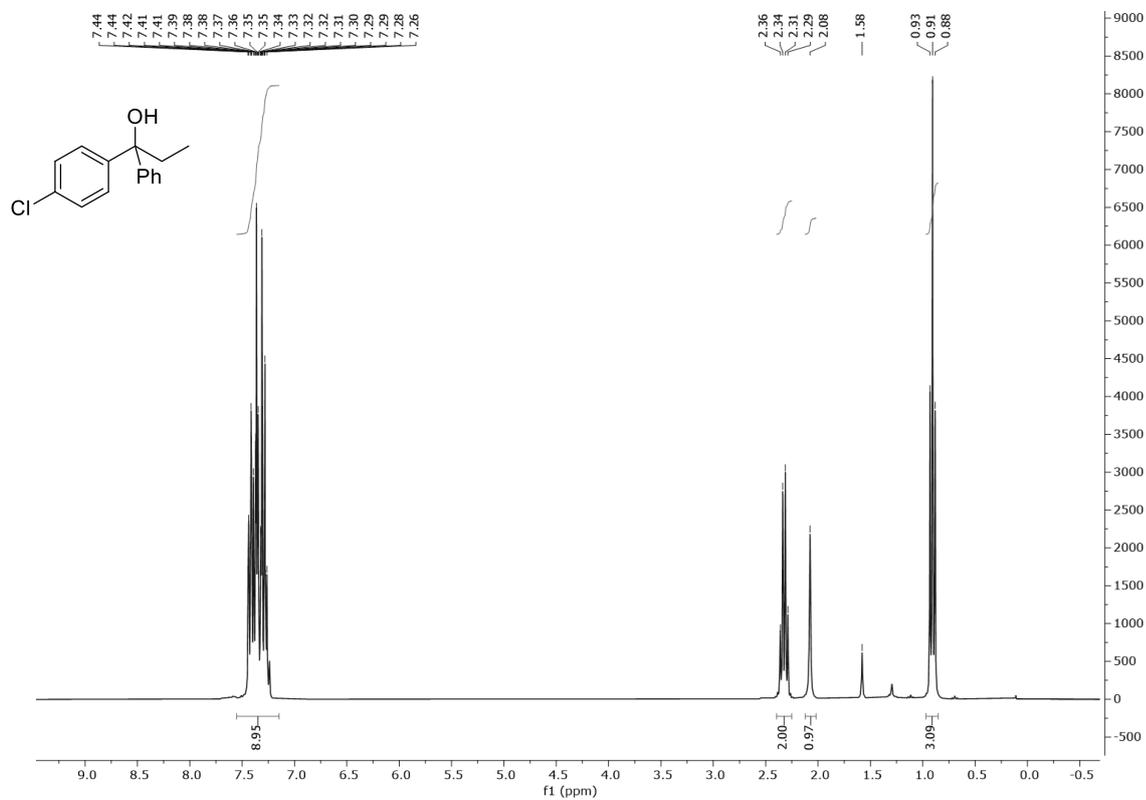
Espectro de ^1H y ^{13}C -NMR de 2-fenilbutan-2-ol (6e)



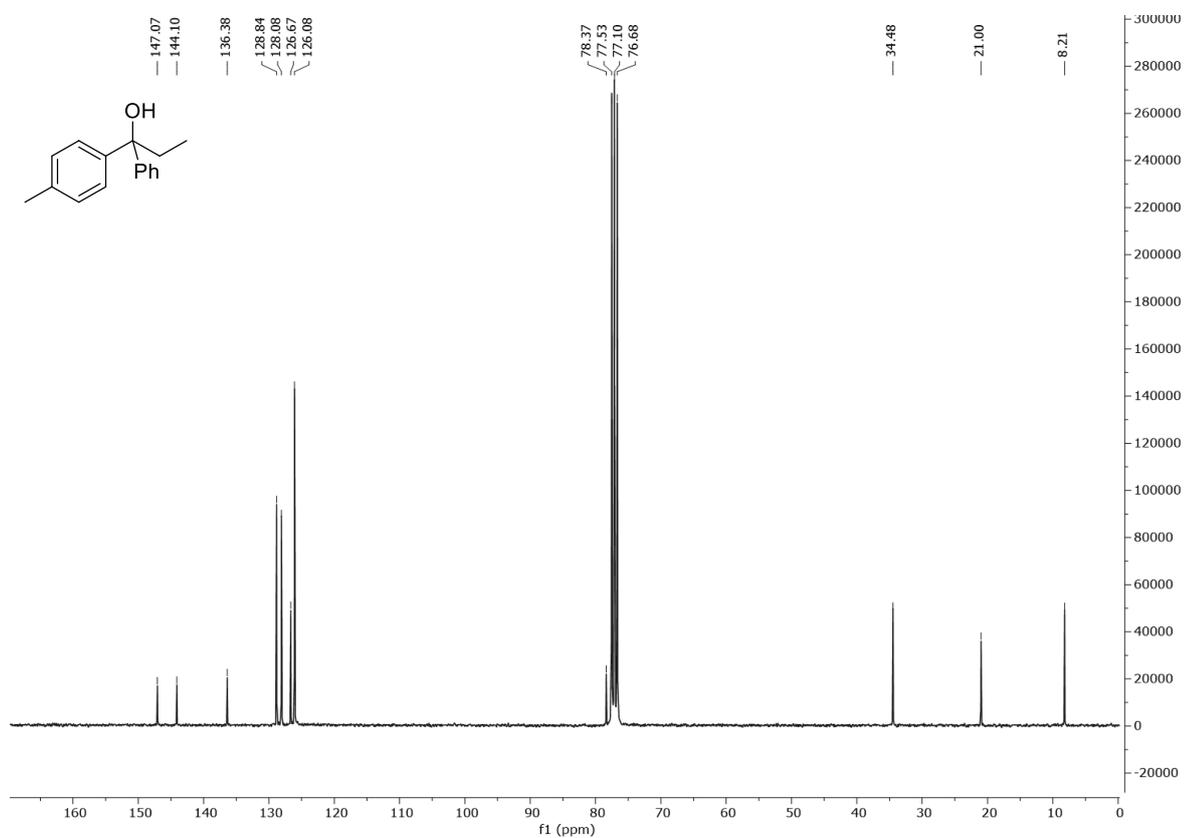
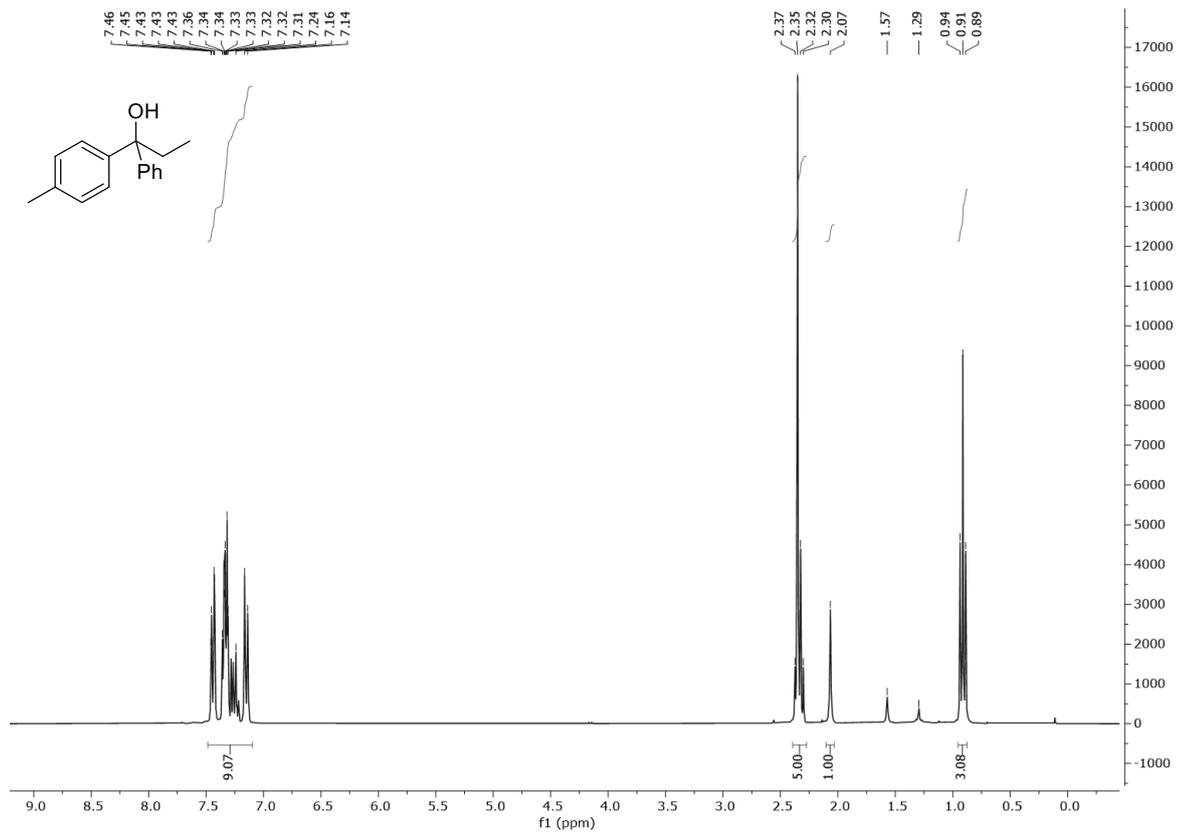
Espectro de ^1H y ^{13}C -NMR de 2,2-dimetil-3-fenilpentan-3-ol (6f)

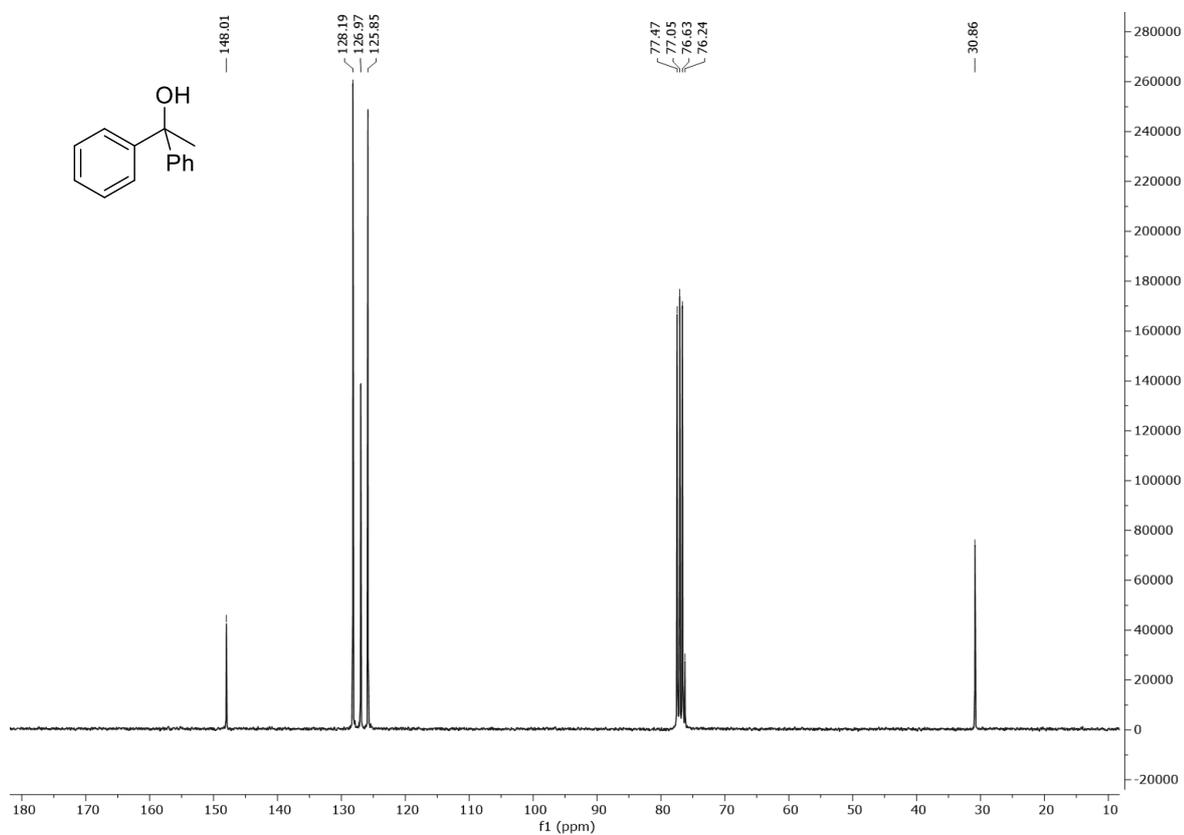
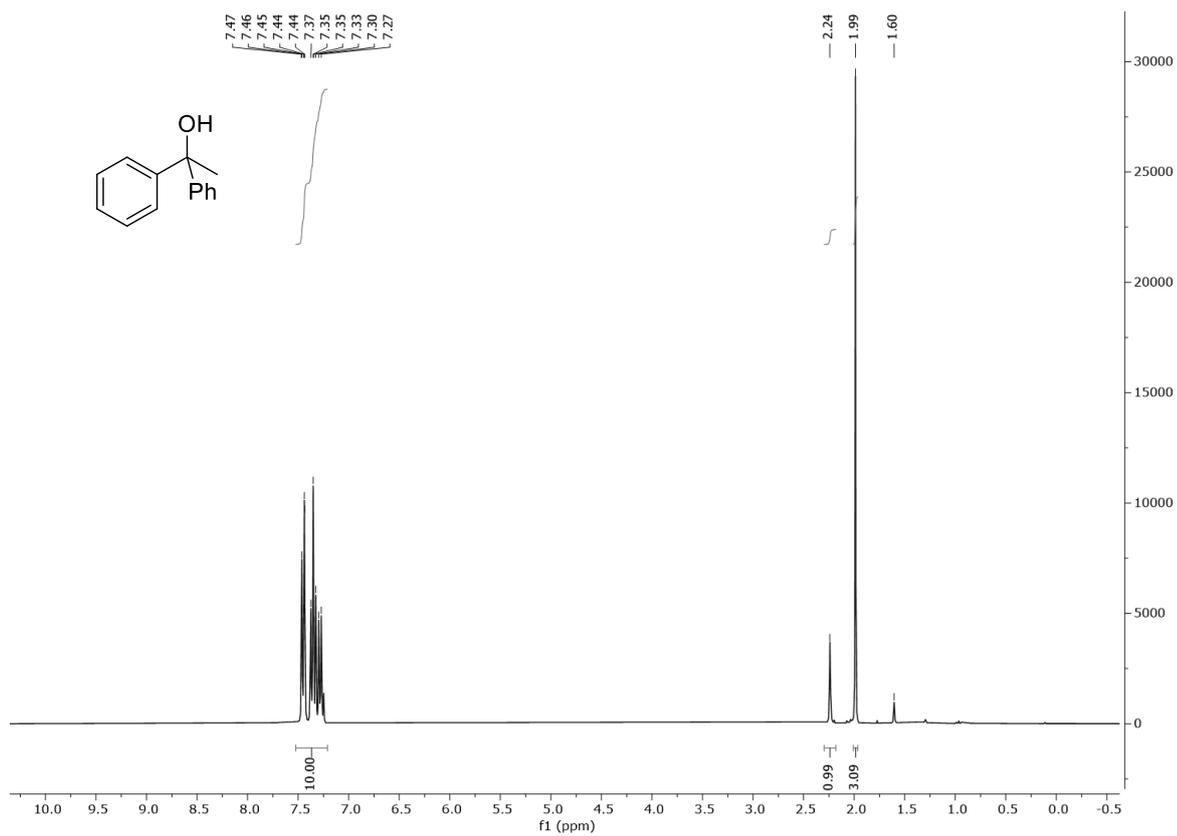


Espectro de ^1H y ^{13}C -NMR de 1-(4-clorofenil)-1-fenilpropan-1-ol (6g)

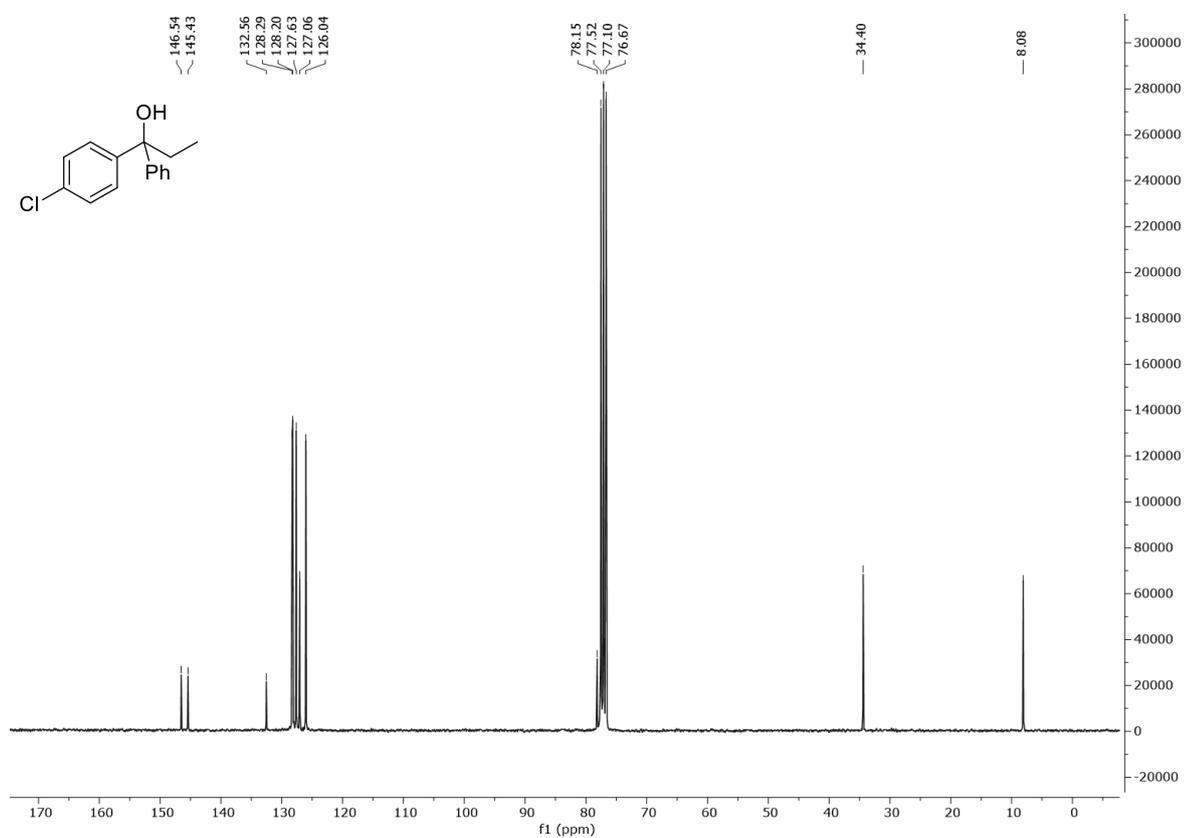
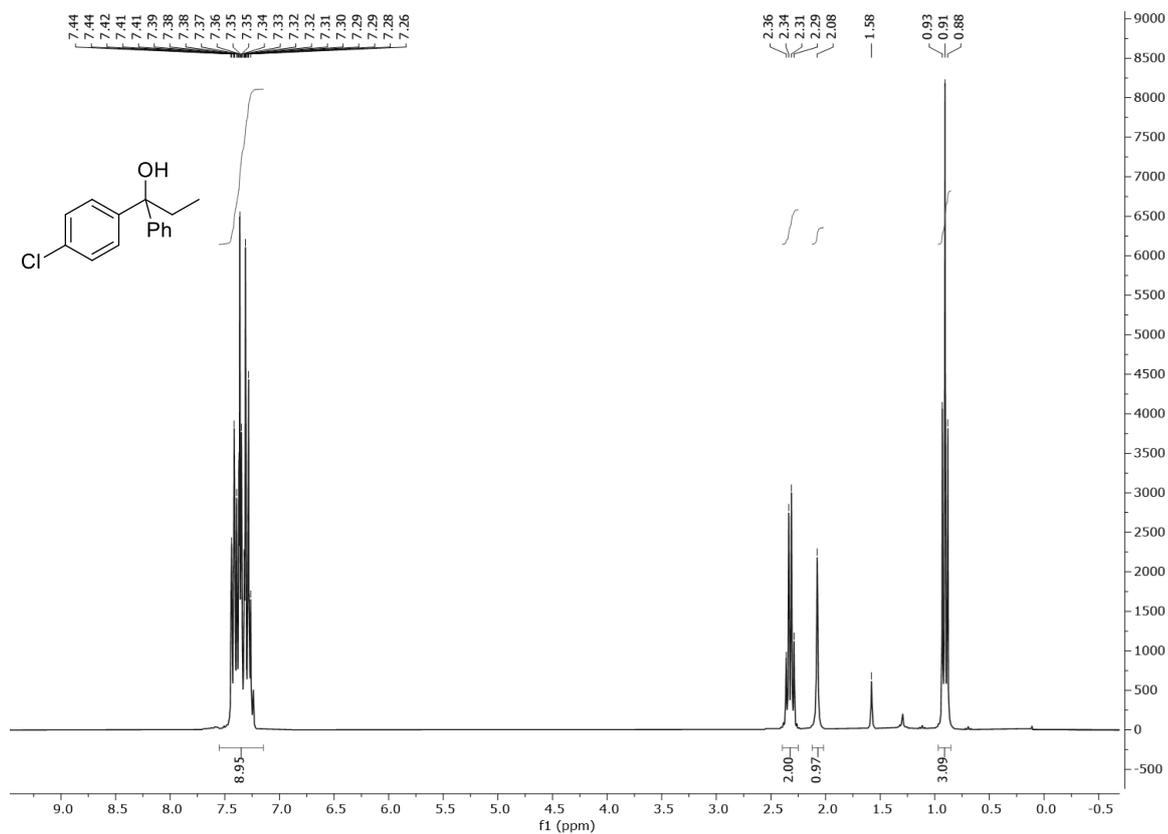


Espectro de ^1H y ^{13}C -NMR de 1-fenil-1-(*p*-tolil)propan-1-ol (6h)



Espectro de ^1H y ^{13}C -NMR de 1,1-difeniletan-1-ol (6i)

Espectro de ^1H y ^{13}C -NMR de 1-(clorofenil)-1fenilpropan-1-ol (6j)



Espectro de ^1H y ^{13}C -NMR de 1-(clorofenil)-1fenilpropan-1-ol (6k)

