

DESARROLLO DE UN METODO VERDE PARA LA OXIDACION DE ALCOHOLES UTILIZANDO ALCOHOL BENCILICO COMO MODELO.

Karen Villalobos¹, Luis Castillo Gutiérrez¹, Víctor H. Camacho¹, Jean Sanabria-Chinchilla^{1‡} y Leonardo X. Alvarez^{1*}

¹Escuela de Química, Universidad de Costa Rica, 11501-2060, San José, Costa Rica.

[‡]Centro de Investigación en Electroquímica y Energía Química, Universidad de Costa Rica, 11501-2060, San José, Costa Rica

Recibido diciembre 2017 - Aceptado mayo 2018

Abstract

The oxidation of alcohols is an important reaction in the synthesis of aldehydes and ketones, two important raw materials in the chemical industry. The classic methods to perform this transformation have the disadvantage of using oxidizers in stoichiometrical amounts or higher, generating a lot of waste. Though several research groups have developed better methodologies, this problem remains unsolved. In this work we have developed a method for the oxidation of alcohols using a catalytic system based on $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 and using benzyl alcohol as the oxidation probe. The reaction conditions were optimized and it was found that using 0.5 mol % of the catalyst in acetonitrile for 24 hours at 40 °C gives acceptable isolated yields with a selectivity of 73% in favor of the aldehyde. It was also found that the selectivity of the reaction can be changed in favor of the carboxylic acid when acetone is used as the solvent.

Resumen

La oxidación de alcoholes es una reacción importante en la preparación de aldehídos y cetonas, los cuales son intermediarios en la síntesis de materias primas potenciales en la industria química. Los métodos clásicos para realizar estas transformaciones tienen la desventaja de utilizar oxidantes en cantidades estequiométricas o en exceso, lo cual genera desechos que pueden llegar a ser tóxicos. A pesar que diversos grupos de investigación han reportado metodologías más benignas, el problema aún continúa sin ser resuelto completamente. En este trabajo se desarrolló un método de oxidación de alcoholes, utilizando un sistema catalítico a base de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, H_2O_2 y utilizando alcohol bencílico como sustrato modelo. Se optimizaron las condiciones de reacción y se encontró que utilizando 0,5% molar de catalizador en acetonitrilo por 24 horas a 40 °C se obtienen rendimientos aceptables de producto aislado y una selectividad del 73% a favor del aldehído. También se encontró que la selectividad de la reacción puede cambiarse a favor del ácido carboxílico si se utiliza acetona como disolvente.

Key words: Hydrogen Peroxide, Schiff Bases, Copper, Homogeneous Catalysis, Benzyl alcohol.

Palabras Clave: Peróxido de Hidrógeno, Bases de Schiff, Cobre, Catálisis Homogénea, Alcohol Bencílico.

I. INTRODUCCIÓN

La oxidación de alcoholes a sus respectivos aldehídos o cetonas representa una de las transformaciones más empleadas en la síntesis orgánica (Hudlicky, 1990; Tojo, 2006). Los procesos tradicionales utilizados involucran el uso de compuestos de azufre (Pfitzner, 1963), yodo hipervalente (Dess & Martin, 1983), manganeso (Fournier, 1907) y cromo (Collins, 1968; Bowden, 1946; Corey, 1975) en cantidades estequiométricas o superiores, un hecho que resulta en la generación de una gran cantidad de desechos. Este detalle hace que estos procesos no sean del todo prácticos desde el punto de vista de la sostenibilidad. Por esta razón el desarrollo de alternativas de oxidación que permitan eliminar este problema ha sido el motivo de muchos trabajos de investigación en los últimos años. Por ejemplo, se ha reportado el uso de diversos catalizadores a base de sales de paladio (Blackburn, 1977; Peterson, 1998; Nishimura, 1998), el uso de nanopartículas de oro (Moreno, 2013), catalizadores de hierro en presencia de generadores de radicales libres (Martín, 2002; Wang, 2005; Miao, 2011), compuestos de vanadio en presencia de

* Autor para correspondencia: leonardo.alvarezgalan@ucr.ac.cr

líquidos iónicos (Jiang, 2007) y sistemas catalíticos a base de compuestos de cobre (Das, 2015), encontrándose estos últimos entre los sistemas más utilizados.

Esta preferencia por el uso de compuestos de Cu podría atribuirse no solo a la fácil oxidación del Cu(I) al Cu(II) y a su abundancia natural, sino también a la capacidad que tiene este metal para adoptar diferentes geometrías y ubicarse a nivel molecular en los sitios activos de ciertas enzimas como la galactosa oxidasa (Ito, 1991) y la lacasa (Solomon, 1992). Estas características le confieren diferentes propiedades químicas y actividades catalíticas singulares (Wendlandt, 2011; Ahmad, 2012). Adicionalmente al ser el cobre uno de los metales más importantes y abundantes en la corteza terrestre, desde el punto de vista industrial, el uso de catalizadores simples y con bajo costo que puedan utilizarse con oxidantes como el oxígeno molecular o el peróxido de hidrógeno representa uno de los mayores atractivos para los procesos de oxidación a gran escala.

A pesar de que esta temática no es nueva, sigue siendo el objeto de trabajos en la actualidad (Soroceanu, 2013; Koch, 2014; Nasani, 2014; Sarma, 2015; Liu, 2015; Gao, 2015; Xu, 2015) pues todavía quedan problemas sin resolver. Por esta razón, hemos desarrollado un sistema catalítico que utiliza una base de Schiff de fácil preparación, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y H_2O_2 como oxidante. Este agente oxidante tiene la ventaja de producir agua como subproducto y evita el tener que utilizar mezclas de O_2 gaseoso en medio orgánico, las cuales son potencialmente explosivas y que resultan poco atractivas desde el punto de vista industrial (Hattwig, 2004). La actividad catalítica del sistema fue evaluada mediante el uso de una reacción modelo (oxidación del alcohol bencílico) y la selectividad del sistema catalítico fue estudiada mediante la permutación de las condiciones de reacción.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales y Equipo

Los espectros infrarrojos fueron tomados en un espectrómetro marca Varian modelo 640-IR usando un film sobre celdas de NaCl o pastillas de KBr. Los espectros de ^1H -NMR y ^{13}C -NMR fueron medidos en un espectrómetro Bruker Avance III 400 usando CDCl_3 como disolvente. Los análisis UV-visible se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu V-1700 usando celdas de cuarzo y acetonitrilo como disolvente. Las determinaciones por cromatografía de gases se llevaron a cabo utilizando un cromatógrafo Shimadzu GC-8A, provisto de una columna Supelco carbowax 10 (30 m x 0.25 mm id, 0.25 μm) y de un detector FID. Se trabajó a una presión de 65 kPa y el puerto de inyección y el detector se mantuvieron a 200 °C. El programa de temperatura utilizado es: 80 °C (5 min.), 25 °C/min, 180 °C (1 min). La espectrometría de masas fue realizada en un equipo Shimadzu, equipado con una columna RTx-Wax (30 m x 0.25 mm id, 0.25 μm) y con un detector GCMS-QP2010SE. Se trabajó a una presión de 133 kPa y con el inyector a 250 °C. El programa de temperatura utilizado fue: 100 °C (10 min), 10 °C/min, 200 °C (10 min.) y el detector se encendió a los 3 minutos.

El análisis voltamperométrico se llevó a cabo en las instalaciones del Centro de Investigación en Electroquímica y Energía Química (CELEQ) de la Universidad de Costa Rica utilizando un Potenciostato modelo AUTOLAB marca Metrohm PGSTA128N. Se utilizó un electrodo de carbón vítreo como electrodo de trabajo, un electrodo de referencia de Ag/AgCl ($[\text{Cl}^-] = 2,0 \text{ mol/L}$ en Etanol para un $E^\circ = +0,157 \text{ V vs NHE}$), un electrodo auxiliar de Pt y una disolución de TBACl 0,1 mol/L en acetonitrilo como electrolito soporte. Se exploraron los potenciales de -1,300 V a +1,000 V a una velocidad de 100 mVs^{-1} y la concentración de trabajo fue de 0,94 mM. Todas las disoluciones medidas fueron burbujeadas por 10 min con Ar de ultra alta pureza (UHP). Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Melt-Temp y no se encuentran corregidos. El $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, el $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, el CuCl_2 , el $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, el (\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano, el $[\text{BuMIM}]\text{PF}_6$ y el piconaldehído fueron obtenidos de Sigma-Aldrich (calidad A.C.S.) y solamente este último fue destilado antes de ser utilizado. El alcohol bencílico, el benzaldehído y la ciclohexanona fueron obtenidos de la casa Merck (E. Merck, Alemania) y

fueron destilados fraccionadamente previa su utilización. El alcohol etílico al 95% fue obtenido de la Fábrica Nacional de Licores (FANAL), fue secado sobre Mg metálico y destilado antes de ser utilizado. El acetonitrilo (Nanograde) fue obtenido de la casa Mallinckrodt-Baker y el agua oxigenada al 30% de la casa Fisher Chemical ambos fueron utilizados tal y como se recibieron. Todos los experimentos de oxidación fueron realizados 6 veces y se reporta el promedio de los mismos.

Preparación de la base de Schiff: En un balón seco de 50 mL provisto de una pastilla de agitación magnética y un septum de hule se disolvió bajo una atmósfera de nitrógeno el (\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (1,72 g, 15,0 mmoles) en 20 mL de etanol recién destilado. Seguidamente se adicionó gota a gota el picolinaldehído (3,0 mL, 30,1 mmol) mediante una jeringa de vidrio. Una vez finalizada la adición se procedió a calentar a reflujo por 1 hora. Posteriormente la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente fue evaporado utilizando un evaporador rotatorio. El producto fue obtenido en forma de un sólido color crema (4,22 g) con un rendimiento de 96% y con la pureza necesaria para ser utilizado en las reacciones de oxidación catalítica. Punto de fusión 139,8-140,2 °C (reportado 140-141 °C) (Cristau, 2004). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (dq, 2H, $J = 4,8; 0,8; 0,8; 0,8$ Hz), 8,28 (s, 2H), 7,85 (dt, 2H, $J = 8,0; 1,2; 0,8$ Hz), 7,60 (td, 2H, $J = 1,8; 1,6; 2,0; 7,6; 7,8$ Hz), 7,17 (dq, $J = 5,0; 1,6; 1,2; 1,2$ Hz), 3,47-3,54 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 6H), 1,43-1,53 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 24,4; 32,8; 73,6; 121,4; 124,5; 136,5; 149,3; 154,6; 161,5. IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2926,6; 2856,3; 1644,1; 1586,8; 1467,7.

Procedimiento modelo de la reacción de oxidación: En un vial seco de 4 dracmas (~15 mL) provisto de una pastilla de agitación magnética, un septum de hule y bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió el ligando (5% molar, 141,0 mg, 0,48 mmoles) y el acetato de cobre monohidratado (5% molar, 96,0 mg) en 5 mL de acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo nitrógeno por 30 min. Posteriormente el sistema se enfrió en un baño de hielo y se adicionó el H_2O_2 30% (3 mL) lentamente mediante la ayuda de una jeringa plástica. Una vez finalizada la adición, la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente por diez minutos. Finalmente, el alcohol bencílico (1,00 mL, 9,6 mmoles) se adicionó bajo atmósfera inerte a través de una microjeringa de vidrio. La mezcla resultante se agitó a la temperatura deseada por 24 horas. Una vez concluidas las 24 horas de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y con agua destilada (15 mL). Posteriormente se adicionó NaHCO_3 hasta un pH superior a 7, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida hasta peso constante para luego ser analizada por GC utilizando ciclohexanona como estándar interno. Seguidamente, la fase acuosa se acidificó con HCl 2N hasta un pH cercano a 4 y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Se secó este extracto con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente hasta peso constante. El sólido obtenido fue cuantificado y analizado por IR y punto de fusión.

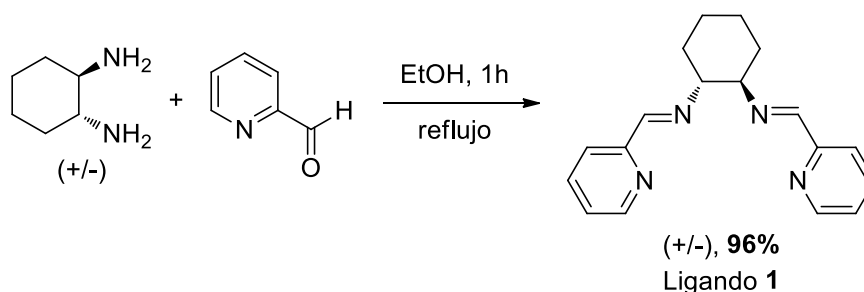
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Preparación y caracterización del catalizador

La mayoría de los sistemas catalíticos que han reportado una buena actividad en la oxidación del alcohol bencílico tienen como característica el utilizar un sistema de ligandos como la 1,10-fenantrolina (Brackman, 1966; Korpi, 2005), la bipyridina (Liu, 1993; Hoover, 2011) o bases de Schiff (Soroceanu, 2013; Sarma, 2015) en relaciones molares que le permiten al cobre estar rodeado de cuatro átomos de nitrógeno. Esto con el fin de convertirlo en una especie estable y rica en electrones tal y como se encuentra en el sitio activo de la galactosa oxidasa y de la lacasa (Ito, 1991; Solomon, 1992). Por esta razón decidimos preparar la base de Schiff formada por la reacción

entre el *trans*-1,2-diaminociclohexano y el picolinaldehído. Este compuesto tiene la posibilidad de actuar como un ligando y al poseer 4 átomos de nitrógeno, le puede conferir al átomo de cobre el ambiente electrónico necesario para convertirlo en un buen catalizador en las reacciones de oxidación de alcoholes bencílicos (Esquema I).

Esquema I



Una vez obtenido el compuesto tetra-nitrogenado, se procedió a probar su capacidad como ligando para el ión cobre en acetonitrilo, disolvente que además de ser un ligando lábil para este centro metálico, también es resistente a condiciones oxidantes (Lashanizadegan, 2012). Se probaron el $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, CuCl_2 , CuI , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, y el $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ como posibles fuentes de cobre, sin embargo, solamente las últimas dos no presentaron problemas de solubilidad y permitieron la formación de complejos dando origen a disoluciones coloreadas.

La formación del complejo con el acetato de cobre(II) se logró evidenciar mediante un análisis por UV-visible. El espectro UV del ligando muestra dos máximos de absorción a 235 nm y a 271 nm (Figura 1a). El $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ presenta un máximo de absorción a 679 nm (Figura 1b, línea roja) y la mezcla de estos dos compuestos genera un cambio notorio en el espectro UV-visible puesto que se observan máximos de absorción a 656 nm y 470 nm (Figura 1b, línea azul). Estas bandas observadas concuerdan con los reportados por Lashanizadegan quien observó que el espectro de absorción ultravioleta de este complejo presenta máximos de absorción a 469 nm y a 683 nm, bandas típicas de una transición *d-d* en un ambiente coordinado de 4 átomos de nitrógeno alrededor del $\text{Cu}(\text{II})$ (Lashanizadegan, 2012). Por lo tanto se infiere la formación de un complejo de $\text{Cu}(\text{II})$ y no simplemente una mezcla de reactivos.

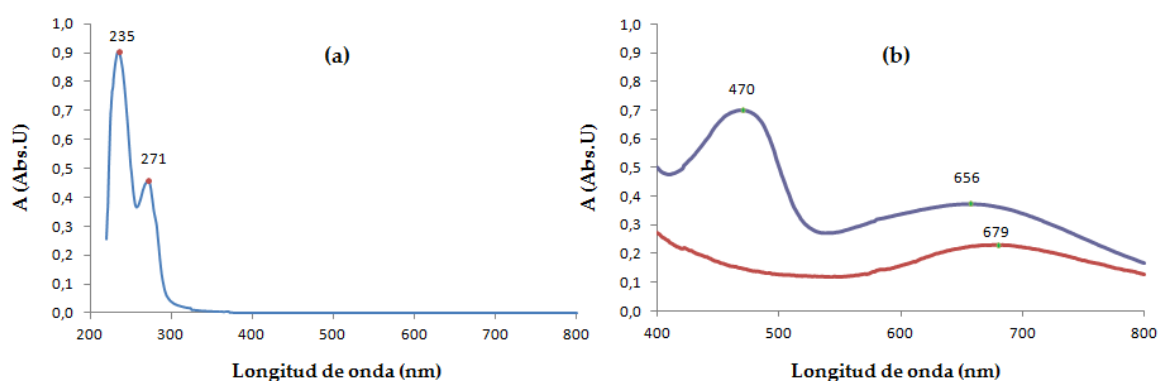


Figura 1. Espectro UV-visible de (a) Base de Schiff tetranitrogenada utilizada como ligando. (b) Línea Roja: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Línea azul: $\text{Cu}(\text{OAc})_2 + \text{Ligando}$.

La respuesta electroquímica de los precursores [$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y base de Schiff] y del complejo fueron estudiados por voltamperometría cíclica (Figura 2). El voltamperograma de la base de Schiff (Figura 2a, curva gris) muestra dos ondas de reducción a -0.77 V y -0.85 V ; la primera

puede atribuirse a la reducción irreversible de la función imino (Ghames, 2006; Shaju, 2014), mientras que la segunda no estaría relacionada con la base de Schiff ya que está presente en la voltametría de sólo el electrolito soporte (línea discontinua, Figura 2b). Por su parte, el $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Figura 2a, curva negra) presenta un sistema cuasi-reversible con una onda anódica a +0,44 V y su contraparte catódica a +0,32 V ($\Delta E_p = 120$ mV) que corresponde a la transferencia de un electrón entre las especies $\text{Cu}(\text{II})$ y $\text{Cu}(\text{III})$ como ha sido sugerido para otras bases de Schiff (Ghames, 2006). El inserto en Figura 2a presenta la ampliación en la región de potenciales donde ocurre este proceso. La voltametría cíclica del complejo formado entre el ligando y el acetato de cobre (II) (Figura 2b) muestra este mismo sistema cuasi-reversible con una onda anódica a +0,48 V (pico **C**) y su contraparte catódica a +0,34 V (pico **D**). El cambio observado en el valor del potencial de oxidación del sistema $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{III})$ (de +0.44 V a +0.48 V) es resultado de la interacción de los átomos de nitrógeno en el ligando con el centro metálico y muestran como el ligando convierte al átomo de cobre en un núcleo rico en electrones potenciando el uso de este sistema como un agente oxidante (Figiel, 2008; Ahmad *et al.*, 2012). Al extender el límite de potencial negativo a -1,60 V se observan dos ondas catódicas irreversibles a -1,33 V (**G**) y -1,51 V (**H**) las cuales corresponden a la reducción del centro metálico a $\text{Cu}(0)$ y la reducción de la base de Schiff liberada durante el proceso anterior respectivamente (Samide, 1998). Al invertir el barrido de potencial en la dirección anódica, se observa una señal a -0,39 V (onda **B**) cuya intensidad de corriente depende del tiempo que el potencial permanezca a valores más negativos a -1,51 V. Esta observación indica que **B** corresponde a la oxidación de $\text{Cu}(0)$ a $\text{Cu}(\text{II})$. Las ondas irreversibles catódicas centradas a -0,03 V (**E**) y -0,25 V (**F**) están presentes únicamente cuando el límite de potencial anódico se extiende para abarcar la onda **C**, por lo que pareciera que están relacionadas con las especies generadas a este potencial.

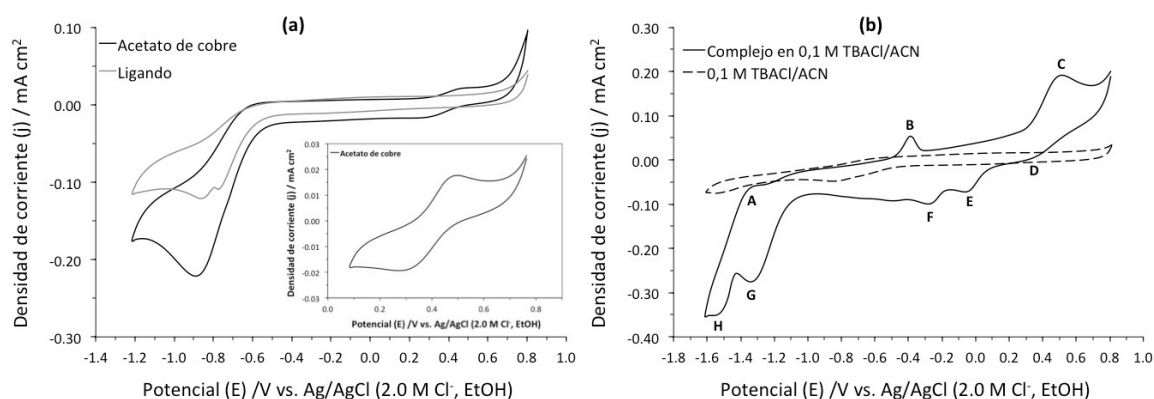
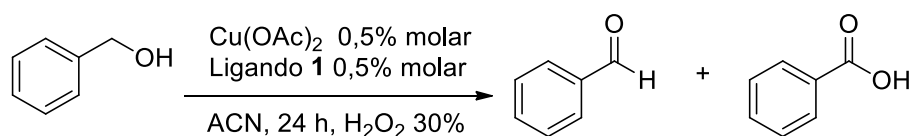


Figura 2. Voltamperometrías cíclicas de (a) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (línea oscura) y base de Schiff (línea clara) y (b) complejo (línea oscura), en disoluciones de acetonitrilo (0,1 M TBACl). Inserto en (a) corresponde a la voltamperometría cíclica del $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ entre 0,00 V y 0,80 V. $v = 100$ mV s^{-1} , $A_{\text{geométrica}} = 0,031$ cm^2 .

Reacciones preliminares

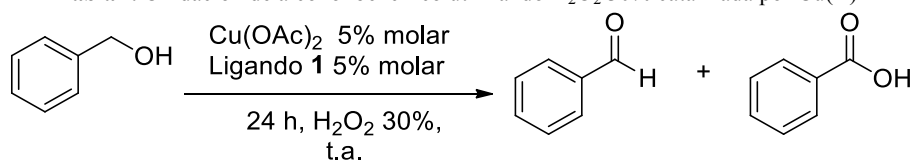
Una vez evidenciada la formación del complejo y las propiedades de oxidación-reducción del mismo fueron comprobadas, se procedió a estudiar la capacidad catalítica de este sistema en la oxidación de alcohol bencílico como sustrato modelo utilizando agua oxigenada como agente oxidante (Esquema II). Cada reacción fue realizada 6 veces y se reporta el promedio de los resultados.

Esquema II



El primer experimento fue realizado utilizando 5,0% molar de catalizador a temperatura ambiente y con el sistema abierto a la atmósfera durante 24 horas. Al final de este tiempo, el crudo de reacción fue tratado (extracción ácido/base) para separar los productos de carácter ácido de los productos de carácter neutro. Luego se determinó la composición de ambas fracciones. El espectro infrarrojo de la fracción neutra presentó una banda a $1704,3 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente al estiramiento del enlace C=O de un aldehído aromático y bandas a $2874,0$ y $2931,9 \text{ cm}^{-1}$ atribuibles al estiramiento del enlace C-H del grupo formilo en la función aldehído. Además se observó una banda a $3336,0 \text{ cm}^{-1}$ ocasionada por el estiramiento del enlace O-H del grupo hidroxilo en el alcohol bencílico. Esto nos evidencia que el alcohol no había sido consumido por completo. La composición de esta mezcla de alcohol y aldehído fue determinada por cromatografía de gases utilizando ciclohexanona como estándar interno (Tabla I, línea 1). Por otro lado, el tratamiento de la fracción ácida generó un sólido cuyo espectro infrarrojo presentaba bandas a $3071,3$ y a $1687,5 \text{ cm}^{-1}$ correspondientes al estiramiento del enlace O-H y al estiramiento del enlace C=O, presentes en el grupo carboxilato del ácido benzoico. Estos resultados muestran que a pesar de que luego de 24 horas de reacción la conversión del sustrato modelo no es completa, bajo estas condiciones, el complejo formado por el Cu(OAc)_2 y el ligando favorece la oxidación de alcohol bencílico utilizando agua oxigenada como oxidante. Un resultado similar fue obtenido cuando la reacción es llevada a cabo utilizando Cu(OTf)_2 como fuente del centro metálico (Tabla I, línea 2). Al comparar estos dos resultados, se puede observar que el Cu(OTf)_2 es menos selectivo en la producción del aldehído y que el Cu(OAc)_2 es más activo puesto que con este precursor, el catalizador es capaz de realizar un mayor número de ciclos catalíticos; además, el precio del acetato de cobre(II) es menor. Por estas razones se decidió seguir desarrollando el sistema de oxidación utilizando este compuesto.

Tabla I. Oxidación de alcohol bencílico utilizando H_2O_2 30% catalizada por Cu(II)



No.	disolvente	Selectividad aldehído (%)	Rend. Total (%)	*Rend. BRMP (%)	TON [^]
1	acetonitrilo	52,3	32,1	>99	10
2**	acetonitrilo	40,7	23,4	72,4	7
3***	acetonitrilo	20,8	10,4	43,5	4
4	-	54,6	33,7	61,7	10
5	agua	25,3	18,2	52,2	6
6	acetona	1,9	93,4	93,8	37
7	[BuMIM]PF ₆	>99	8,3	13,3	2

*Rend. BRMP: Rendimiento basado en la recuperación del material de partida.

** Utilizando Cu(OTf)_2 en lugar de Cu(OAc)_2 .

*** Reacción realizada en presencia de Cu(OAc)_2 y en ausencia de Ligando.

[^]TON: Número de ciclos catalíticos.

Posteriormente se realizaron una serie de experimentos que permitieron encontrar las condiciones de reacción necesarias para mejorar la selectividad y el rendimiento de la reacción. Inicialmente se verificó si el agua oxigenada en ausencia de catalizador era capaz de realizar la oxidación por sí misma. Se observó que luego de tratar al sustrato modelo por 24 horas a temperatura ambiente, el único producto generado era el aldehído, pero en cantidades muy pequeñas para ser cuantificadas. Luego se exploró la oxidación en presencia de acetato de cobre (II), sin ligando y bajo las mismas condiciones. En este caso al igual que en los experimentos iniciales la reacción tampoco fue completa, pero la selectividad de la reacción favoreció ligeramente al ácido carboxílico (Tabla I, línea 3). Estos resultados demuestran cómo a pesar de que la oxidación del sustrato se puede realizar en presencia únicamente del compuesto de cobre, se observa que la presencia del ligando aumenta la selectividad de la reacción a favor del aldehído.

Se procedió a probar si el disolvente utilizado presentaba algún efecto en el proceso y se realizaron reacciones sin disolvente, con agua, acetona y con [BuMIM]PF₆. Se observó que él no utilizar disolvente en la reacción no parece tener un efecto ni en la selectividad ni en el rendimiento (Tabla I, línea 4). Este fenómeno podría resultar muy atractivo desde el punto de vista industrial pues se lograría prescindir del uso de disolvente, lo cual se traduciría en una disminución directa en el costo del proceso, no obstante, bajo estas condiciones la reacción sigue siendo incompleta y el no usar disolvente alguno limitaría el proceso al uso de sustratos líquidos. Por otra parte, se observó que el uso de agua desfavorece la transformación (Tabla I, línea 5). Un efecto que podría ser atribuido a los problemas de solubilidad tanto del sustrato como del catalizador. Curiosamente el uso de acetona como disolvente no solo favorece la reacción, sino que invierte la selectividad del sistema catalítico favoreciendo mayoritariamente la formación del ácido carboxílico (Tabla I, línea 6) y generando la posibilidad de poder escoger la selectividad del proceso. Este resultado podría explicarse al considerar las propiedades que presenta la acetona para solvatar especies iónicas, solubilizar especies orgánicas e inorgánicas como el agua lo que permite que tanto el catalizador como el sustrato y el agente oxidante entren en contacto muy fácilmente (Smallwood, 1996). Finalmente, se observó que la selectividad de la reacción hacia la formación del aldehído se ve favorecida con el uso de un líquido iónico como el hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolonio o [BuMIM]PF₆ sin embargo la reacción parece ser muy lenta en este disolvente ya que los resultados obtenidos luego de 24 horas de reacción no son muy atractivos. Por esta razón se decidió seguir utilizando acetonitrilo con el fin de mejorar la selectividad de la reacción en la obtención del aldehído.

Estudio del efecto de la concentración de catalizador.

Se procedió a realizar una serie de reacciones en las cuales la concentración de catalizador fue disminuida paulatinamente. Estos experimentos mostraron que al disminuir la cantidad de agente catalítico de 5% molar a 3% molar (Tabla II, líneas 1 y 2), el rendimiento de la reacción aumentó ligeramente a expensas de la selectividad por el aldehído. Por su parte, al disminuir la concentración del catalizador 10 veces (Tabla II, línea 3), se observa que el rendimiento de la reacción y la selectividad no son significativamente diferentes; fenómeno que podría explicarse asumiendo una similitud en las velocidades de formación del aldehído y del ácido carboxílico. Estos resultados nos permitieron disminuir concentración del catalizador de 5% a 0,5% molar.

Efecto del oxígeno atmosférico y estudio de temperaturas

Con el fin de verificar que el ácido carboxílico formado proviene de la acción del catalizador sobre el producto y no de la acción del oxígeno atmosférico sobre el intermediario, se realizaron experimentos en los cuales se observó que cuando una muestra recién destilada de benzaldehído era sometida a las condiciones de oxidación empleadas, pero bajo una atmósfera de N₂, el ácido benzoico fue aislado con un rendimiento del 15,4%. Esto nos confirma que, bajo las condiciones de reacción empleadas, el benzaldehído además de ser un intermediario en la oxidación

del alcohol bencílico al ácido carboxílico, el sistema catalítico también es capaz de realizar esta transformación.

Tabla II. Oxidación de alcohol bencílico utilizando H₂O₂ 30% a diferentes concentraciones de catalizador.

No.	Catalizador (% molar)	Select. ald. (%)	Rend. Total (%)	*Rend. BRMP (%)	TON [^]
1	5,0	52,3	32,1	>99	10
2	3,0	45,8	38,4	>99	20
3	0,5	56,6	29,6	96,3	85

*Rend. BRMP: Rendimiento basado en la recuperación del material de partida.

[^]TON: Número de ciclos catalíticos.

Luego de esto se procedió a repetir la oxidación del alcohol bencílico utilizando las mismas condiciones (temperatura, disolvente, tiempo, concentración de catalizador), pero bajo una atmósfera de nitrógeno tratando de disminuir la cantidad de ácido carboxílico. Bajo estas condiciones se observó que la selectividad de la reacción con respecto al aldehído alcanzó un 66.8% a favor del producto esperado (Tabla III, línea 1).

Tabla III. Efecto de la temperatura de reacción en la oxidación del alcohol bencílico bajo una atmósfera de N₂.

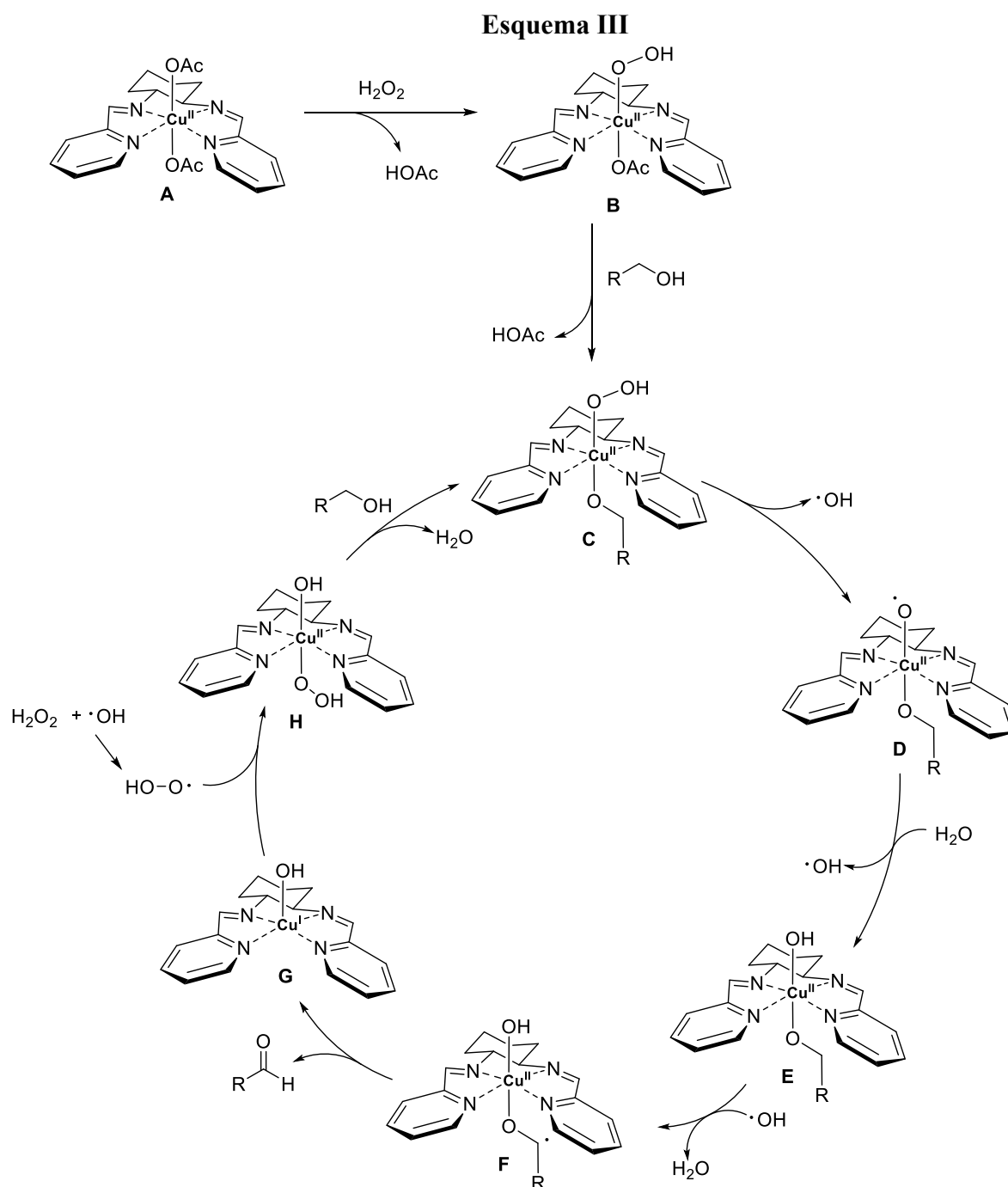
No.	T (°C)	Selectividad ald. (%)	Rend. Total (%)	TON
1	25	66,8	35,8	95
2	40	73,5	46,8	118
3	50	69,7	35,0	91
4	60	71,7	40,3	103

Finalmente se procedió a realizar el estudio del efecto de la temperatura en la selectividad de la reacción. Para esto se realizaron una serie de experimentos a diferentes temperaturas, pero bajo una atmósfera de nitrógeno (Tabla III). Se observó que a 40 °C se obtenía un máximo en la actividad catalítica del sistema, generando los mejores rendimientos, un 73.5% de selectividad a favor al aldehído y un pico en la actividad del catalizador el cual es capaz de realizar hasta 118 ciclos. Es importante mencionar que se observó que a temperaturas mayores de 60 °C ocurría una descomposición del peróxido de hidrogeno que causaba una pequeña explosión. Esto, a diferencia de lo reportado por en la literatura (Ahmad *et al.*, 2012), los cuales mencionaban que realizaron las reacciones a una temperatura de 100 °C. El fenómeno observado en nuestro caso nos imposibilitó el realizar las reacciones a temperaturas superiores a los 60 °C.

Mecanismo de la reacción

Varios estudios reportados en la literatura han sugerido que la oxidación de sustratos orgánicos usando peróxido de hidrogeno, procede mediante un mecanismo radicalario; en el cual se forman especies del tipo η¹-hidroperoxo que participan en reacciones de intercambio de ligandos y

en rupturas homolíticas del enlace O-O. Estas reacciones son las que dan origen a los intermediarios necesarios para que ocurra la oxidación (Liu, 1993). En nuestro caso, el mecanismo propuesto en el Esquema III involucra estos dos fenómenos y se observa que la reacción iniciaría cuando el complejo **A** sufre un intercambio de ligandos liberando una molécula de ácido acético luego de aceptar una molécula de H_2O_2 para formar el intermediario **B**. Esta adición se logra evidenciar mediante el espectro UV-visible (Figura 3) en el cual se observa que hay un desplazamiento hipsocrómico en el máximo de absorción una vez que se adiciona el peróxido de hidrógeno al complejo.



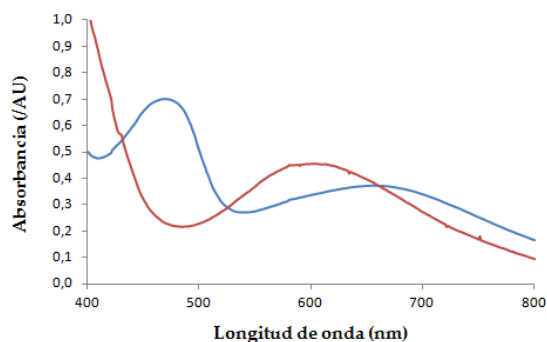


Figura 3. Efecto de la adición de H_2O_2 en el espectro de absorción UV-vis (línea azul) del complejo formado entre el $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y el Ligando (línea roja).

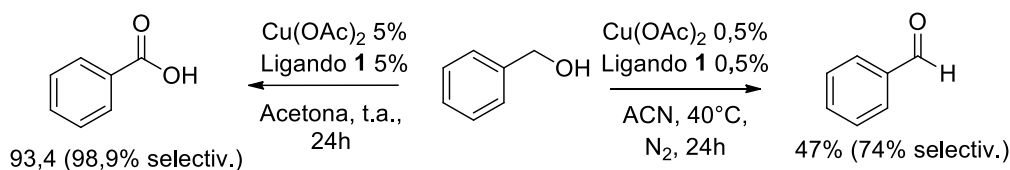
Seguidamente genera un segundo intercambio de ligandos dando origen a la especie **C**, la cual podría considerarse como la etapa inicial del ciclo catalítico. A partir de esto, el intermediario **C** sufre una ruptura homolítica del grupo hidropéroxido liberando un radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) y formando la especie **D**, la cual es transformada en el intermediario **E** por acción de una molécula de agua. Seguidamente un radical $\bullet\text{OH}$ remueve el hidrógeno β al cobre formando la especie **F** (Korpi, 2005). La formación del benzaldehído se da producto de la reducción de $\text{Cu}(\text{II})$ a $\text{Cu}(\text{I})$ que da origen al complejo $\text{Cu}(\text{I})$ -hidroxilo **G**, el cual luego de la re-oxidación del $\text{Cu}(\text{I})$ a $\text{Cu}(\text{II})$ por parte de las especies oxidantes presentes en el medio conducen al intermediario **H**, quien luego de intercambiar un ligando con el sustrato regenera a la especie **C** y reinicia el ciclo catalítico. Es importante mencionar que este mecanismo lo hemos propuesto considerando los resultados de Bal y colaboradores, quienes reportan una estructura octaédrica para el complejo **A** (Bal, 2015).

IV. CONCLUSIONES

Se desarrolló una nueva metodología para la oxidación de alcoholes bencílicos utilizando un complejo formado entre un ligando tetra-nitrogenado y el $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. La actividad electroquímica y catalítica de este complejo fue comprobada mediante voltamperometría cíclica y en la oxidación del alcohol bencílico en benzaldehído y ácido benzoico. Este método presenta dos ventajas sobre los reportados anteriormente: (a) calentamiento a una temperatura relativamente baja (poco consumo energético) y (b) el uso de agua oxigenada como oxidante verde. Este oxidante genera H_2O como subproducto y evita el uso de oxígeno molecular en presencia de disolventes orgánicos, una condición a evitar si se desea emplear el sistema a escala industrial.

Los mejores resultados fueron obtenidos utilizando un 0,5% molar de catalizador. El producto fue aislado con un rendimiento del 47%, lo cual desde el punto de vista industrial es bastante atractivo, puesto que, aunque el catalizador no se recupera, el alcohol de partida puede ser recuperado y reutilizado. Además, es importante mencionar que la selectividad de la reacción puede ser seleccionada al utilizar acetona como disolvente en lugar de acetonitrilo obteniéndose el ácido carboxílico en un rendimiento alto y con gran selectividad (Esquema IV).

Esquema IV



Se pretende explorar a futuro la disminución de los tiempos de reacción y la mejora en la selectividad con respecto al aldehído. Esto a través del desarrollo de nuevas metodologías que involucren disolventes verdes y resistentes a la oxidación como los líquidos iónicos. Además, se pretende estudiar el potencial de aplicabilidad del sistema mediante el uso de otros alcoholes y se procurará el desarrollo de nuevos catalizadores que involucren al ligando utilizado soportado en materiales inertes.

V. REFERENCIAS

- Ahmad, J. U. (2012). *Copper Catalysts for Alcohol Oxidation* (Ph. D. Thesis). University of Helsinki, Finland.
- Ahmad, J. U., Räisänen, M. T., Leskelä, M., Repo, T. (2012). Copper catalyzed oxidation of benzylic alcohols in water with H₂O₂. *Applied Catalysis A: General*, 411-412, 180-187. doi: 10.1016/j.apcata.2011.10.038
- Bal, S., Orhan, B., Connolly, J. D., Diğrak, M., Köytepe, S. (2015). Synthesis and characterization of some Schiff bases, their metal complexes and thermal, antimicrobial and catalytic features. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 121(2), 909-917. doi: 10.1007/s10973-015-4617-x
- Blackburn, T., Schwartz, J. (1977). Homogeneous catalytic oxidation of secondary alcohols to ketones by molecular oxygen under mild conditions. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 157-158. doi: 10.1039/C39770000157
- Bowden, K., Heilbron, I. M., Jones, E. R. H (1946). Researches on acetylenic compounds. Part I. The preparation of acetylenic ketones by oxidation of acetylenic carbinols and glycols. *Journal of the Chemical Society*, 39-45. doi:10.1039/jr9460000039
- Brackman, W., Gaasbeek, C. J. (1966). Studies in homogeneous catalysis: Radicals of the R₂NO⁻ type as catalysts for the oxidation of methanol by cupric complexes and as promoters for various oxidations catalysed by copper. *Receuil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 85(3), 221-241. doi: 10.1002/recl.19660850302
- Collins, J. C., Hess, W. W. and Frank, F. J. (1968). Dipyridine-chromium(VI) oxide oxidation of alcohols in dichloromethane. *Tetrahedron Letters*, 9(30), 3363-3366. doi:10.1016/S0040-4039(00)89494-0
- Corey, E.J., Suggs, W. (1975). Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. *Tetrahedron Letters*, 16(31), 2647-2650. doi:10.1016/s0040-4039(00)75204-x
- Cristau, H.-J., Cellier, P. P., Hamada, S., Spindler, J.-F., Taillefer, M. (2004). A General and Mild Ullmann-Type Synthesis of Diaryl Ethers. *Organic Letters*, 6(6), 913-916. doi: 10.1021/ol036290g
- Das, O., Paine, T. K. (2015). Copper catalysts for Aerobic Oxidation of Alcohols. En F. Cardona, C. Parmeggiani. (Eds.), *Transition Metal Catalysis in Aerobic Alcohol Oxidation* (40-69). Cambridge, U. K.: RSC Green Chemistry.
- Dess, D. B., & Martin, J. C. (1983). Readily accessible 12-I-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 48(22), 4155-4156. doi: 10.1021/jo00170a070
- Figiel, P. J., Sibaouih, A., Ahmad, J. U., Nieger, M., Räisänen, M. T., Leskelä, M., Repo, T. (2008). Aerobic Oxidation of Benzylic Alcohols in Water by 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO)/Copper(II) 2-N-Arylpyrrolocarbaldimino Complexes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 351(16), 2625-2632. doi: 10.1002/adsc.200900478
- Fournier, H. M. (1907). Transformation des alcools primaires saturés en acides monobasiques correspondants. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 331.

- Gao, J., Ren, Z.-G., Lang, J.-P. (2015). Oxidation of benzyl alcohols to benzaldehydes in water catalyzed by a Cu(II) complex with a zwitterionic calix[4]arene ligand. *Journal of Organometallic Chemistry*, 792, 88-92. doi: 10.1016/j.jorganchem.2015.02.008
- Ghames, A., Douadi, T., Haffar, D., Chafaa, S., Allain, M., Khan, M.A., Bouet, G. M. (2006). Structural and electrochemical studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Cd(II) complexes with a new symmetrical N₂O₂ Schiff base: Crystal structure of the ligand 1,2-di[4-(2-imino 4-oxo pentane)phenyl]ethane. *Polyhedron*, 25(16), 3201-3208. doi: 10.1016/j.poly.2006.05.019
- Hattwig, M., Steen, H. (2004). *Handbook of Explosion Prevention and Protection*. Weinheim, Germany: Wiley-VCh.
- Hoover, J. M., Stahl, S. S. (2011). Highly Practical Copper(I)/TEMPO Catalyst System for Chemoselective Aerobic Oxidation of Primary Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, 133(42), 16901-16910. doi: 10.1021/ja206230h
- Hudlicky, M. (1990). *Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186*. Washington, USA: Wiley-VCH.
- Ito, N., Phillips, S. E. V., Stevens, C., Ogel, Z. B., McPherson, M. J., Keen, J. N., Yadav, K. D. S., Knowless, P. F. (1991). Novel thioether bond revealed by a 1.7 Å crystal structure of galactose oxidase. *Nature*, 350, 87-90.
- Jiang, N., Ragauskas, A. J. (2007). Vanadium-catalyzed selective aerobic alcohol oxidation in ionic liquid [bmim]PF₆. *Tetrahedron Letters*, 48(2), 273-276. doi: 10.1016/j.tetlet.2006.11.032
- Koch, A., Kumar, A., De, A. K., Phukan, A., Lal, R. A. (2014). Synthesis, characterization and reactivity of trinuclear Cu(II) complexes derived from disalicylaldehyde malonoyldihydrazone. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 129, 103-113. doi: 10.1016/j.saa.2014.02.202
- Korpi, H. (2005). *Copper di-imine complexes: Structures and catalytic activity in the oxidation of alcohols by dioxygen* (Ph. D. Thesis). University of Helsinki, Finland.
- Lashanizadegan, M., Sarkeil, M. (2012). Solvent-dependent synthesis and mono-hydrolysis of the di-Schiff base of (±)-*trans*-1,2-cyclohexanediamine and 2-pyridinecarboxaldehyde in Cu(II), Co(II) and Zn(II) complexes. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 77(11), 1589-1597. doi: 10.2298/JSC111203035L
- Liu, E., Zhang, Y. Z., Li, L., Yang, C., Fettinger, J. C., Zhang, G. (2015). New copper(II) species from the copper/2,2'-bipyridine and copper/4-dimethylaminopyridine catalyzed aerobic alcohol oxidations. *Polyhedron*, 99, 223-229. doi: 10.1016/j.poly.2015.07.080
- Liu, X., Qiu, A., Sawyer, D. T. (1993). The bis(bipyridine)copper(II)-induced activation of dioxygen for the catalytic dehydrogenation of alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, 115(8), 3239-3243. doi: 10.1021/ja00061a023
- Martín, S. E.; Suárez, D. F. (2002). Catalytic aerobic oxidation of alcohols by Fe(NO₃)₃-FeBr₃. *Tetrahedron Letters*, 43(25), 4475-4479. doi: 10.1016/S0040-4039(02)00829-8
- Miao, C., Wang, J., Yu, B., Cheng, W., Sun, J., Cahnfrau, S., He, L., Zhang, S. (2011). Synthesis of bimagnetic ionic liquid and application for selective aerobic oxidation of aromatic alcohols under mild conditions. *Chemical Communications*, 47, 2697-2699. doi: 10.1039/C0CC04644B
- Moreno, I., Dummer, N. F., Edwards, J. K., Alhumaimess, M., Sankar, M., Sanz, R., Pizarro, P., Serrano, D. P. & Hutchings, G. J. (2013). Selective oxidation of benzyl alcohol using in situ generated H₂O₂ over hierarchical Au-Pd titanium silicalite catalysts. *Catalysis Science and Technology*, 3(9), 2425-2434.
- Nasani, R., Saha, M., Mobin, S. M., Martins, L. M. D. R. S., Pombeiro, A. J. L., Kirillov, A. M., Mukhopadhyay, S. (2014). Copper-organic frameworks assembled from *in situ* generated 5-(4-pyridyl)tetrazole building blocks: synthesis, structural features, topological analysis and catalytic oxidation of alcohols. *Dalton Transactions*, 43, 9944-9954. doi: 10.1039/C4DT00531G

- Nishimura, T., Onoue, T., Ohe, K., Uemura, S. (1998). Pd(OAc)₂-catalyzed oxidation of alcohols to aldehydes and ketones by molecular oxygen. *Tetrahedron Letters*, 39(33), 6011-6014. doi: 10.1016/S0040-4039(98)01235-0
- Peterson, K. P., Larock, R. C. (1998). Palladium-Catalyzed Oxidation of Primary and Secondary Allylic and Benzylic Alcohols. *Journal of Organic Chemistry*, 63(10), 3185-3189. doi: 10.1021/jo971268k
- Pfizzner, K. E., & Moffatt, J. G. (1963). A New and Selective Oxidation of Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, 85(19), 3027-3028. doi: 10.1021/ja00902a036
- Samide, M. J., Peters, D. G. (1998). Electrochemical reduction of copper(II) salen at carbon cathodes in dimethylformamide. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 443(1), 95. doi: 10.1016/S0022-0728(97)00460-9
- Sarma, K., Devi, N., Kalita, M., Sarma, B., Barman, P. (2015). Nickel(II), copper(II), cobalt(II), and palladium(II) complexes with a Schiff base: crystal structure, DFT study and copper complex catalyzed aerobic oxidation of alcohol to aldehyde. *Journal of Coordination Chemistry*, 68(20), 3685-3700. doi: 10.1080/00958972.2015.1075241
- Shaju, K. S.; Joby, T.K.; Vinod, R.; Kuriakose, P. N. (2014). Spectral and Cyclic Voltammetric Studies on Cu(II)-Schiff Base Complex Derived from Anthracene-9(10H)-one. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 7(10), 64-68. doi: 10.9790/5736-071016468
- Smallwood, I. (1996). *Handbook of organic solvent properties*. Burlington, USA : Elsevier.
- Solomon, E. I., Baldwin, M. J., Lowery, M. D. (1992). Electronic structures of active sites in copper proteins: contributions to reactivity. *Chemical Reviews*, 92(4), 521-542. doi: 10.1021/cr00012a003
- Soroceanu, A., Cazacu, M., Shova, S., Turta, C., Kozisek, J., Gall, M., Breza, M., Rapta, P., Mac, T. C. O., Pombeiro, A. J. L., Telsler, J., Dobrov, A., Arion, V. B. (2013). Copper(II) Complexes with Schiff Bases Containing a Disiloxane Unit: Synthesis, Structure, Bonding Features and Catalytic Activity for Aerobic Oxidation of Benzyl Alcohol. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 9, 1458-1474. doi: 10.1002/ejic.201201080
- Tojo, G., Fernández, M. I. (2006). *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*. New York, USA: Springer.
- Wang, N., Liu, R., Chen, J., Liang, X. (2005). NaNO₂-activated, iron-TEMPO catalyst system for aerobic alcohol oxidation under mild conditions. *Chemical Communications*, 42, 5322-5324. doi: 10.1039/B509167E
- Wendlandt, A., Suess, A., Stahl, S. (2011). Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative C-H Functionalizations: Trends and Mechanistic Insights. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(47), 11062-11087. doi: 10.1002/anie.201103945
- Xu, B., Lumb, J.-P., Arndtsen, B. A. (2015). A TEMPO-Free Copper-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols. *Angewandte Chemie*, 127(14), 4282-4285. doi: 10.1002/ange.201411483

AGRADECIMIENTO

Los autores quisieran agradecer a la Vicerectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (Proyecto No. 115-B2-189), al Sr. Eduardo Valerio (Cuarto de Instrumentos de la Escuela de Química, UCR) y al Sr. Luis Mesén (Proveeduría de la Escuela de Química, UCR) por toda la ayuda brindada para el desarrollo del presente trabajo.