



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Principis de la “Química verda”: les operacions redox.

Llorenç Socias Pinto

**Grau de Química**

Any acadèmic 2015-16

DNI de l'alumne: 78217937C

Treball tutelat per José Manuel Saá Rodriguez  
Departament de Química

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:  
Química verda, redox, oxidació, catàlisis.



## Índex

1. Introducció. ....	2
2. La química verda en els processos redox. La naturalesa com a model. ....	8
3. Reaccions redox d'oxigenació. Catàlisis. ....	10
<b>Oxigen com a oxidant estequiomètric. ....</b>	<b>10</b>
<b>Peròxid d'hidrogen. ....</b>	<b>11</b>
3.1. Oxidació amb wolframi (VI). ....	12
3.2. Oxidació amb manganès (II). ....	14
3.3. Oxidació amb ferro (III). ....	17
3.4. Oxidació amb reni (VII). ....	19
3.5. Oxidació amb pal·ladi (II). ....	20
4. Reaccions redox de deshidrogenació. Catàlisis. ....	21
4.1. Oxidació amb wolframi (VI). ....	22
4.2. Oxidació amb coure (II). ....	24
4.3. Oxidació amb ruteni. ....	26
4.4. Oxidació amb níquel (II). ....	27
5. Conclusions. ....	28
6. Bibliografia. ....	29

## 1. Introducció.

Les substàncies químiques són els pilars de la vida. Existeixen entre nosaltres, en tot el que ens rodeja i en cada producte que comprem.

Els éssers humans i els animals estan fets de substàncies químiques, la cocció d'aliments es química pura, els fàrmacs que prevenen i tracten malalties estan fetes de substàncies químiques, i inclús, el sol que permet la vida a la terra està compost per substàncies químiques. Les substàncies químiques són tant naturals com artificials, i no existiria la vida sense elles.

La química verda és sinònim de sostenibilitat ambiental i bàsicament està orientada a cercar noves formes de sintetitzar substàncies químiques per aconseguir una química més amigable amb el medi ambient. És una idea relativament nova que es desenvolupa en noves iniciatives per a la prevenció de la contaminació<sup>[1]</sup>.

A mitjans del segle vint, els efectes de la contaminació ja no es podien evitar, contaminació com la de l'aigua o la pluja àcida i els forats a la capa d'ozó també eren evidents. Moltes substàncies eren perilloses per la salut i el medi ambient. El govern dels Estats Units va posar en marxa la “*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*”<sup>[2]</sup> per dur a terme una regulació homogènia de la generació i/o eliminació de residus industrials i emissions cap a l'atmosfera. D'aquesta manera, classificar les diferents substàncies amb la finalitat d'obtenir informació d'aquestes que siguin potencialment candidates a substitució.

Als Estats Units es va formar l'Agència de Protecció Ambiental (EPA) al 1970 que s'encarrega de la protecció de la salut humana i del medi ambient a través de les regulacions ambientals<sup>[2]</sup>. Amb la fundació d'aquesta institució es crea una nova realitat per a la química i la enginyeria per poder dissenyar processos i productes químics evitant altes concentracions que puguin resultar perjudicials<sup>[3]</sup>. La gran força en que va inserir aquesta idea és veu en el ràpid desenvolupament que ja es va veure en els primers anys després de la creació de la EPA. Als anys 80 aquesta organització ja va treure les primeres mesures contra la pol·lució i la classificació de toxines i més de 30 països industrialitzats arreu del món s'adreçaven cap a un consens mediambiental. A la dècada dels 90, la European Community's Chemistry<sup>[4]</sup> publica una primera idea de “Chemistry for a clean world”, i al mateix període és quan la EPA cunya el terme de “Green Chemistry”.





La Unió Europea també desenvolupa polítiques de sostenibilitat mediambiental referent als processos i enginyeria química, entre molts d'altres camps<sup>[5]</sup>. Al 2007 sorgeix el programa REACH (Register, Evaluation, And Authorization of Chemicals) que obliga a les empreses a proporcionar dades que mostren la seguretat dels seus productes, així com els riscos del seu ús. Aquest reglament també implica la sanció econòmica a aquells països membres que no controlin els complimentes de les lleis establertes dins les seves fronteres.

Nosaltres som capaços de desenvolupar processos químics i productes amigables amb el planeta que en primer lloc limiten la contaminació. A partir de la pràctica de la química verda podem:

- a.- Crear alternatives a les substàncies perilloses que s'usen com a material base.
- b.- Dissenyar processos químics que redueixen els residus i la demanda de recursos.
- c.- Utilitzar processos que usen menys quantitat d'energia i seguir tenint un creixement econòmic mentre es segueix proporcionant els serveis i cobrint les necessitats de la població mundial.

A partir de tot això, la química verda va sorgir com un nou camp d'investigació al 1991, i des de llavors ha anat evolucionant significativament mentre es manté ferm als seus principis. En termes molt simples només és una manera diferent de pensar de com la química i l'enginyeria, en un principi, eren més propens a invents i innovacions més que a limitacions i restriccions, basant-se en la premissa de que un disseny preventiu és essencial i més desitjable que reaccionar als problemes després de que apareixin. Aquests principis van més lluny dels riscos de toxicitat, sinó que també inclou la conservació de la energia, reducció de residus i les consideracions del cicle de vida tals com l'ús de matèries primes més sostenibles o renovables. La química verda es considera apropiada tant en l'àmbit del cicle de vida d'un producte químic com d'un material, més que un aspecte aplicable a un punt o pas del cicle. Totes aquestes pautes estan molt ben definides per els Dotze Principis de la Química Verda. D'alguna manera la Figura 1 representa el concepte de sostenibilitat com un entrecruament de termes que, per si sols, no conduirien a un món acceptable.

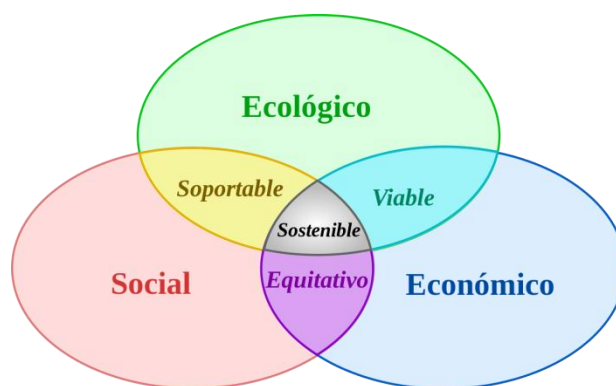


Figura 1: Pilars de la Química Verda

Paul Anastas i J. Warner (Green Chemistry: Theory and Practice) van ser qui van proposar els dotze principis de la química verda al 1991 que ajuden a explicar el significat de la definició a la pràctica<sup>[6]</sup>.

### 1. Prevenció.

És millor prevenir la formació de residus que tractar d'eliminar-los després de la seva formació. Aquest principi afecta a tots els materials utilitzats, com aigua, dissolvents orgànics, reactius, etc. És un punt important degut a la gran quantitat de residus durant la producció de productes farmacèutics<sup>[7]</sup>.

### 2. Eficiència atòmica.

En termes amigables, els químics parlen d'economia d'àtoms. Els mètodes sintètics han de ser dissenyats per construir grups moleculars complexos incloent a la vegada reaccions que són a l'hora selectius (químio-, regio-, diastereo-, i enantio-) i econòmic en el recompte d'àtoms (nombre màxim d'àtoms dels reactius que apareixen en els productes. Mètodes catalitzats per metalls de transició que són a la vegada selectius i econòmics, de gran interès per els propòsits biològics, representen un important punt de partida per aquest objectiu a llarg termini<sup>[8]</sup>.

Un clar exemple d'aquest punt és la Reacció de Wittig amb una eficiència atòmica del 35% front a una reacció Diels-Alder amb un 100%, és a dir, en aquests darrer cas, tots els àtoms dels reactius passen al producte, mentre que en el primer cas tirem a l'exterior un terç de la matèria emprada. En concordança amb el món economista que ens envolta, Barry M. Trost va ser qui va introduir i nombrar el concepte d'"economia d'àtoms" o "atom economy"<sup>[9]</sup>. L'economia atòmica és una mesura ben diferent al rendiment químic, donat que una reacció d'alt rendiment pot proporcionar productes secundaris. No sempre es possible aconseguir transformacions químiques d'aquesta qualitat. Més encara, els organismes vius no realitzen transformacions químiques del 100% d'eficiència atòmica, és a dir produeixen residus i/o necessiten d'un procés d'activació. La màxima eficiència atòmica en aquests casos s'aconsegueix a través de l'ús de catalitzadors. Si no es té en compte pot ser molt costós l'eliminació posterior d'aquests residus. R. Sheldon va ser qui va proposar fórmules químiques per determinar la bondat dels processos químics<sup>[10]</sup>. Aquest factor relaciona la quantitat de residus amb la de productes, i certament pot ser utilitzada per estimular la innovació que es tradueix en una reducció de residus.

Racionalitzar les reaccions redox durant una síntesis pots ser una eina per cursar aquest camí. L'objectiu redox consisteix en la minimització de manipulacions redox no estratègiques amb la finalitat de no variar els potencials redox, és a dir, que no fluctuïn els estats d'oxidació, sinó que ha d'augmentar i de disminuir de manera constant, com recentment han assenyalat Newhouse, Baran i Hoffman<sup>[11]</sup>.

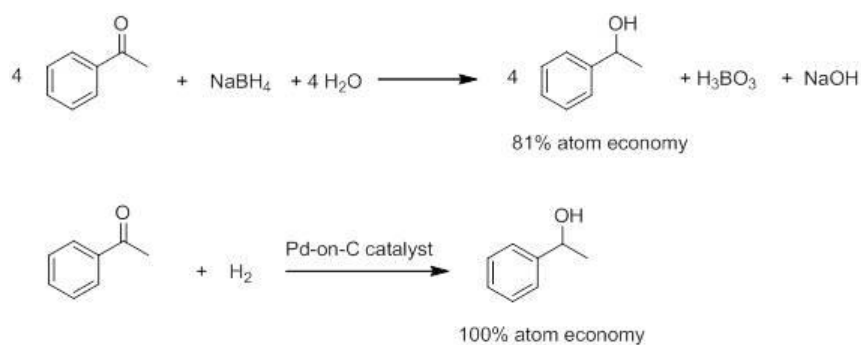


Figura 2: Exemple "Principi 2"

### 3. Síntesis segura.

Aquest principi equival a dir que hem de dissenyar metodologies sintètiques per a l'ús i la generació de substàncies amb escassa toxicitat humana i ambiental sempre que sigui possible. Els investigadors principals de les investigacions en la metàtesis d'olefines (Y. Chauvin, R.H. Grubs i R.R. Schrock) han estat premiats amb el Premi Nobel de Química al 2005<sup>[12]</sup>. L'esquema genèric de la metàtesis d'olefines que representa en la Fig. 3 mostra la rellevància d'aquest principi

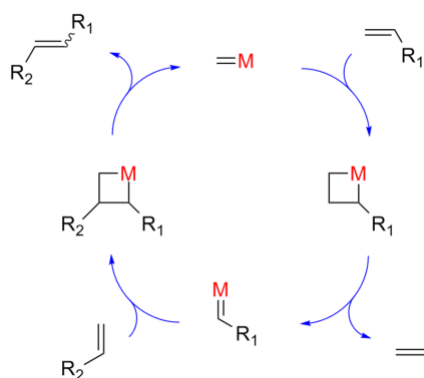


Figura 3: Exemple "Principi 3"

#### 4. Productes segurs.

El quart principi ens engresca per a dissenyar productes químics que presentin toxicitat escassa preservant la seva funció. És el cas de la producció d'hidrazina on una nova metodologia no requereix dissolvents d'extracció auxiliars<sup>[13]</sup>.

#### 5. Dissolvents segurs.

Les substàncies auxiliars (dissolvents, agents de separació) han de ser innecessaris o com a mínim ser innocus. Els dissolvents són els de major preocupació mediambiental que aporta un sistema de reacció i les operacions a que es veuen sotmesos fan que sovint no puguin ser reciclats<sup>[14]</sup> en la seva totalitat.

#### 6. Eficiència energètica.

Les necessitats energètiques dels processos químics han de ser considerades en relació als seus impactes ambientals i econòmics. Els mètodes sintètics s'han de realitzar a temperatura i pressió ambient. A ple segle XXI la majoria d'energia prové dels combustibles fòssils i la majoria es perd durant la seva conversió i transmissió provocant que només una mínima part es troba disponible respecte a la inicial. Aquí és on els químics tenen gran nombre d'oportunitats.

#### 7. Fonts renovables.

Les matèries de partida han de ser renovables i no extingibles, sempre que resulti practicable tècnica i econòmicament. Un exemple rellevant és la ruta del 1,3-propandiol que tradicionalment es generava per precursors petroquímics, la seva alternativa és usar E.Coli modificat genèticament. Aquest diol s'usa per a l'obtenció de polièsters per a la fabricació d'estores<sup>[15]</sup>. De la gran quantitat de residus que produeix la naturalesa, que denominem biomassa, només se'n utilitzen un 3,5% per a les necessitats humanes quan serien necessàries un 25% de la producció anual per generar una economia de base biològica. El desafiament que es planteja és l'obtenció de matèries primes a partir d'aquesta sense un consum excessiu d'energia i que en el procés de conversió no s'amolli a l'atmosfera més quantitat de C del que s'elimina amb la fotosíntesis de les plantes. Això ens indica la necessitat de reduir els gasos d'efecte hivernacle que acceleren el canvi climàtic<sup>[16]</sup>.

#### 8. Evitar derivats.

La formació innecessària de derivats (modificació temporal de processos físics/químics, protecció/desprotecció, bloqueig de grups) han de ser evitats tot el possible. Els millors exemples i en el que ens hem de basar és en la utilització d'enzims per evitar aquests grups protectors com és el cas de la síntesis de la penicilina G<sup>[17]</sup>.

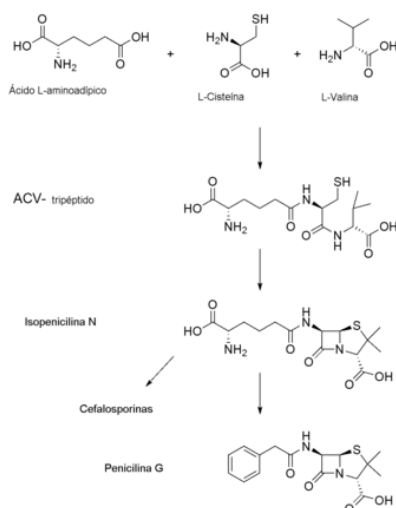


Figura 4: Obtenció de la Penicilina G sense derivats

### 9. Catalitzadors.

Catàlisi per definició és aquell procés que per acció d'una substància (catalitzador) transcorre de manera més ràpida, perquè l'estat de transició de l'etapa determinant de la velocitat és més baixa que la de la reacció no catalitzada. A més, donat que un catalitzador no es consumeix en una reacció catalitzada, poden utilitzar-se en quantitats subestequiomètriques. B. M. Trost afirma que els mètodes catalítics són la millor forma de fer economia d'àtoms<sup>[9]</sup>.

Un exemple trivial és en el cas de la reducció de cetones a alcohols secundaris tradicionalment es duia a terme amb borohidruir sòdic (figura 5), amb només una eficiència atòmica del 81%. Mitjançant la reducció amb  $H_2/Pd-C$  s'aconsegueix una eficiència del 100%<sup>[18]</sup>, donat que el catalitzador de pal·ladi no només actua com a tal sinó que, a més, és reciclable.

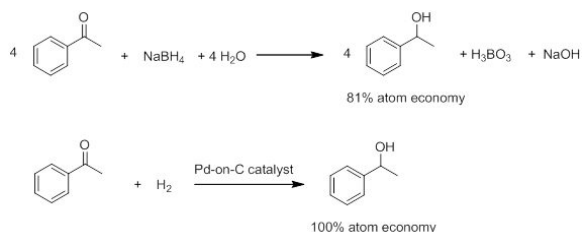


Figura 5: Exemple "Principi 9"

### 10. Biodegradabilitat.

Els productes químics han de ser dissenyats de manera que no persisteixin al medi ambient, sinó que es fragmentin en productes de degradació al final de la seva funció. La volatilitat, l'absorció o l'exposició prolongada pot ser un greu problema, i aquest risc es pot minimitzar si es produeix la degradació. Per tant, dissenyar front a les característiques moleculars pot repercutir en els mecanismes de degradació i eliminar les característiques que promouen la persistència.

### 11. Pol·lució.

Desenvolupar metodologies analítiques que permetin el monitoratge a temps real durant el procés i el control previ a la formació de substàncies perilloses. La coordinació entre diferents agències encarregades del control de la pol·lució poden conduir a unes condicions més segures i saludables. Un sistema d'anàlisi de processos és necessari ja que pot determinar canvis de temperatura, de pH o



enverinament del catalitzador abans de que es produeixi un accident major que contribueix directament en la seguretat i la eficiència.

12. Prevenció d'accidents. Les substàncies i les seves formes d'ús en un procés químic han de ser triades de manera que resulti mínima la possibilitat d'accidents<sup>[19]</sup>.

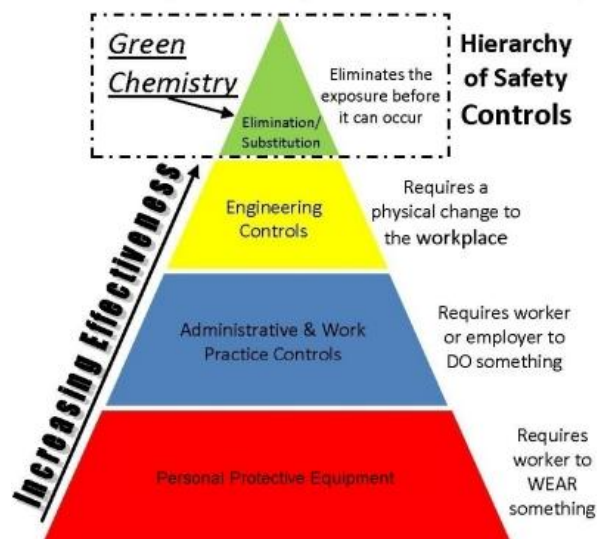


Figura 6: Pilars de la prevenció

Per tot això, originalment la química verda manifestava uns camins per aconseguir la millor eficiència i una vegada vista la definició proposada per J.B. Hendrickson, químic orgànic de la Universitat de Harvard: “*The ideal synthesis creates a complex skeleton...in a sequence only of successive construction reactions involving no intermediary refunctionalizations, and leading directly to the structure of the target, not only its skeleton but also its correctly placed functionality*”<sup>[20]</sup>, queda clar que la paraula clau és: economia<sup>[9]</sup>. L'economia química és referida com a l'estalvi i eficiència dels recursos materials, seguint el principi de “mínim efecte per aconseguir l'objectiu”<sup>[1]</sup>.

L'èxit des de 1991 de la química verda és degut a que els seus millors assoliments es troben encara sense descobrir. Atenent a aquesta gesta, la química verda necessita transformar aquesta evolució en una revolució amb canvis importants en el camí de concepció i disseny de la química que volem<sup>[21]</sup>.

Mentre la Química Verda ha servit per millorar els productes i procediments químics existents, més endavant s'haurà de passar de la millora a la invenció. Com és el cas d'introducció de noves molècules i esquemes de producció, que és la única manera per dur a terme les transformacions. Dins aquest camp d'investigació podem trobar institucions com “The Institute of Green Chemistry” que ens demostra la gran importància i necessitat de millora i innovació<sup>[21]</sup>.

Aquestes pautes han anat donant lloc i relacionant amb els principis de la enginyeria, ja que és essencial poder passar de la teoria a la pràctica perquè en la indústria és on s'han de dur a terme aquestes revolucions. Clars exemples es poden trobar on l'impacte d'aquestes alternatives s'han imposat en diferents camps. Casos com en la indústria informàtica, on la quantitat de residus era enorme, la Universitat de Delaware va trobar la manera de fabricar xips mitjançant la queratina de les plomes de pollastre<sup>[22]</sup> i encara que està en fase d'investigació també ha derivat cap a la producció de biocarburants.

## 2. La química verda en els processos redox. La naturalesa com a model.

Donat la gran extensió del tema i el nombre de principis que inclou, en aquest treball hem decidit concentrar els esforços concretament, abordant així dos d'aquests dotze principis com són les reaccions redox i l'ús de catalitzadors per resoldre els conflictes mediambientals que les reaccions redox impliquen.

En aquests treball parlarem i donarem llum exclusivament a aquelles reaccions d'oxidació "verdes" de compost orgànics. Dins d'aquests procés hem de distingir dos tipus generals: les deshidrogenacions, és a dir processos en que una molècula orgànica transfereix dos hidrògens a un oxidant extern (exemples trivials són les conversions d'alcohols en aldehids o cetones, d'amines en imines o enamines o de tiols en disulfurs); i les oxigenacions, procés que es pot definir com a la introducció d'un (o varis) heteroàtoms a dins d'una molècula amb pèrdua o no d'àtoms d'hidrogen (conversió d'aldehids o cetones en àcids o esters, de sulfurs en sulfòxids o d'alquens a epòxids, a més de l'halogenació d'aromàtics). Així doncs, en les reaccions redox convé anomenar i definir dos gran apartats:

a.- Les deshidrogenacions, on el substrat perd dos àtoms d'hidrogen amb el seu respectiu electró que són incorporats a l'agent oxidant, que òbviament es redueix. Aquests fet comporta consegüentment el canvi d'hibridació dels dos àtoms d'on s'extreuen els àtoms d'hidrogen.

b.- La introducció d'heteroàtoms posteriorment a l'extracció d'un àtom d'hidrogen.

El fet de triar aquesta branca es deu a que les reaccions d'oxidació sent tant senzilla com és l'eliminació de dos hidrògens que passen del substrat a l'oxidant, generalment una sal metàl·lica com es descriu a continuació, comporta una gran quantitat de residus. Evidentment, això és un fet inadmissible en un món on cada vegada és més important la preocupació pel medi ambient.

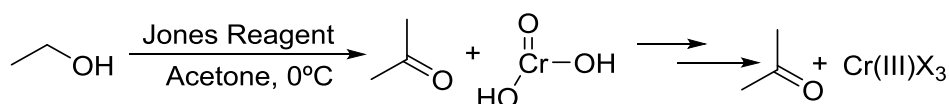


Figura 7: Reacció d'oxidació amb el reactiu Jones

Casos com l'oxidació de Jones<sup>[23]</sup> que utilitza òxids de crom(VI) en àcid sulfúric diluït (Figura 7), o altres on s'utilitza el permanganat potàssic<sup>[24]</sup> (Figura 8). Amb freqüència aquests processos es descriuen sense atendre al producte reduït (una sal de crom(III) en el cas de l'oxidació de l'alcohol, o una espècia de manganès(IV) en els cas del permanganat). És obvi que, donat la gran massa molecular d'aquests (86,93 g/mol per MnO<sub>2</sub> i 101,99 g/mol per H<sub>2</sub>CrO<sub>3</sub>), són considerats residus perquè no interessin, però s'ha de reconèixer que són productes de reacció.

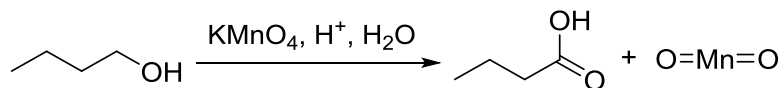


Figura 8: Oxidació amb permanganat potàssic

Encara que aquests processos tenen un gran rendiment de conversió, des del punt de vista de la química verda també s'ha de tenir en compte el fet de que aquests productes de reacció, considerats com a residus, es troben en grans quantitats. Aquí és on R. Sheldon va proposar fórmules matemàtiques per quantificar l'eficiència "verda" del procés<sup>[10]</sup>.

$$E \text{ Factor} = \text{Total Waste (Kg)} / \text{Kg Producte}$$

Sheldon va ser qui va desenvolupar el factor E que quantifica l'eficiència de la reacció.

Aquest tipus de reaccions, o d'altres on intervien altres sals metàl·liques com Ni o Ag són clars exemples de mètodes de reacció que han de ser ràpidament substituïts per mètodes mediambientalment acceptables.

Enzims en els processos d'oxidació

S'ha d'innovar, sí, però quin és el mètode a seguir? Sens dubte la meta que s'ha d'aconseguir és de mimetitzar la naturalesa. Els organismes vius tenen la capacitat de dur a terme reaccions d'oxidació amb l'avantatge de reciclar l'oxidant produint un mínim de productes secundaris.

Els enzims que participen en aquests tipus de reaccions són diversos. Ens interessa destacar la capacitat dels enzims que participen en processos d'oxidació per dos motius: són catalitzadors d'oxidació que, per definició es redueixen en el procés i, per això, hauran de ser reciclats amb l'ajuda d'un altre oxidant en quantitats estequiòmriques. La característica a copiar radica en que l'agent oxidant estequiomètric és pot classificar com a mediambientalment acceptable: oxigen, aigua, ...

En concret, les deshidrogenases són altres enzims que participen en les oxidacions. En aquests enzims es poden trobar centres de Fe(II) i Fe(III)<sup>[25]</sup>.

Metaloenzim és un terme genèric que s'utilitza per definir les proteïnes que contenen un ió metàl·lic com a co-factor<sup>[26]</sup>. Aquestes proteïnes tenen gran diversitat de funcions a les cèl·lules, com emmagatzematge o transport de proteïnes i enzims. Normalment, l'ió metàl·lic es coordina a centres com el nitrogen, oxigen o sulfur que pertanyen a residus d'aminoàcids de les proteïnes. Existeixen metaloenzims d'emmagatzematge i transport d'oxigen. L'exemple més conegut és l'hemoglobina, que es tracta d'un centre actiu de Fe(II) coordinat a quatre residus d'imidazol de les histidines. El lloc actiu es troba en una zona hidrofòbica, cosa essencial ja que sinó provocaria l'oxidació irreversible a Fe(III). La coordinació de les quatre subunitats mostren un efecte cooperatiu que permet la fàcil transferència d'oxigen de la hemoglobina a la mioglobina.

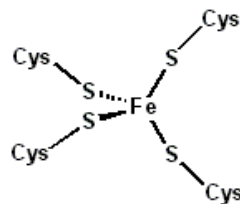


Figura 9: Centre actiu de la rubredoxina

Un altre exemple es l'hemoritrina, on la incorporació d'oxigen es acompanyat per la oxidació de dos electrons del centre reduït produint peròxid (HOO-)<sup>[27]</sup>. Aquestes molècules es caracteritzen per coordinar-se a un lloc làbil, i s'adapten al substrat. L'enzim superòxid dismutassa (SOD), on el Cu ((II) o (I)) com a metall actiu, s'encarrega de la destrucció de l'ió peròxid (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) procedent de la reducció d'oxigen molecular. La SOD realitza aquests procés de manera molt eficient gràcies a l'estat d'oxidació variable que el permet actuar com a agent oxidant o com reductor (figura 10).

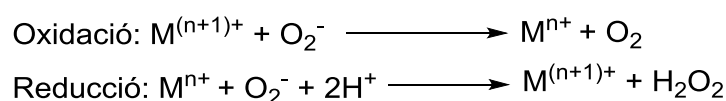
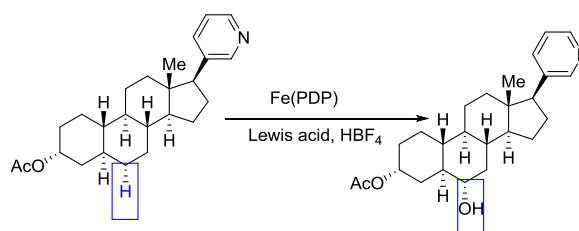


Figura 10: Equació redox de l'oxigen

En aquests processos biològics és on s'ha de reflectir la química verda i crear metodologies noves amb aquestes rutes de fons.

Com bé s'ha dit abans, les reaccions d'oxidació també es poden fomentar en la introducció d'heteroàtoms com oxigen, nitrogen, sofre i altres

El White Lab (Universitat d'Illinois, USA), amb la química orgànica C. White al capdavant, es dedica a aquest camp d'investigació on ha aconseguit grans avanços i descobriments. Aquest grup d'investigadors es basa en mimetitzar les reaccions biològiques per oxidar enllaços C-H<sup>[28]</sup>. Un exemple es mostra en la figura 11.



**Figura 11: Exemple de mimetització de processos biològics**

Amb aquest tipus de reaccions el que s'aconsegueix és l'oxidació d'un C-H alifàtic sense que l'anell de piridina, ni cap altre, es vegi afectat (és a dir, es tracta d'un procés increïblement quimioselectiu, regioselectiu i estereoselectiu). L'èxit es deu a aquesta complexació amb l'àcid de Brønsted/Lewis del nitrogen que provoca una forta inducció de densitat electrònica que permeten oxidacions de C-H a certes distàncies amb gran selectivitat.

A continuació desenvoluparem el treball exposant diferents exemples de reaccions redox que es poden considerar mimètiques dels enzims exposats anteriorment. Naturalment, l'èxit d'aquests mètodes catalítics es basa en la reoxidació del catalitzador metàl·lic i alts TONs (turnover number, definit com a nombre de voltes del catalitzador aconseguint un rendiment superior al 40%, definit com a mols de producte per mols de catalitzador) del qual veurem exemples pràctics seguidament.

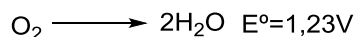
### 3. Reaccions redox d'oxigenació. Catàlisis.

Les reaccions redox són de vital importància per a la transformació de grups funcionals en química orgànica. Les que ara exposarem són reaccions d'introducció d'heteroàtoms en un esquelet molecular donant lloc a interconversió de grups funcionals (processos IGF). Nombrosos mètodes i reactius, industrials o de laboratori, s'han desenvolupat per dur a terme tals reaccions. No obstant, bastants mètodes existents que s'utilitzen al dia a dia tenen molts desavantatges, com poden ser reactius extremadament oxidants i com a conseqüència baixa quimioselectivitat, productes altament contaminants, metodologies complexes i reactius cars. Per aquest motiu s'estudien aquestes noves alternatives.

#### **Oxigen com a oxidant estequiomètric.**

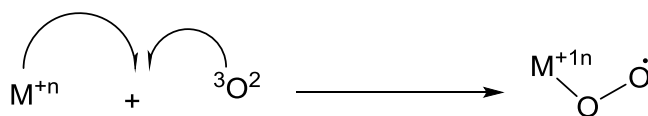
Tot això, és un motiu per a la invenció d'una alternativa més neta i procediments més segurs. Un primer pensament considera que l'oxigen molecular com l'oxidant ideal però l'oxidació aeròbica és difícil de controlar i a vegades acaba amb una combustió. L'O<sub>2</sub> és l'oxidant ideal, donat que és capaç d'introduir un àtom d'oxigen a canvi de dos àtoms d'hidrogen obtenint com a subproducte aigua (el potencial redox d'aquesta reacció és de +1,23 volts). Els organismes vius fan ús d'aquests potencial

oxidant de l'oxigen molecular (a l'estat fonamental és un triplet) no per oxidar directament sinó per fer-ho de manera indirecte a través de catalitzadors metàl·lics (enzims i coenzims).



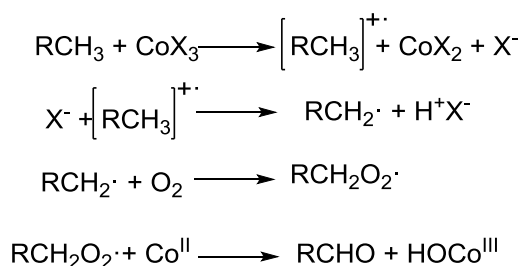
El gran potencial redox és el que fa que sigui possible usar-lo com a oxidant. El seu estat fonamental és de triplet, és a dir conté dos electrons d'espín paral·lel, el que implica que l'hauríem d'escriure com  $\cdot\text{O}-\text{O}\cdot$ , senyalant el seu caràcter diradical (millor representat seria fins hi tot,  $^3\text{O}_2$ ). La reacció directe de l'oxigen triplet amb molècules orgàniques són processos d'espín prohibit amb un baix rang d'actuació. Per aquest motiu s'introdueixen complexos metàl·lics homogenis. Aquests complexos funcionen com a catalitzadors capaços d'estabilitzar espècies (fins i tot estats de transició) disminuint l'energia necessària per dur a terme la reacció, és a dir, la disminució de l'energia d'activació<sup>[29]</sup>.

Una manera de disminuir aquesta barrera energètica inclou la participació de vies radicalàries per formar espècies peroxo mitjançant l'oxigen molecular i un metall paramagnètic anàleg a les flavines, (figura 12)<sup>[30]</sup>, que posteriorment determinarà l'oxidació d'un determinat substrat.



**Figura 12: Formació radicalari d'espècies peroxo metàl·liques**

Així, el cas de l'anhidrasa carbònica que s'exposa a la figura 13 d'un mode d'oxidació homolític. L'etapa d'oxidació inicial implica la transferència d'un electró des d'un determinat substrat (en el nostre cas un  $\text{CH}_3$  d'una molècula  $\text{RCH}_3$ ) a un complex de  $\text{Co(III)}$  (present en l'anhidrasa carbònica), i el catió resultant es combina amb oxigen triplet ( $\text{O}^2$  a l'esquema de la Figura 13) amb la conseqüent pèrdua del protó. El radical superòxid resultant es combina al  $\text{Co(II)}$  i sofreix una  $\beta$ -eliminació per donar lloc a l'aldehid.



**Figura 13: Exemple genèric d'oxigenació**

## Peròxid d'hidrogen.

Una alternativa a l'oxigen és el peròxid d'hidrogen,  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>[31]</sup>. El peròxid d'hidrogen sembla una alternativa atractiva com a oxidant estequiomètric en reaccions en fase líquida. El  $\text{H}_2\text{O}_2$  és pot definir com un adducte entre  $\text{H}_2$  i  $\text{O}_2$  que també es pot veure com un adducte entre un àtom d'oxigen i una molècula de  $\text{H}_2\text{O}$ . Aquesta alternativa presenta nombrosos avantatges com obtenir una eficiència d'oxidació de prop del 50% amb l'única obtenció de  $\text{H}_2\text{O}$  com subproducte, ser relativament barat i la gran producció d'aquesta.

Aquí ja es veu com el  $\text{H}_2\text{O}_2$  és l'oxidant ideal evitant residus de difícil manipulació per les seves propietats ja que només obtenim  $\text{H}_2\text{O}$  com a subproducte, encara que només quan és usat de manera

controlada sense dissolvents. D'aquesta manera, el descobriment d'una catàlisi eficient i l'elecció de les condicions de reacció són la clau ideal per dur a terme els processos d'oxidació per acció del peròxid d'hidrogen com oxidant final.

L'objectiu que s'ha de fixar per a la millora d'aquest tipus de reacció és d'intentar imitar a la natura, que utilitza catalitzadors metàl·lics en combinació amb oxidants estequiomètrics que únicament generen residus compatibles amb el medi ambient. Per això, el que s'ha d'intentar és aconseguir és que els oxidants estiguin en quantitat catalítica.

En concret, la química ja disposa d'esquemes cíclics catalítics, amb l'espècie reactiva en quantitats catalítiques, i un darrer oxidant estequiomètric com el  $\text{H}_2\text{O}_2$  que abans s'ha definit com a bon candidat, donat que només s'obté  $\text{H}_2\text{O}$  com a subproducte.

En particular, a continuació es mostra com es pot aconseguir l'epoxidació d'alquens emprant hidroperòxids metàl·lics generats in situ a partir de peròxid d'hidrogen i un catalitzador metàl·lic. Les espècies reactives solen ser els complexos de metalls de transició esmentats anteriorment, normalment de coure [a través d'estat d'oxidació (I)-(II)], el wolfram [a través d'estat d'oxidació (VI)-(VIII)], ferro [a través d'estat d'oxidació (II)-(III)] i manganès [a través d'estats d'oxidació (II)-(III)].

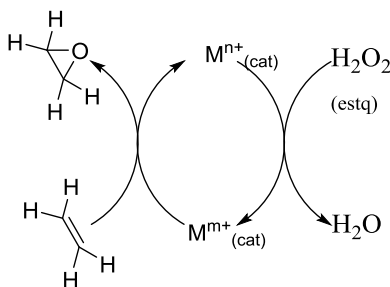


Figura14: Cicle catalític general

Aquests cicles catalítics constitueixen un mètode d'utilitzar el reactiu oxidant principal en quantitat catalítica gràcies al peròxid d'hidrogen emprat com a oxidant estequiomètric, i com a conseqüència obtenim una síntesis més neta i amb menys subproductes.

### 3.1. Oxidació amb wolframí (VI).

Aquí és descriurà l'oxidació de diferents composts orgànics usant  $\text{H}_2\text{O}_2$ , un catalitzador de Wolframí sòdic ( $\text{Na}_2\text{WO}_4$ )<sup>[32]</sup>, fisiològicament inofensiu, i catalitzador de transferència de fase (phase-transfer catalyst, PTC) la qual es duu a terme sense dissolvents orgànics, o com a mínim una petita quantitat, ni halurs. Generalment, un compost orgànic no serà soluble en aigua i per això serà necessari utilitzar un PTC capaç de solubilitzar i transportar l'espècie de wolframí des de la fase aquosa a l'orgànica on actuarà com a oxidant. Un primer avantatge de que el complex de wolframí es pugui utilitzar com un excel·lent catalitzador es deu a que no provoca la descomposició improductiva del peròxid d'hidrogen.

L'oxigenació de substrats s'aconsegueix amb un sistema amb la combinació d'una sal sòdica de wolframí i metil-trioctilamoni hidrogensulfat [ $\text{CH}_3(\text{n-C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{Q}^+\text{HSO}_4^-$ ] com a catalitzador PTC eficient per aconseguir grans rendiments, i àcid aminometil fosfòric. Les espècies peroxo de wolframí tenen la capacitat de transferir un oxigen a un alquè capaç de complexar-se. Això es deu a la necessitat de tenir el catió  $\text{Q}^+$  ( $\text{CH}_3(\text{n-C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}^+$ ) liposoluble i el catió amoni hidrosoluble. En aquest sistema catalític s'ha comprovat una gran efectivitat del cicle, amb un TON de 150- 450 per a olefines terminals i 1600 per olefines cícliques. Mitjançant aquests mètode, s'aconsegueix retenir la

configuració Z, E en olefines 1,2-disubstituídes i olefines que contenen esters, èters o  $\alpha,\beta$ -cetones poden ser epoxidades per aquest mètode.

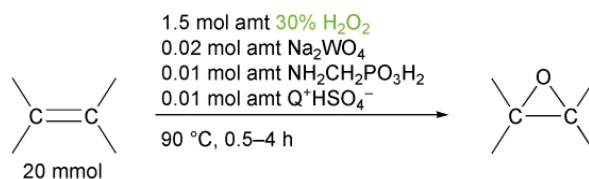
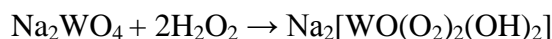


Figura 15: Epoxidació d'alquens per acció combinada de  $\text{H}_2\text{O}_2$  i un catalitzador de W(VI)

- Fonament de la reacció:

Com s'ha comentat anteriorment, el  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  només soluble en la fase aquosa i per això la d'oxigenació es duu a terme en una bifase. El catalitzador precursor  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  és ràpidament oxidat a un estat d'oxidació (VIII) per el peròxid d'hidrogen, d'acord a:



EL bisperoxowolframats resultant es troba en equilibri amb dues estructures més. Aquesta estructura (A) és poc activa, mentre que les altres dues (B i C) presents en l'equilibri, les formes mono- i di-protonades són les espècies reactives. Això ens demostra la dependència del pH del medi a més de la capacitat de transferència de fase de les espècies actives ajudades per  $\text{Q}^+$ .

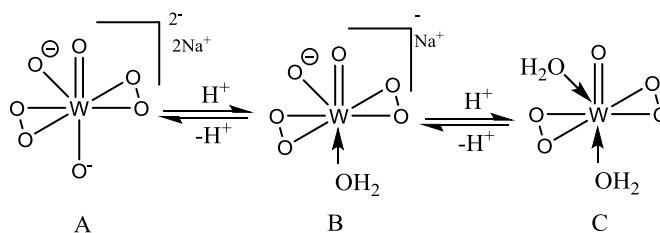


Figura 16: Equilibris del catalitzador bisperoxowolframats.

L'anió intermedi B pot ser transferit a la fase orgànica amb facilitat amb un intercanvi del catió  $\text{Na}^+$  per el catió  $\text{Q}^+$ . Una vegada B travessa a la interfase i passa a la forma I, amb l'intercanvi del contraió. Aquest complex bisperoxo I introdueix uns dels O (del grup peroxo) per obtenir la forma J i l'epòxid corresponent. Aquesta forma J pot tornar passar a la fase aquosa amb la conseqüent reoxidació, o que aquesta es dugui a terme a la interfase.

El peròxid d'hidrogen també pot servir per oxidar aldehyds a àcids carboxílics, també en un sistema bifàsic però a més de no utilitzar ni dissolvents orgànics ni halurs, s'afegeix l'avantatge de no ser necessari el catalitzador metàl·lic. La reacció té lloc via l'intermedi perhidratat, on en la fase orgànica l'ió  $\text{Q}^+$  facilita l'addició del  $\text{H}_2\text{O}_2$  i l'eliminació de l' $\text{H}_2\text{O}$  de l'intermedi tetraèdric.

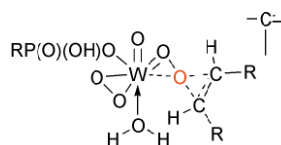
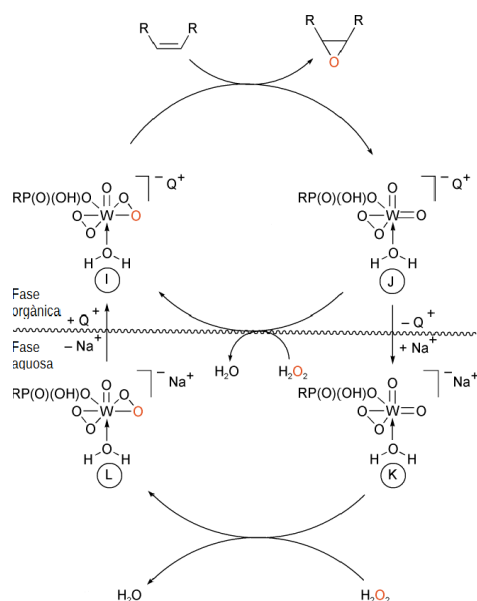


Figura 17: Estat de transició proposat per a l'epoxidació.



**Figura 18: Cicle catalític d'epoxidació d'alquens per bisperoxowolframat.**

Sense l'àcid aminometil fosfòric, l'epoxidació es duu a terme en baixos rendiments. Aquesta acidificació ajuda a l'epoxidació degut a que presumiblement la coordinació dels anions fosfat al centre de wolframi incrementa la naturalesa electrofílica de l'intermedi peroxo I, en el qual no s'ha pogut determinar l'estat d'agregació.

Si tenim en compte aquest estat de transició, TS, podem veure el perquè de la major reactivitat dels isòmers Z per sobre dels E.

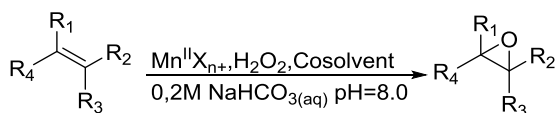
- Conclusió:

Aquests sistema catalític bifàsic és un mètode essencial per a l'oxigenació d'olefines amb l'avantatge de finalment poder separar les fases i aconseguir la separació del producte i catalitzador de forma senzilla i operativa. S'han cercat alternatives per poder eliminar la presència de l'àcid, cosa que encara no ha estat possible.

### 3.2.Oxidació amb manganès (II).

Com ja s'ha comentat anteriorment, la millor opció per aconseguir l'epoxicació d'alquens és utilitzar el peròxid d'hidrogen i juntament amb un catalitzador de W(VI). Una alternativa al W és el manganès (Mn), que té uns nivells menors de toxicitat i procedeix a temperatura ambient a diferència de la síntesis proposada amb W, a més de l'alta selectivitat amb un alt TON.

Es poden usar diverses sals de manganès (II) i un co-dissolvent, DMF o alcohol tertbutílic, cada un més adequat segons els substrat que ha de ser epoxidat<sup>[33]</sup>.

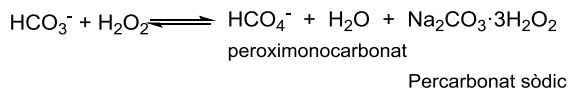


**Figura 19: Condicions de reacció d'epoxidació**

A la reacció intervé el bicarbonat sòdic, i té un paper important que cal destacar. L'epoxidació desitjada només es duu a terme en presència del bicarbonat com a mediador. Posteriors investigacions



demostren que només és necessari en quantitats catalítiques, i la importància d'aquest destaca en la combinació amb el peròxid d'hidrogen per formar peroximonocarbonat in situ. A aquest equilibri s'hi arriba en qüestió de minuts, en canvi l'epoxidació és molt més lenta. Així doncs, podríem dir que l'agent oxidant estequiomètric és el peròxid d'hidrogen i que l'espècie catalítica és el bicarbonat sòdic. Però com s'indica a continuació hi ha un segon catalitzador, el manganès (II)



El pH és un factor important en la reacció de la epoxidació. La desprotonació del bicarbonat (pKa=10.3) a carbonat comença a ser significant a intervals de pH al voltant de 8-9. Aquesta desprotonació provoca la disminució de la concentració de bicarbonat a l'equilibri reduint així la concentració de peroximonocarbonat, i per tant disminueix l'eficiència de la epoxidació.

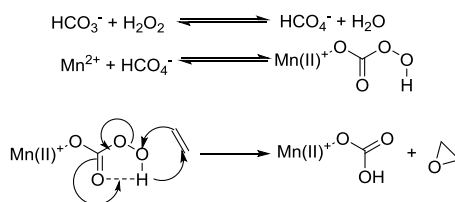
En la selecció del metall s'han triat metalls de transició del primer període i alguns candidats dels segon i tercer. El que millors resultat ha donat és el MnSO<sub>4</sub>, seguit per el Mn(OAc)<sub>3</sub>.

El DMF i el tBuOH són els millors co-dissolvents, ja que altres com DMSO, acetona o metanol són reactius en les condicions de reacció. També s'ha intentat afegir un transferidor de fase a diclorometà o metilbenzè, però no s'ha observat reacció.

Els primers estudis han revelat dos desavantatges de l'epoxidació per manganès que poden ser importants sota certes circumstàncies. Primer, els alquens terminals, monosubstituïts i alifàtics no són reactius, encara que això pot ser un avantatge en el cas de voler epoxidar olefines internes en sistemes conjugats. El segon inconvenient és que es requereixen 10 equivalents de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, motiu pel qual s'afegeixen additius per aconseguir disminuir aquesta quantitat. S'han provat diferents additius, incloent amb funcionalitats àcides i bàsiques, o que és coordinen amb facilitat al Mn(II) com l'EDTA. En DMF, amb l'addició d'àcid acetil salicílic, s'aconsegueix un alt grau de conversió amb només 2 equivalents de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a diferència dels 10 equivalents inicials. En canvi, en tBuOH com a co-dissolvent el millor additiu identificat ha estat l'acetat sòdic, reduint també la quantitat de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 2 equivalents.

- Fonament de la reacció:

Després d'identificar els millors additius, es disposa de proves espectroscòpiques que demostren la rellevància en el procés del bicarbonat i la seva posterior transformació al peroximonocarbonat.

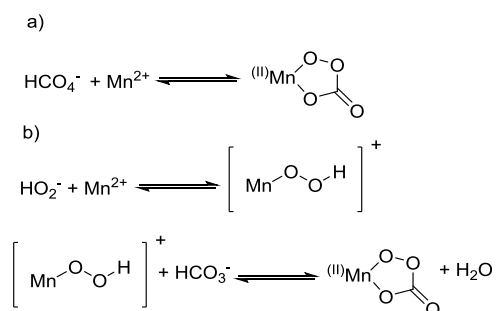


**Figura 20: Mecanisme d'epoxidació on Mn(II) actua com a àcid de Lewis**

A l'esquema de la figura 18, es descriu el mecanisme on es creu que el manganès actua com a àcid de Lewis per facilitar la ruptura de l'enllaç O-O i establir el grup carbonat sortint.

Al camí mecanístic que es considera més probable intervé un complex Mn-peroximonocarbonat. Hi ha dues possibilitats mecanístiques per a la formació d'aquest

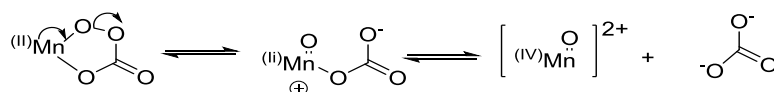
peroximonocarbonat. Una implica la generació a l'equilibri del peroximonocarbonat i aquest es coordina al Mn(II) (Figura 21a).



**Figura 21: Formació del complex peroximonocarbonat. a) Reacció directe. b) Reacció del complex amb el bicarbonat.**

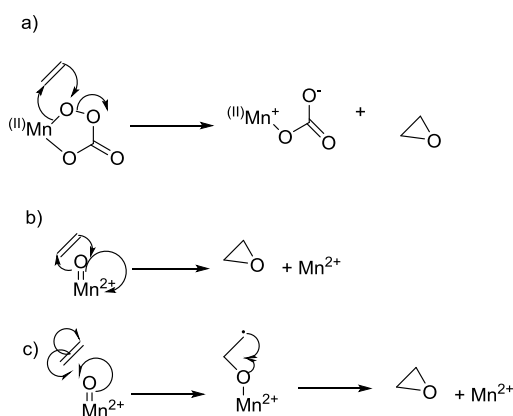
L'alternativa (Figura 21 b)) és la coordinació de l'anió peròxid al Mn(II). La desprotonació posterior i finalment la reacció amb el bicarbonat condueix al mateix intermedi. Ambdues rutes mecanístiques semblen que poden ser possibles, i es poden dur a terme simultàniament.

El pas més discutible del procés d'epoxidació és la transferència d'oxigen.



**Figura 22: Tres espècies moleculars per transferir oxigen**

Existeix la possibilitat de tres diferents espècies que poden transferir oxigen a un alquè, a priori en equilibri entre si. Aquest equilibri ens explicaria la presència del Mn(IV) a la reacció.



**Figura 23: Processos de transferència d'oxigen**

Tots tres intermedis poden epoxidar alquens directament com es veu a la figura 23a. Una alternativa és la transferència d'oxigen a través dels dos intermedis on intervé el Mn(IV) com és pot veure a la Figura 23 b i c. Els complexos de Mn(IV) és mostren com a intermedis viables per a l'epoxidació. Aquests poden actuar per dues vies diferents, a través d'una addició directa de l'alquè al lligand oxo amb la formació de l'enllaç C-O, o de manera seqüencial. Cap d'aquestes possibilitats pot ser eliminada degut a la dificultat de l'estudi d'aquest sistema. S'ha de dir, però, que tant la via b i c han estat necessaris per a l'especulació de propostes mecanístiques en sistemes similars de Mn(III) i en transferències via intermedis C-radical en isomeritzacions cis – trans.

- Conclusió:

Els esforços realitzats per millorar l'eficiència del peròxid d'hidrogen en la reacció han estat satisfactòries. Amb els additius s'ha aconseguit una millora de rendiments de la reacció i disminuir la quantitat de  $H_2O_2$ . Són necessaris additius per a alguns poc reactius perquè alguns reactius han mostrat millors rangs d'epoxidació sense additius. El cost i la manca de toxicitat de les Mn(II) fan que sigui comparable a altres catàlisis mitjançant wolframi i reni, però el fet de no necessitar lligands redueix els costos i augmenta el seu rang experimental en altres tipus de reaccions.

### 3.3.Oxidació amb ferro (III).

Una altre tipus de reacció amb peròxid d'hidrogen és mitjançant l'ús de catalitzadors de Ferro(III) que es convertiran in situ en espècies de Fe(V), els autèntics oxidants. Els enzims són per reputació els catalitzadors "verds" universals, amb l'objectiu de mimetitzar el seu treball catalític, s'han desenvolupat petites molècules mimètiques. Cal destacar en aquest sentit els complexos de ferro activadors de peròxid d'hidrogen per oxidar una gran quantitat de substrats.

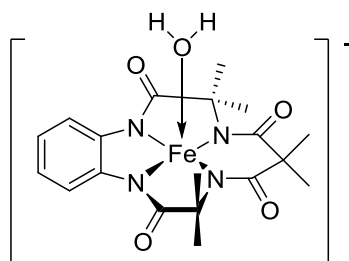


Figura 24: Complex catalític

Aquesta catàlisi emprava un complex amb un centre ferric [Fe(III)] coordinat a un lligand tetraaniònic (tetra-amido-macrocyclic-ligand, TAML)<sup>[34]</sup> com a espècie catalítica, que s'activa per reacció amb peròxid d'hidrogen. Aquest complex de Fe(III) pentacoordinat i aigua en posició axial s'obté en estat sòlid. D'aquesta manera, disposem d'una alternativa a la utilització de clor, diòxid de clor i hipoclorit sòdic que són usualment usats, i evitant la formació de subproductes com dioxines. A més, té rendiments alts a temperatura ambient, està compost per elements de simple preparació. La debilitat d'aquesta catàlisi és el curt temps de vida en dissolució, l'alt pH que requereix per a un funcionament òptim i la sensibilitat a les condicions àcides.

- Fonament de la reacció:

EL complex oxoferro(V) (figura 25) es genera a partir del complex de Fe(III) per oxidació amb peròxid d'hidrogen a temperatures baixes (-60°). Presumiblement el complex oxoferro(V) pot transformar el substrat a través d'una via de dos electrons o a través d'una via d'un electró<sup>[35]</sup>.

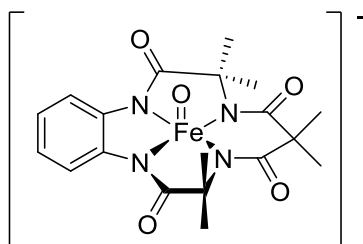


Figura 25: Fe(V)-TAML activat

En qualsevol cas que actuï via un o dos electrons, aquest retorna a l'estat d'oxidació III passant per un intermedi amb estat d'oxidació del Fe(IV). Aquest intermedi a pH>12 és igual al complex de la figura 22 però on ja s'ha inserit -OOH procedent del peròxid d'hidrogen, on la posterior eliminació d'una H<sub>2</sub>O obtenim el Fe(V).

A pH 9-11, l'obtenció del complex de Fe(V) es forma mitjançant la intervenció de dos intermedis de Fe(IV) formant-se un enllaç Fe(IV)-O-Fe(IV)

Agafada com a base la, així coneguda, oxidació de Fenton, C. White va construir complexes quirals de Fe(II) catiónics per explorar l'oxidació d'enllaços C(sp<sup>3</sup>)-H inactius<sup>[36]</sup> als corresponent alcohols.

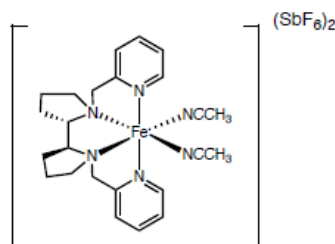


Figura 26: Catalizador PDP.

Aquest complex s'activa, com en el cas anterior, a una espècia oxoferro(V) però sent capaç de rompre enllaços C-H de manera homolítica aconseguint un intermedi de Fe(IV) i finalment obtenim l'alcohol desitjat, o inclús la cetona corresponent

Aquestes hidroxilacions es donen preferentment a carbonis terciaris que si existeixen bases de Lewis properes ho toleren, a pesar de l'acidesa de Lewis del catalizador. També es manté la estereoquímica i els alcohols secundaris s'oxiden directament a cetones, l'alcohol secundari només s'observa en cas de que es substrat estigui en excés<sup>[37]</sup>.

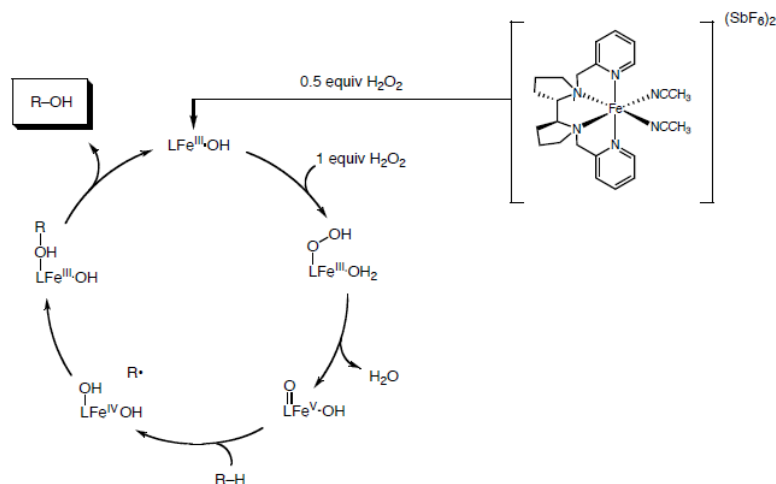


Figura 27: Mecanisme d'hidroxilació d'enllaços C-H

S'han fet diversos estudis on s'ha demostrat que es prefereixen els carbonis terciaris a secundaris, el qual suggereix una ruta mecanística via radicals, governada per factors estèrics, però en cas de presència de grups funcionals aquests poden dirigir per damunt dels factors estèrics. Aquests tipus de catalitzadors (Fe(PDP)<sup>+2</sup>xSF<sub>6</sub><sup>-</sup>), ens permet predir oxidacions en funció de l'estructura del lligand PDP i també realitzant la deshidrogenació i també realitzar deshidrogenacions directes a alcohols o cetones segons les condicions de reacció<sup>[38]</sup>.

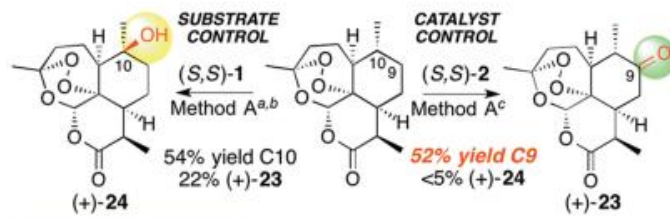


Figura 28: Variants de la reacció

- Conclusió:

Disposar d'oxidants biomimètics és una gran alternativa a las catàlisis convencionals, ja que és pot aconseguir una alternativa més amigable amb el medi ambient.

### 3.4.Oxidació amb reni (VII).

Recentment, s'ha descrit un procés on s'utilitza peròxid d'hidrogen catalitzat per un complex de reni (VII) per oxidar diferents compost orgànics nitrogenats, obtenint nitrils o imines, depenent del nombre d'hidrògens  $\alpha$  del substrat. Els peroxintermedis condueixen a oximes, o a composts nitrats en absència de d'hidrògens  $\alpha$ . Altres complexos que es poden utilitzar són  $\text{Na}_2\text{MoO}_4$  o  $\text{NaVO}_3$  també amb combinació amb el  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>[1c]</sup>.

- Fonament de la reacció.

L'espècie reactiva del metiltrioxireni es combina amb el peròxid d'hidrogen per formar l'intermedi reactiu bisperoxo de Re(VII) que és l'espècie capaç d'introduir l'àtom d'oxigen.

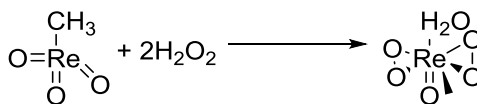


Figura 29: Intermedi bisperoxo

Aquesta reacció es duu a terme en medi metanòlic i a partir de l'intermedi bisperoxo es pot aconseguir la oxigenació de dues molècules de substrat<sup>[39]</sup>.

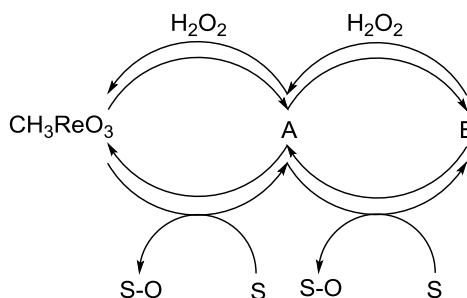


Figura 30: Cicle catalític del reni

En el cas d'amines primaris amb els carboni en alfa, di o trisubstituit, obtindríem les oximes o els composts nitrats<sup>[40]</sup>. En amines secundàries s'obtenen nitrones en presència d'hidrògens  $\alpha$ , cosa que en absència d'aquests provoca l'obtenció de nitròxids<sup>[41]</sup>. El mateix cas passa per a les amines terciàries passa el mateix que les secundàries<sup>[42]</sup>. Aquest tipus de reaccions mimetitzen al CYP450 monooxidassa capaç de realitzar aquests procés en sistemes vius<sup>[43]</sup>.

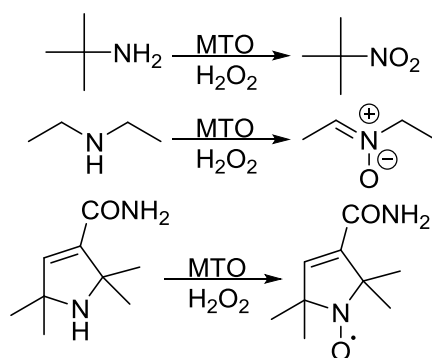


Figura 31: Exemples oxigenació d'amines per acció de MTO (metil trioxoreni) i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

- Conclusió:

Aquesta reacció es duu generalment a terme en medi etanòlic. Existeixen dades experimentals de que aquest requeriment té a veure possiblement a l'estabilització de l'intermedi peroxo, ja que la introducció de petites quantitats d'aigua ja disminueixen el rendiment. El principal inconvenient d'aquest esquema reacció és el llarg temps de reacció d'oxigenació d'amines (48h).

Aquest mateix mètode ens pot servir per a l'oxigenació de grups funcionals de sofre amb un baix estat d'oxidació, així doncs facilitant la preparació mediambientalment neta de sulfòxids o sulfones. L'esquema és el mateix que per el cas del nitrogen si s'utilitza peròxid d'hidrogen<sup>[42]</sup>. Cal dir que si es vol utilitzar O<sub>2</sub> com a oxidant estequiomètric s'hauria d'emprar un sistema de Ce(IV)/Ce(III) que transcorre a través d'un sistema homolític a través d'un intermedi radical de sofre<sup>[43]</sup>. El mecanisme de la reacció no és del tot clar. La formació d'espècies peroxo o hidroperoxo són possibles (figura 32), que són les responsables de l'acceleració i quimioselectivitat de la reacció.

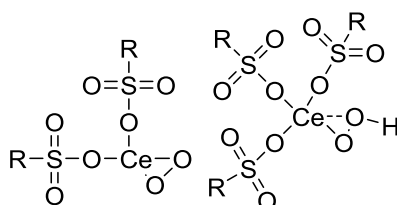


Figura 32: Espècies peroxo i hidroperoxo de Ce(IV) implicats.

### 3.5.Oxidació amb pal·ladi (II).

L'aminació d'enllaços C-H al·lílics es pot aconseguir mitjançant la intermediació de complexos d'alilPd(II). Es produeix Pd(0) com a subproducte. Així doncs s'ha tractat de trobar l'oxidant adient per a regenerar el Pd(II) necessari per a reactivar el cicle catalític. Un dels millors reoxidants estequiomètrics és la benzoquinona (BQ). Un mètode eficient de reaccions d'aminació es duu a terme mitjançant una catàlisi amb Pd(II)/bis-Sulfòxid/base de Brønsted amb el benefici d'alts TONs.

- Fonament de la reacció.

En els cicles redox de Pd(II)/Pd(0) sovint s'utilitza BQ com a oxidant degut a una doble funció, actuar com a oxidant i com a lligand del Pd(II). El que aconseguix la BQ com a lligand és de generar l'espècie reactiva π-alilPd(II) i promoure les eliminacions reductores del centre metàl·lic. Un mètode per evitar la utilització de la BQ en quantitats estequiomètriques és la introducció d'un catalitzador

extra, com pot ser la introducció d'un cycle redox mediador en quantitats catalítiques amb cobalt. D'aquesta manera s'aconsegueix que l'oxidant estequiomètric utilitzat sigui l'oxigen (o aire) amb la conseqüent obtenció d'aigua com a residu.

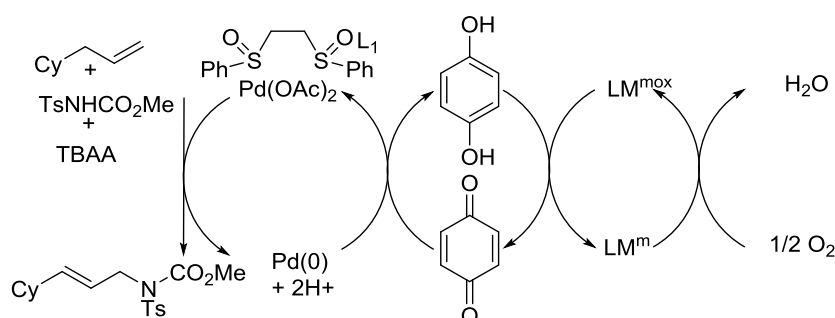


Figura 33: Cycle catalític d'una aminació al·fílica amb pal·ladi (II) com a espècie catalítica i oxigen

Donada la ubiqüitat de funcionalitats nitrogenades en compost bioactius, la seva introducció selectiva presenta una estratègia sintètica particularment poderosa. S'ha donat a conèixer un mode d'activació catalítica a través d'una base de Brønsted per dur a terme una reacció d'aminació intermolecular que procedeix a través de l'activació nucleòfila del nitrogen<sup>[44]</sup>.

- Conclusió:

Aquest esquema de reacció permet demostrar l'eficàcia en l'aminació amb una alta eficiència i un alt TON. L'alta eficàcia d'aquesta reacció ve determinada per la coordinació dels lligands que evita la coordinació del Pd(II) amb el BQ i provoca que no disminueixi l'activitat.

#### 4. Reaccions redox de deshidrogenació. Catàlisis.

L'altre mètode de reaccions redox esmentades a l'inici del document són les reaccions de deshidrogenació. Aquestes reaccions ens permeten transformar alcohols en els seus corresponents aldehids o cetones, imines a nitrils, amines en imines o enamines, etc.

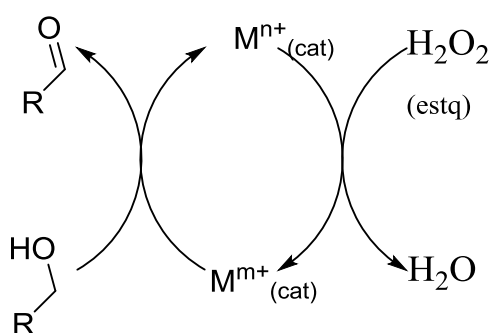


Figura 33: Cycle de deshidrogenació general

L'esquema general segueix la mateixa argumentació que per a l'oxigenació vista anteriorment. La diferència que provoca aquesta oxidació és que l'extracció de dos àtoms d'hidrogen de dos àtoms contigus provoca un canvi en la hibridació i com a conseqüència també l'aparició d'un sistema pi, degut a que passem d'un enllaç simple a un enllaç doble.

#### 4.1. Oxidació amb wolframi (VI).

L'esquema presentat anteriorment on s'utilitza una sal de wolframi (VI) per dur a terme l'epoxidació d'olefines, també és pot dur a terme amb petites variacions per a deshidrogenacions.

L'oxidació (deshidrogenació) d'alcohols a composts carbonílics s'aconsegueix amb un sistema amb la combinació de la mateixa sal sòdica de wolframi ( $\text{Na}_2\text{WO}_4$ ) i l'hidrogensulfat de metil-trioctilamoni [ $\text{CH}_3(\text{n-C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{Q}^+\text{HSO}_4^-$ ] com a catalitzador PTC (sense l'àcid fosfòric a diferència del cas anterior)<sup>[32]</sup>. En aquest sistema catalític s'ha comprovat una gran efectivitat del cicle, amb un TON de 77.000, dues ordres de magnitud superiors que els sistemes habituals.

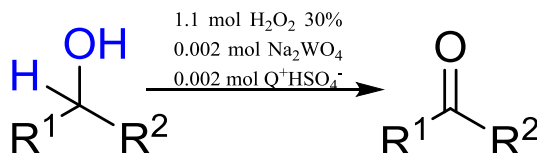


Figura 34: Deshidrogenació d'alcohols per l'acció d'una sal de "(VI) i peròxid d'hidrogen com a oxidant estequiomètric.

- Fonament de la reacció:

Seguint els passos del cas per a l'epoxidació d'olefines, el complex D, que es veu a la figura 35, intercanvia els lligands  $\text{H}_2\text{O}$ -alcohol per obtenir la forma E. Aquí es transfereix un protó i es forma l'espècie F on s'ha vist que el lligand alcòxid es deshidrogenat per el lligand hidroperòxid adjacent via un estat de transició de sis membres, on l'àtom d'hidrogen  $\alpha$  migra a l'àtom d'oxigen polaritzat positivament. Aquesta via és recolzada per la relativa reactivitat dels alcohols benzílics p-substituïts.

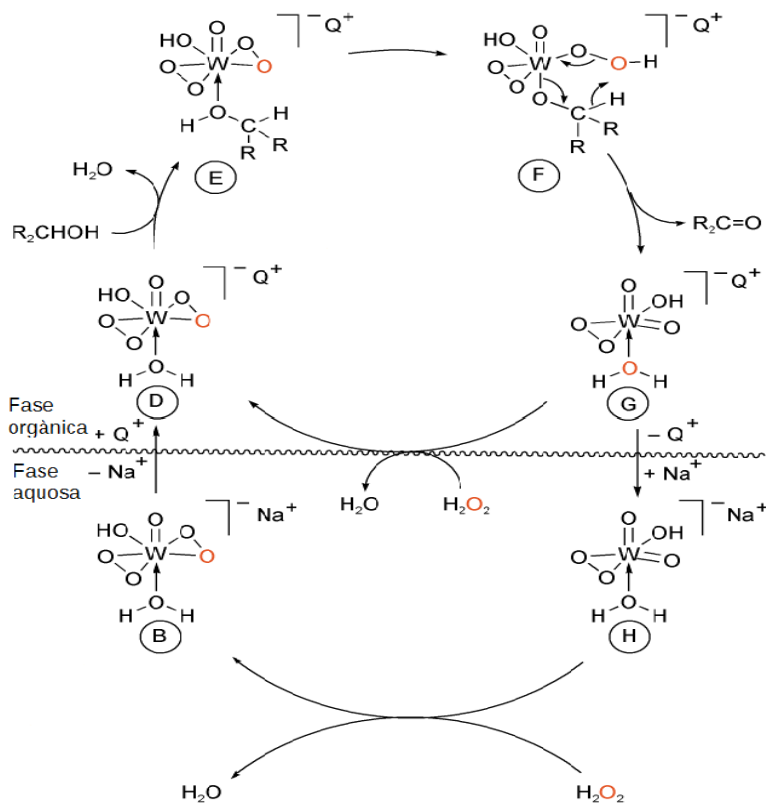


Figura 35: Cicle catalític d'oxidació d'alcohols



El compost G és reoxidat per el peròxid per tornar a obtenir B, de la mateixa manera que en el cas de l'oxigenació, a la interfase o tornant a la fase aquosa.

Mentre que a partir de l'oxidació d'alcohols secundaris obtenim cetones, a partir dels primaris obtenim àcids carboxílics amb aldehyds com a producte intermedi, on no ens podem aturar degut a la seva reoxidació via l'hidrat, o més probable, el peròxidhidrat. L'obtenció d'àcids benzílics a partir de l'alcohol corresponent és factible amb rendiments elevats, depenent de les propietats dels substituents. Els alcohols benzílics no substituïts poden arribar a l'aldehyd o l'àcid simplement augmentant la quantitat de peròxid d'hidrogen. Alcohols benzílics amb grups donadors és més factible aconseguir els aldehyds corresponents i no arribar a l'àcid carboxílic. La taula a continuació mostra l'eficàcia de les deshidrogenacions d'alcohols benzílics als corresponents aldehyds<sup>[32]</sup>.

Reactiu	Conversió (%)
p-metoxi benzaldehyd	90
p-metil benzaldehyd	91
o-metil benzaldehyd	88
Benzaldehyd	87
p-bromo benzaldehyd	81
p-cloro benzaldehyd	82
p-nitro benzaldehyd	59

Taula 1: Grau de conversió de diferents benzaldehyds

Els camí que pot dur a terme l'oxidació d'un alcohol primari depèn enormement de l'estructura i dels paràmetres de reacció, ja que els alcohols primaris simples són els que donen millors resultats. Com ja s'ha dit anteriorment, després del producte inicial de deshidrogenació, un aldehyd, pot sofrir diferents etapes de deshidrogenació i, així, donar lloc a àcids i derivats d'àcids (Figura 34).

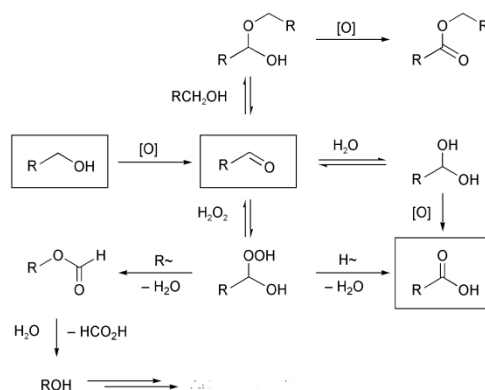


Figura 36: Rutes d'oxidació secundàries en l'oxidació d'un alcohol primari

Aquesta oxidació sense dissolvents ni halurs sovint ha estat proposada com a pràctica de laboratori per a estudiants en el Educational Chemistry i, de fet, és usada com a demostració de química verda als estudiants de química, com en el cas de la Universitat de Creighton (Nebraska, USA)<sup>[45]</sup>.

Per a obtenir els àcids carboxílics a partir d'un aldehyd, també en un sistema bifàsic però a més de no utilitzar ni dissolvents orgànics ni halurs, s'afegeix l'avantatge de no ser necessari el catalitzador metàl·lic. La reacció té lloc via l'intermedi perhidratat, on en la fase orgànica l'ió  $Q^+$  facilita l'addició del  $H_2O_2$  i l'eliminació de l' $H_2O$  de l'intermedi tetraèdric. El catalitzador de  $W(VI)$  és innecessari, el seu ús és limitat per les característiques estructurals com benzenaldehyds sense substituents, en canvi, en d'absència de catalitzadors els alcohols i les olefines no és veuen afectats.

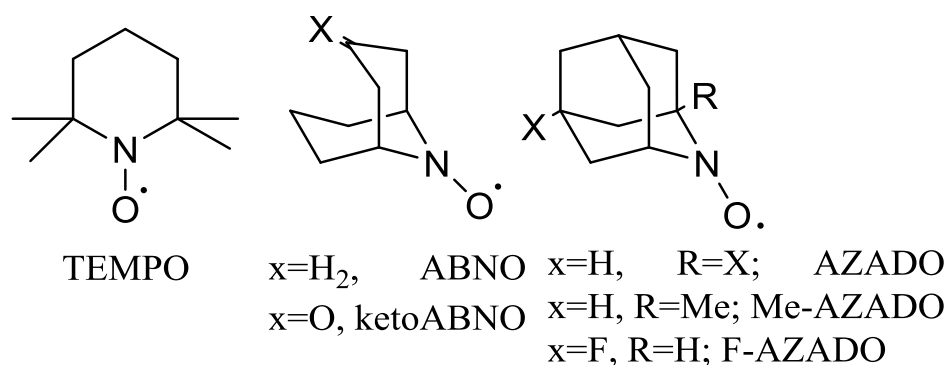
- **Conclusió:**

La utilització de peròxid d'hidrogen aquos en un sistema catalític que consisteix en un sistema bifàsic mitjançant l'efecte de  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  i  $\text{Q}^+\text{HSO}_4^-$  ens permet l'oxidació d'alcohols secundaris a cetones usant un 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  sense dissolvents orgànics ni halurs. Aquests mateix mètode pot utilitzar-se en absència de catalitzador metàl·lic per a obtenir àcids carboxílics a partir d'aldehids. Aquests mètodes són efectius, nets, segurs, operativament simples i barats, a més de les potencials aplicacions industrials.

#### 4.2. Oxidació amb coure (II).

Els aldehids i cetones són grups funcionals amplament utilitzats en la indústria farmacèutica i agrícola, i sovint s'aconsegueixen a partir de la oxidació d'alcohols. Per aquest motiu aquests darrers anys s'han desenvolupat sistemes per dur a terme aquestes rutes sintètiques d'oxidacions aeròbiques<sup>[46]</sup>.

Una millora pionera en mètodes verds ha estat la invenció i utilització de derivats d'òxids de nitrogen ( $\text{NO}_x$ ). És el cas del TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil), un radical nitroxil orgànic estable que té una ampla aplicació en reaccions d'oxidació d'alcohols. Agents oxidants que s'usen en quantitats estequiomètriques com hipoclorit sòdic ( $\text{NaOCl}$ ) o  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , poden ser substituïts per TEMPO que s'utilitza en quantitats catalítiques, conjuntament amb un oxidant estequiomètric més comú i assequible: oxigen molecular. Darreres investigacions han aconseguit desenvolupar nitroxil bicíclics amb menys impediment estèric, com l'ABNO i l'AZADO.

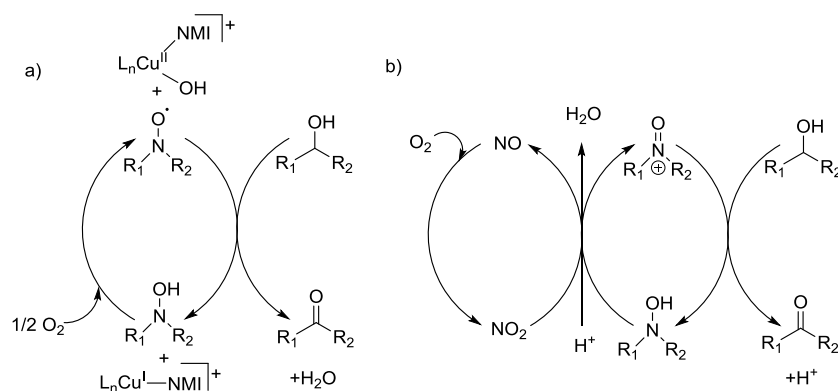


**Figura 37: Derivats de nitroxils**

Aquests catalitzadors a base de radicals nitroxils utilitzen  $\text{O}_2$  com a oxidant terminal amb l'ajuda de co-catalitzadors, ja siguin sals de metalls de transició o metalloenzims. Els catalitzadors de  $\text{Cu}(\text{II})$ /nitroxil són els més versàtils i efectius dins d'aquests grups.

- **Fonament de la reacció:**

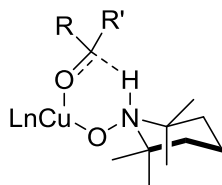
El mecanisme d'aquesta reacció es creu que va via la cooperació d'un electró del coure i del nitroxil en la reacció redox (a)<sup>[47]</sup>. Altres protocols inclouen la utilització de  $\text{NO}_x$  com a co-catalitzador i  $\text{O}_2$  com a oxidant inicial. També existeix l'alternativa sense catalitzador metàl·lic que inclou el cicle redox  $\text{NO}/\text{NO}_2$ (b).



**Figura 38:** a) Mecanisme de catalisi d'oxidació per Cu/Nitroxil per via cooperativa. b) Mecanisme d'oxidació aeròbica d'alcohols.

S'ha definit el sistema CuCl i TEMPO com a co-catalitzador el més efectiu per a l'oxidació aeròbica d'alcohols activats (figura 36a)). Ara bé, es necessiten quantitats estequiomètriques de coure i TEMPO per oxidar alcohols alifàtics menys reactius. Aquest mètode és utilitzat en un gran nombre de rutes sintètiques per preparar molècules complexes. D'aquest mètode es poden trobar diferents variants que són més eficients en diferents substrats. Un exemple és el sistema CuBr<sub>2</sub>/bpy/TEMPO/KOt-Bu és capaç d'aconseguir l'oxidació d'alcohols activats en una bifase acetonitril-aigua, encara també s'ha publicat l'oxidació d'alcohols alifàtics però a temperatures altes i llargs temps de reacció. Una altra catàlisi de Cu(II)/bpy/TEMPO amb DBU i NMI (N-metilimidazol), ha demostrat un excel·lent reactivitat enfront d'alcohols alifàtics desactivats.

Altres sistemes catalítics com CuOTf/bpy/TEMPO/NMI són efectius per a oxidar alcohols benzílics, al·lílics i alifàtics. Una millora és la d'utilitzar Cu(I) sense anions coordinats, és a dir, l'ús de parells d'ions indueix a una major reactivitat. En el cas d'alcohols activats, l'etapa limitant és l'oxidació del Cu(I) per O<sub>2</sub>, mentre que a alcohols alifàtics l'etapa limitant és la formació de Cu(II)-alcòxid.



**Figura 39:** Estat de transició

S'ha pogut demostrar que l'estat de transició ocorre mitjançant un procés retroènic de sis membres<sup>[48]</sup>. Aquest estat de transició té una energia menor en el cas de Cu/ABNO que per al Cu/TEMPO, degut al menor perfil estèric del bicicle, i per tant això ens explica la major reactivitat enfront a un major nombre de substrats. El canvi de lligand també pot afectar a tolerar diferents grups funcionals on s'aconsegueixen alts rendiments amb temps menors d'una hora.

En el que es refereix a l'oxidació aeròbica d'alcohols catalitzada per nitroxil/NO<sub>x</sub>, (Figura 38, b)) s'ha anat desenvolupant als darrers anys complementàriament al sistema Cu/TEMPO. Les reaccions de NO<sub>x</sub> com a co-catalitzador amb radicals nitroxils també necessiten TEMPO, Br<sub>2</sub>, i NaNO<sub>2</sub> i és una reacció efectiva amb aire com a oxidant. S'ha vist que el F-AZADO té una gran reactivitat en l'oxidació d'alcohols en aquestes condicions, que comparat amb els derivats de l'AZADO s'ha demostrat que la incorporació de grups atractor d'electrons condueixen a una reactivitat major a aire ambient.

- Conclusió

Aquests mètode de deshidrogenació és un dels primers mètodes pràctics i sintèticament amb èxit. El sistema Cu/nitroxil iguala, i fins i tot supera, la utilitat de molts sistemes redox convencionals. La utilització d'aquesta síntesis té un gran potencial per dur-se a terme a la indústria on el distintiu “verd” ha de provocar un impacte més important.

#### 4.3.Oxidació amb ruteni.

Un sistema mitjançant un catalitzador heterogeni de ruteni suportat sobre alúmina (aparentment ruteni (0)) és una opció per a la deshidrogenació d'amines i obtenir grups nitrils o imines. Un gran nombre de complexes de ruteni s'han utilitzat per l'oxidació d'amines amb dioxigen, iodebenzè i ions persulfat com a oxidant estequiomètric. No obstant, aquests sistemes no són molt usats deguts al baix TON i la formació de quantitats significants de subproductes. Estudis mes recents demostraren que el sistema de Ru/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, on l'espècie activa és l'hidròxid que es forma, que en un principi s'utilitzava per la deshidrogenació d'alcohols, també era eficaç per a la deshidrogenació d'amines. Després de l'oxidació, el catalitzador pot ser fàcilment separat per filtració i pot ser utilitzat posteriorment sense perdre selectivitat ni activitat<sup>[49]</sup>.

- Fonament de la reacció:

Amb aquest sistema i catalitzador es pot dur en gran rendiment l'oxidació de amines activades i no activades, tant primàries com secundàries, incloent les cícliques. També s'observen petites quantitats de N-alkilamides que es formen com a productes de condensació. Un estudi per determinar com es formaven les imines com a intermedi i la seva ràpida deshidrogenació per generar el nitrils, i es va determinar que aquest no és radicalari.

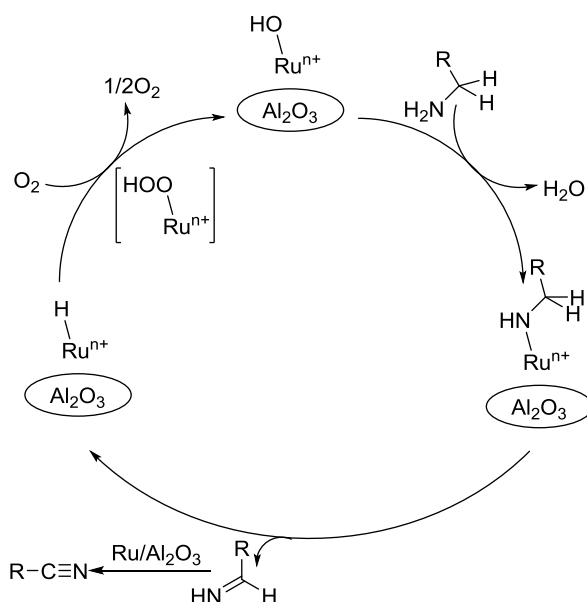


Figura 40: Cicle catalític del ruteni

Aquí es pot veure una proposta del possible mecanisme<sup>[49]</sup>. Inicialment hi ha un intercanvi de lligant entre les espècies de ruteni hidròxid i l'amina donant lloc a espècies amidur de ruteni. Seguidament aquesta adducte sofreix una β-eliminació per formar la corresponent imina i l'hidrur de ruteni.

- Conclusió:

Un bon mètode per dur a terme la catàlisi heterogènia d'amines no activades és a través d'aquests catalitzador Ru/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mitjançant O<sub>2</sub> o aire a 1 atmosfera. Un sistema eficient i que pot ser de gran importància en la indústria i en la síntesis química desplaçant la utilització d'oxidants metàl·lics com dicromat, permanganat, diòxid de manganès o òxid de plata, els quals el seu ús és indesitjat des del punt de vista econòmic i mediambiental.

#### 4.4.Oxidació amb níquel (II).

Els sistemes catalítics per a la deshidrogenació de tiols sovint tenen el problema de la sobreoxidació, per aquest motiu és de gran interès la investigació de sistemes per controlar aquests fets. Molts dels sistemes que actualment permeten controlar aquesta sobreoxidació tenen el desavantatge de llargs temps de reacció, difícil de manejar o la falta d'aplicació general a diferents tipus de tiols. D'altres com l'excés de quantitats estequiomètriques de reactius o la utilització d'agents oxidants forts en medis àcids/bàsics. Aquest procés és viable econòmicament i amigable amb el medi ambient perquè no requereix alta temperatura, sistemes àcid-base durs i s'obté un alt rendiment i quimioselectivitat.

- Fonament de la reacció.

En els darrers anys, s'ha investigat les propietats de les nanopartícules de metalls de transició. La seva gran superfície específica és segurament el la responsable de les seves propietats catalítiques. El paper de les nanopartícules és essencial, igual que l'oxigen, en l'absència d'un dels dos la reacció no transcorre.

Després de la reacció, les nanopartícules de Ni(II) es poden reciclar per centrifugació i poden ser usades amb el mateix rendiment fins a sis cicles catalítics. La reacció es duu a terme mitjançant hexanol com a co-surfactant, TX-100 com a surfactant (comercial) i en una solució salina aquosa<sup>[50]</sup>.

#### 5.2.1. Conclusions.

Les nanopartícules actuen com a catalitzador verd que pot dur a terme una oxidació selectiva de diferents tiols a disulfurs (cicle A) o sulfòxids (cicle B). A més, els darrers estudis han utilitzat catalitzadors mixtes de nanopartícules de Ni/Fe<sup>[51]</sup>, amb estructura d'espínela, per a l'oxidació amb peròxid d'hidrogen.

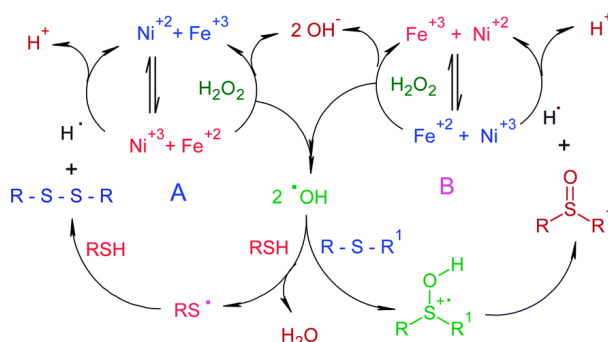


Figura 39: Cicle catalític del Ni/Fe

Aquest sistema ens permet oxidar de tiols a disulfurs i d'aquests a sulfòxids, podent obtenir els dos productes. La reacció transcorre a través de la generació de OH radicals i anions OH. El catalitzador es pot reciclar mitjançant una separació magnètica i el gran nombre TON el fan un candidat amb potència per a dur a terme aquest tipus de reaccions.

## 5. Conclusions.

Al llarg d'aquest treball, s'han proposat diferents mètodes per dur a terme reaccions redox, tant d'oxigenació com de deshidrogenació, més amigables amb el medi ambient. Aquests sistemes, reduint la quantitat de catalitzador de metall de transició a quantitats catalítiques, i utilitzant com a oxidant estequiomètric oxigen o peròxid d'hidrogen que proporciona aigua com a subproducte, són els sistemes que s'han d'imposar a l'hora de dur a terme dites síntesis.

Com hem pogut veure, la majoria d'aquests catalitzadors funcionen a través de la formació d'un peroxo intermedi de tipus peroxo metàl·lics. La seva facilitat de transferir l'oxigen segurament es deu a la labilitat de l'enllaç O-O, a la gran tensió del cicle de tres costats del M-O-O i el moment on aquest s'obri és gràcies a l'alta tensió del cicle i l'alliberament d'energia.

Un exemple clar, ja s'ha demostrat en la utilització de catalitzadors de ferro, concretament el TALM explicat anteriorment. És d'important aplicació en la indústria tèxtil o del paper, on s'utilitzen blanquejants i s'ha permès l'eliminació d'halurs gràcies a aquesta alternativa. Algunes de les darreres tecnologies on s'ha implantat el TALM és en la neteja de roba amb l'objectiu de disminuir la quantitat d'aigua que s'usa, introduint-lo en detergents per localitzar i destruir petites molècules<sup>[38]</sup>.

També cal dir que en l'estudi del TALM s'han realitzat variacions amb la finalitat d'aconseguir reduir la contribució d'energia i augmentar l'eficiència en diferents tipus de reaccions. Variacions com canvi del lligand axial per piridina, imidazol o azida; o la variació de porcions de l'estructura del macrocicle amb la introducció de linkers orgànics<sup>[38]</sup>.

L'àcid adípic és de gran importància en la indústria tèxtil, que permet l'obtenció de 2,6 milions de tones anuals de Nylon-6,6. Aquests processos es duen a terme amb l'oxidació estequiomètrica amb  $N_2O$ <sup>[52]</sup>, que és una dels principals causants de l'escalfament global i la disminució d'ozó. Un altre mètode utilitzat és la descomposició tèrmica<sup>[53]</sup>, fet que requereix una gran quantitat d'energia, encara que disminueixen en un 80% les emissions d'àcid nítric. Aquí és un gran camp on la introducció d'aquestes noves metodologies tenen gran prospecció<sup>[54]</sup>. El mètode proposat per Noyori<sup>[32]</sup> permet dur a terme l'obtenció de l'àcid a partir de l'oxidació amb peròxid d'hidrogen amb un catalitzador de wolframi, evitant així l'ús d'àcid nítric i la gran quantitat d'energia per a la descomposició tèrmica.

La producció de la hidroquinona, un important intermedi per a la fabricació de materials polimèrics, proporciona una gran quantitat de subproductes i una baixa eficiència. Una nova ruta per a la obtenció a partir de l'oxigenació de la anilina és mitjançant la síntesis d'oxigenació amb manganès explicada anteriorment.

En la indústria es duen a terme una gran varietat de reaccions d'oxidació, que actualment es duen a terme mitjançant oxidants estequiomètrics com crom (VI) o manganès (VII) provocant un gran volum de residus metàl·lics mediambientalment inacceptables. En aquests punts és on té gran importància el tipus de reaccions explicades anteriorment, les quals ja s'estudien amb la incorporació d'aquestes rutes en la indústria.

Encara que la majoria d'aquests mètodes estan en fase de desenvolupament i són pocs els casos que s'han implantat a gran escala, és cap a on s'ha de dirigir la síntesis i la indústria química per poder arribar a uns mètodes menys contaminants, consumint menys recursos naturals i amb una eficiència molt major en les reaccions.

## 6. Bibliografia.

- [1] Anastas, P.T., Williamson, T. C. (1998) "Green Chemistry. Frontiers in benign chemical syntheses and processes". Oxford University Press.; Anastas, P. T., Warner, C. J. (1998) "Green Chemistry: Theory and practice". Oxford University Press.; Sheldon, R. A., Arends I. (2007) "Green Chemistry and Catalysis". Wiley-VCH.
- [2] <https://www3.epa.gov/>
- [3] December 16, 1970: [First Administrator on establishment of EPA](#); July 10, 1975..
- [4] <http://www.eea.europa.eu/>
- [5] REGLAMENTO (CE) No 1907/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO.
- [6] Anastas, P. T.; Warner, J. C. "Green Chemistry: Theory and Practice", Oxford University Press: New York, 1998, p.30.
- [7] "Using the Right Green Yardstick: Why Process Mass Intensity Is Used in the Pharmaceutical Industry To Drive More Sustainable Processes". *Org. Process Res. Dev.*, 2011, 15 (4), pp 912–917.
- [8] Barry M. Trost; "The Atom Economy-A Search for Synthetic Efficiency"; *Science* 1991, (254), pp 1471-1477.
- [9] B.M. Trost "Atom Economy. A Challenge for Organic Synthesis" *Angew. Chem.Int. Ed.* 1995, 34, 259-281.; B.M. Trost; "On Inventing Reactions for Atom Economy" *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 695-705.
- [10] R. A. Sheldon "Atom efficiency and catalysis in organic synthesis" en *Pure and Appl. Chem.* 2000, 72, 1233-1246.
- [11] T. Newhouse, P.S. Baran, R.W. Hoffmann "The economies of synthesis". *Chem. Soc. Rev.*; 2009, 38, 3010.
- [12] "[The Nobel Prize in Chemistry 2005](#)". The Nobel Foundation. Retrieved 2006-08-04.
- [13] "Hydrazine" in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Jean-Pierre Schirmann, Paul Bourdauducq, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [14] <http://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/principles/green-chemistry-principle--5.html>
- [15] "A New Polymer Platform for the Future – Sorona from Corn Derived 1,3-Propanediol". Kurian, Joseph V.; *Journal of Polymers and the Environment* 2005, 13, No. 2 . 159.
- [16] P.S. Baran, T.J. Maimone, J.M. Richter, "Total synthesis of marine natural products without using protecting groups", *Nature*, 2007, 446, 404-408.; I.S. Young, P.S. Baran, "Protecting-group-free synthesis as an opportunity for invention", *Nature Chem.* 2009, 1, 193-205.
- [17] "Biocatalysis for Sustainable Organic Synthesis". R.A. Sheldon, F.Van Rantwijk. *Australian Journal of Chemistry.* 2004, 57(4) 281 – 289.
- [18] "Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design". R.A. Sheldon; *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 1437-1451.
- [19] "Acceptable Risk, Professional Safety". Manuele F. A. 2010, 30-38.
- [20] "Redox Economy in Organic Synthesis". N. Z. Burns, P.S. Baran, R.W. Hoffman. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 2954-2867.
- [21] Lipshutz, B.H. "Green chemistry next: Moving from Evolutionary to Revolutionary". *Aldrichimica Act.* Vol 48, NO. 1, 2015, 3-4.
- [22] "Chicken Electronics: A Technology Plucked from Waste". *Environ Health Perspect.* 2004; 112(10): A564–A567.
- [23] Zhao, M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5323-5326.
- [24] Takemasa, T; Masamune, S, *Tetrahedron Letters* 1986, 27(38), 4537-40.
- [25] Voet, D. & Prat, J. 2007. "Fundamentos de Bioquímica". 2ED.

- [26] Banci, Lucia, ed. (2013). *Metallomics and the Cell*. Series editors Sigel, Astrid; Sigel, Helmut; Sigel, Roland K.O. Springer.
- [27] Stenkamp, R.E. "Dioxygen and hemerythrin". *Chem. Rev.* **1994**, 94: 715-726.; Wirstam M., Lippard, S.J., Friesner R.A. "Reversible Dioxygen Binding to Hemerythrin". *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3980-3987.
- [28] White, C.; "Remote oxidation of aliphatic C-H Bonds". *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 14590
- [29] Shaw, N.M.; *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 425.
- [30] Howard, J, A.; *Adv. Free-Radical Chem*, **1972**, 4, 49.
- [31] "The Chemical News", 46 (1192): 141-142.
- [32] Noyori, R. "Green oxidation with aqueous hydrogen peroxide". *Chem. Commun.* **2003**, pp 1977-1886
- [33] Lane, S. B., Vogt, M.; "Manganese-Catalyzed Epoxidation of alkenes in Bicarbonate solutions". *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11946-11954
- [34] Collins, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 782-790.
- [35] "Advances in Inorganic Chemistry". **2009**, 61, 417-521.
- [36] White, M.C. *Science*. **2007**, 318, 783; Chen, M. S.; White, M.C. *Science*. **2010**, 327, 566.
- [37] Bassan, A., Biornberg, M. R. A.; *Chem. Eur. J.*; **2005**, 11, 692.
- [38] Gormisky, P. E., White, M. C.; "Catalyst Controlled Aliphatic C-H Oxidations with a Predictive Model for Site-Selectivity". *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 14052-14055.
- [39] Zhu, Z., Esperson, J. H., "Kinetics and mechanism of oxidation of anilines by hydrogen peroxide catalyzed by methylrhenium trioxide". *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1326-1332.
- [40] Murahashi, S., "Synthetic aspects of Metal-Catalyzed Oxidations of Amines and Related Reactions". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2443.
- [41] Sharpless, K. B., "A simple and efficient method for the preparation of Pyridine N-Oxides". *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1740.
- [42] Adam, W., Mitchell, C. M., "Chemoselective MTO(VII)-catalyzed sulfoxidations with hydrogen peroxide". *Tetrahedron* **1994**, 50, 13121.
- [43] Reich, H. J., Chow, F. "Selective oxidations of sulfides to sulfoxides using immobilised cerium alkyl phosphonate". *Synthesis* **1978**, 299.
- [44] Mizuno, T., "Aerobic Linear Allylic C-H Amination". *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 1266.
- [45] Hulce, M., "Organic-solvent-free Phase-Transfer oxidation of alcohols". *J. Chem. Educ.* **2001**, 78, 66.
- [46] Ryland, B. L., Stahl, S. S., "Practical aerobic oxidations of alcohols and amines with homogeneous copper/TEMPO and related catalyst system". *Angew. Chem Int. Ed.* **2014**, 53, 8824.
- [47] McCann, S. D., Ryland, B. L., "Mechanism of alcohol oxidation mediated by Copper(II) and nitroxyl radicals". *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 12166.
- [48] Komiya, N., Nakae, T., "Ruthenium-catalysed oxidative cyanation of tertiary amines with molecular oxygen or hydrogen peroxide". *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11005.
- [49] Mizuno, N., Yamaguchi, K., "Efficient heterogeneous aerobic oxidation of amines by a supported ruthenium catalyst". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1479.
- [50] Saxena, A., "Ni-nanoparticles: An efficient green catalyst for chemo-selective oxidative coupling of thiols". *J. Mol. Cat.* **2007**, 269, 35.
- [51] Kulkarni, A., *RSC. Adv.* **2014**, 4, 36702.
- [52] Thiemens, M. H., Trogler, W. C.; *Science*. **1991**, 251, 932.
- [53] Shimizu, A.; "Chemosphere: Global Change Sci." **2000**, 2, 425.
- [54] Ishii, Y.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4520.