



Departamento de
Química Orgánica
Universidad Zaragoza



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza

Síntesis de diéters derivados de glicerol a partir de epiclorhidrina mediante catálisis ácida y básica

Memoria de TFG presentada por Sara Gracia Barberán
(Febrero 2018, Zaragoza)



Director: José I. García Laureiro

Directora: Elisabet Pires Ezquerra



Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea

Resumen

Hoy en día una de las líneas de investigación más activas de la química sostenible es la síntesis de nuevos disolventes, denominados *green solvents*, que sean capaces de sustituir a los disolventes orgánicos convencionales procedentes del petróleo, que habitualmente son contaminantes, peligrosos y tóxicos

Una de las moléculas de partida más interesante para la preparación de estos nuevos disolventes es el glicerol, materia prima renovable que se obtiene fácilmente de los aceites vegetales. Entre sus derivados destacan los éteres, por su estabilidad química, su versatilidad estructural, y su baja toxicidad.

En este trabajo fin de grado se ha desarrollado un método para la síntesis de diéteres no simétricos de glicerol a partir de epiclorhidrina (ECH) mediante un proceso en dos pasos.

En primer lugar se lleva a cabo la síntesis de 3-alcoxi-1-cloropropan-2-oles a partir de la reacción de epiclorhidrina (ECH) con un alcohol en medio ácido. Se han estudiado distintos catalizadores ácidos heterogéneos en esta reacción, así como la influencia de la naturaleza de los distintos alcoholes de partida. Los mejores resultados se han obtenido con los catalizadores Nafión NR50 y K-10-H⁺, ambos recuperables en varios ciclos de reacción. En cuanto a los mejores rendimientos se han obtenido con los alcoholes de cadena más corta (metanol y etanol).

Además, se han purificado y caracterizado mediante ¹H y ¹³C-RMN los distintos productos obtenidos en esta primera reacción.

A continuación, a partir de los 3-alcoxi-1-cloropropan-2-oles obtenidos en las reacciones anteriores y mediante el empleo de catálisis básica (KOH), se ha realizado la síntesis de una serie de nueve diéteres de glicerol no simétricos diferentes con excelentes rendimientos.

Abstract

Nowadays one of the most attractive research lines within Green Chemistry is the development of new solvents from renewable raw materials that may be capable to substitute traditional organic solvents, often polluting, hazardous and toxic.

One of the most interesting starting compound for these new solvents synthesis is glycerol, a renewable raw material that can be easily obtained from vegetal oils. Amongst their derivatives we will focus on ethers, because of their chemical stability, structure versatility and low toxicity.

In this dissertation a new synthesis of non-symmetric glycerol diethers from epichlorohydrin (ECH) has been developed *via* a two-step process.

First, the synthesis of 1-alkoxy-3-chloropropan-2-ols has been carried out by reaction of epichlorohydrin and an alcohol using acid catalysis. Several heterogeneous acid catalysts have been studied, together with the influence of the nature of the different alcohols. The best results have been obtained with Nafion NR50 and K-10-H⁺ catalysts, which can also be easily recovered and reused in several reaction runs. Regarding reaction yield, short chain alcohols (i.e. methanol and ethanol) have been proven to be the best candidates.

All the products obtained in this first reaction have been purified and characterized using ¹H and ¹³C-NMR.

Second, the 1-alkoxy-3-chloropropan-2-ols obtained from the above reactions have been made react with several alcohols in the presence of a basic catalyst (KOH). In this way, the synthesis of nine different non-symmetric glycerol diethers has been achieved with outstanding yields.

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo ha supuesto para mí un periodo de aprendizaje intenso, no solo en el campo científico sino también a nivel personal, por lo que me gustaría agradecer a todas aquellas personas que me han ayudado durante este proceso.

En primer lugar, agradecer al grupo de investigación CHESO la oportunidad que me ha brindado para llevar a cabo este trabajo, el cual me ha permitido aumentar mis conocimientos en un campo tan relevante hoy en día como es la química sostenible.

Agradezco también a mis tutores su gran dedicación y apoyo, en especial a Elisabet por estar siempre dispuesta a ayudarme, aconsejarme y enseñarme.

Por supuesto, agradecer a todos mis compañeros de laboratorio, en especial a Alejandro ya que sin su gran ayuda la realización de este trabajo no hubiese sido posible.

No podría olvidarme de Daniel y Rocío quienes me han acompañado durante toda mi carrera tanto en los buenos como en los malos momentos.

Y por último a mis padres y a mi hermana por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
3. OBJETIVOS	8
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
4.1. REACCIÓN DE SÍNTESIS DE [ROCI] A PARTIR DE ECH UTILIZANDO DISTINTOS CATALIZADORES ÁCIDOS SÓLIDOS	9
4.1.1. Síntesis de [10Cl]	11
4.1.2. Síntesis de [20Cl]	12
4.1.3. Síntesis de [3i0Cl]	12
4.1.4. Síntesis de [3FOCl]	13
4.1.5. Síntesis de [40Cl]	14
4.1.6. Conclusiones de la síntesis de los derivados ROCl	14
4.1.7. Estudio de la recuperación de los mejores catalizadores	15
4.2. REACCIÓN DE [ROCI] EN MEDIO BÁSICO PARA LA OBTENCIÓN DE 1,3-DIÉTERES DERIVADOS DE GLICEROL DISTÍNTAMENTE SUSTITUÍDOS.	15
5. CONCLUSIONES	17
6. PARTE EXPERIMENTAL	18
6.1. SÍNTESIS DE LOS ROCl A PARTIR DE EPICLORHIDRINA CON DISTINTOS ALCOHOLES	18
6.1.1. Procedimiento	18
6.1.2. Seguimiento de la reacción y determinación de resultados	19
6.1.3. Purificación y caracterización de los ROCl	20
6.1.4. Caracterización	21
6.1.5. Calibrados	21
6.2. SÍNTESIS DE ROR' A PARTIR DE ROCl	22
6.2.1. Procedimiento	22
6.2.2. Seguimiento de la reacción	22
7. BIBLIOGRAFÍA	24
8. ANEXOS	25
8.1. CALIBRADOS	25
8.1.1. Calibrado ECH	25
8.1.2. Calibrado 10Cl	25
8.1.3. Calibrado 20Cl	26
8.1.4. Calibrado 3FOCl	27

8.1.5. Calibrado 3iOCI	27
8.1.6. Calibrado 4OCI	28
8.2. CROMATOGRAMAS	29
8.2.1. Cromatogramas de las reacciones de síntesis de [ROCI]	29
8.2.2. Cromatogramas de las reacciones de síntesis de [ROR']	31
8.3. CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS	35
8.3.1. [1OCI]	35
8.3.2. [2OCI]	36
8.3.3. [3FOCI]	38
8.3.4. [3iOCI]	39
8.3.5. [4OCI]	41

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el concepto de “Química Sostenible” ha adquirido una gran importancia para el diseño de productos químicos y procesos que sean más respetuosos con el medio ambiente. El término “Química Sostenible” fue propuesto por primera vez en 1991 por Paul T. Anastas y John C. Warner y sus doce principios fueron desarrollados por los mismos investigadores en 1998.¹

La química sostenible consiste en el diseño de productos químicos y de procesos que reduzcan o eliminen el uso o la generación de sustancias peligrosas. Los doce principios en los que se basa se pueden resumir como: minimización de la producción de residuos, economía atómica del proceso, síntesis de productos y auxiliares más seguros, eficiencia energética, uso de materias primas renovables, reducción de derivados, uso de catálisis, diseño para la degradabilidad, prevención de la contaminación y prevención de riesgos.²

El uso de materias primas renovables (MPR) es uno de los pilares de esta nueva química más respetuosa con el medio ambiente. Entre las MPR más importantes destacan los carbohidratos, materias lignocelulósicas, grasas y aceites. Estas MPR deben de ser la base para el desarrollo de nuevos materiales, disolventes y combustibles, capaces de sustituir a los procedentes de la industria petroquímica. En este contexto aparece el término de biorrefinería, que hace referencia a aquellas industrias que procesan MPR para la obtención de productos químicos o biocombustibles.³

Un campo de creciente interés dentro de la química sostenible es la búsqueda de nuevos disolventes provenientes de estas fuentes renovables, especialmente en conexión con la posibilidad de utilizar MPR para producir disolventes menos peligrosos y más respetuosos con el medio ambiente que los empleados en la actualidad, derivados de petróleo.⁴ En este contexto, el desarrollo de disolventes verdes o renovables (*green solvents*) está estrechamente relacionado con el uso de MPR, y con el concepto de biorrefinería. Un ejemplo de proceso de biorrefinería es la producción de biodiésel a partir de aceites vegetales. En este proceso aparece glicerol como producto concomitante de la transesterificación de los ésteres grasos, representando el 10% en peso de la producción total. En la actualidad, la producción mundial de glicerol procedente de las transformaciones de aceite vegetal supera los 2 millones de toneladas métricas anuales, por lo que constituye un valioso producto de partida para obtener productos químicos⁵ siendo los disolventes uno de los más importantes⁶⁻⁹.

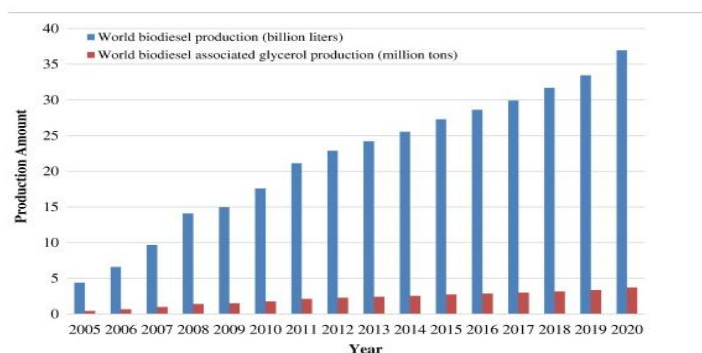


Figura 1: Producción mundial de biodiésel¹⁰

Los disolventes son necesarios en grandes cantidades para diferentes industrias y aplicaciones como medios de reacción, medios dispersantes o agentes de limpieza, entre otros.

La mayor parte de los disolventes orgánicos son actualmente derivados del petróleo, y muchos de ellos son compuestos volátiles, peligrosos, tóxicos y perjudiciales. Por lo tanto, la búsqueda de disolventes menos tóxicos y biodegradables capaces de reemplazar a los disolventes orgánicos convencionales es un área activa de investigación. En este contexto, el uso de glicerol, así como el de algunos de sus derivados, como disolventes es un tema actual que ha sido motivo de algunas revisiones recientes como la publicada en 2014 publicada por García y colaboradores.⁹

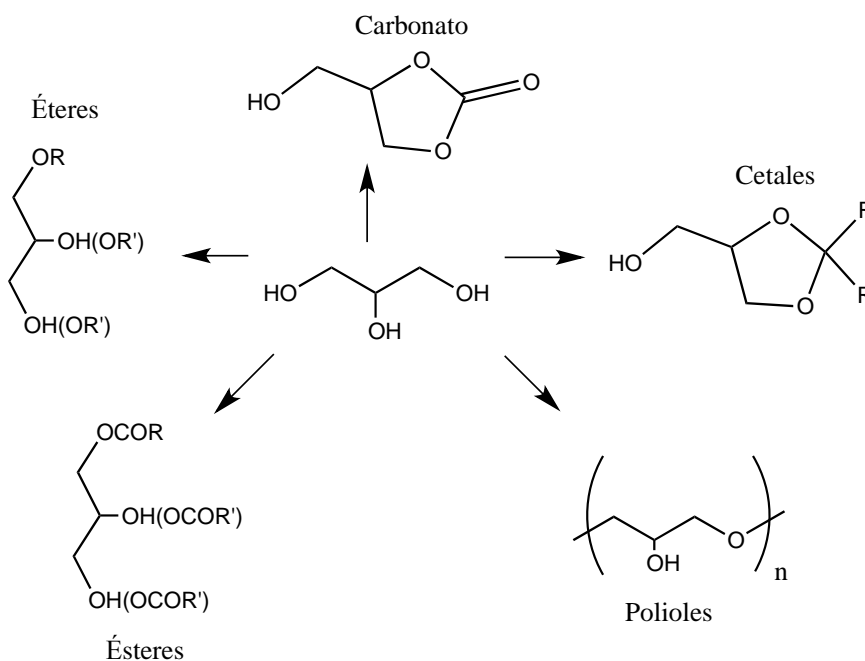


Figura 2: Derivados de glicerol que pueden ser utilizados como disolventes

Para el diseño de la síntesis de estos derivados de glicerol, es crucial el uso de catalizadores, siendo éste uno de los doce principios de la química verde. La catálisis permite una utilización de los recursos y un diseño de los procesos más eficiente. La formación de residuos causada por el uso reactivos estequiométricos puede superarse usando catalizadores adecuados, que además nos permitan rebajar la energía de activación de la transformación, mejorando la velocidad de reacción y su selectividad.¹¹

El presente trabajo aúna varias líneas de la química sostenible: el uso de la catálisis para una síntesis más eficiente de disolventes sostenibles provenientes de fuentes renovables.

2. ANTECEDENTES

Los éteres de glicerol destacan de entre otros derivados de glicerol por su relativa inercia química que los hace muy adecuados como disolventes, así como para otros usos, según la longitud de la cadena alquílica (R).¹²

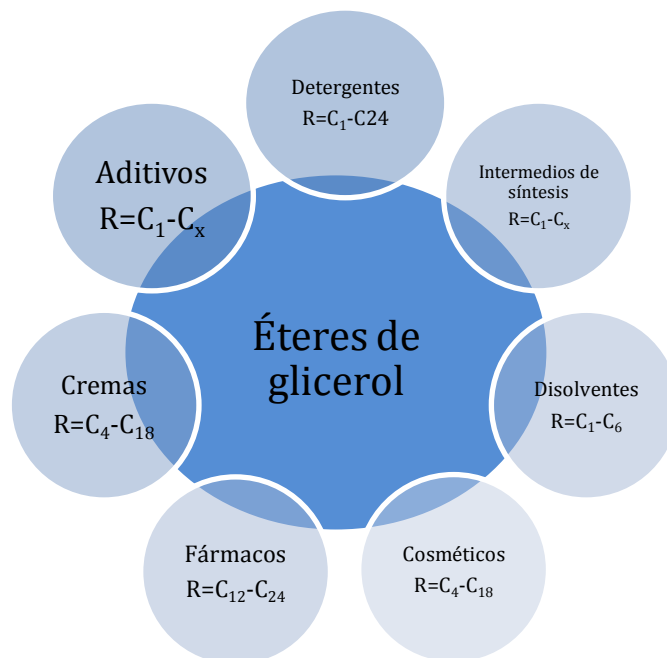


Figura 3: Aplicaciones de los monoésteres de glicerol

Por este motivo, se ha publicado recientemente una gran cantidad de artículos sobre este tema, en los que se presta gran interés a la síntesis y aplicaciones de estos compuestos.

Para la preparación de los éteres derivados de glicerol, la propuesta más evidente, es la síntesis directa a partir de glicerol; sin embargo, es difícil conseguir reacciones con buena selectividad debido a la formación de mono-, di- y triésteres de glicerol.

En 2015, Lemaire y colaboradores,¹² publicaron una revisión en la que aparecen las distintas propuestas sobre las síntesis de éteres de glicerol reportadas hasta la fecha. En esta revisión se cita, entre otras, la metilación de glicerol con sulfato de dimetilo e hidróxido de sodio, en la cual aparece una mezcla de glicerol mono-, di- y trimetilado.¹³

Con el empleo de catalizadores ácidos tampoco se ha conseguido mejorar la selectividad de las reacciones. Así, en la eterificación de glicerol con *tert*-butanol mediante el uso de Amberlyst 35, un catalizador ácido de Brönsted, también se obtienen mezclas de mono, di y triésteres de glicerol en distintas proporciones.¹⁴

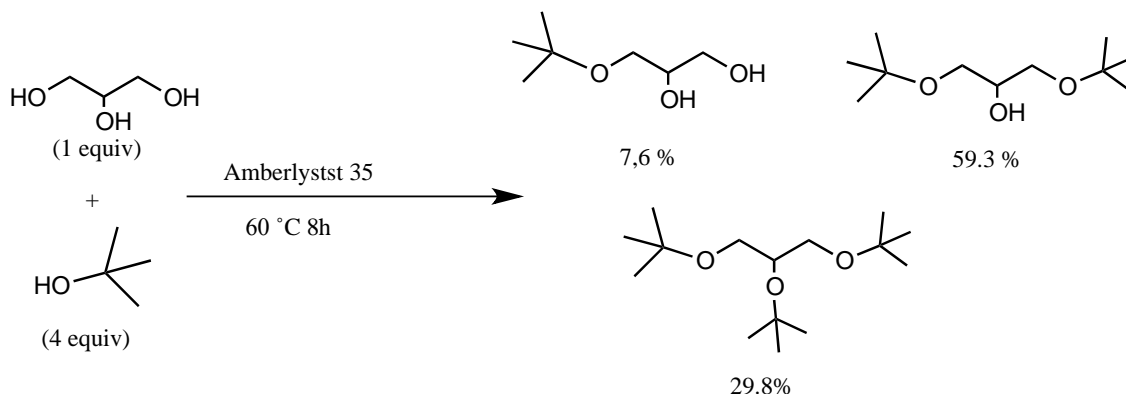


Figura 4: Síntesis de *tert*-butiléteres de glicerol mediante catálisis ácida

En esta línea podemos citar el artículo publicado en 2011 por Pouilloux y colaboradores, en el que se llevaba a cabo la síntesis de éteres directamente a partir de glicerol con alcoholes de cadena larga, usando Amberlita como catalizador.¹⁵

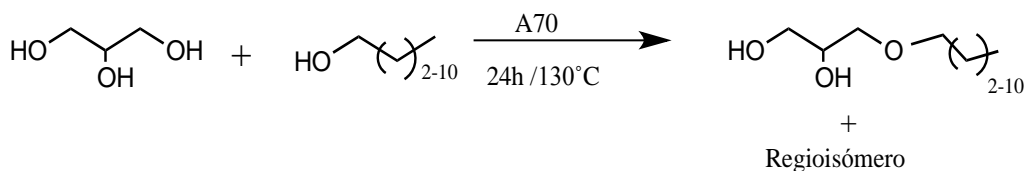


Figura 5: Eterificación de glicerol con 1-dodecanol mediante catálisis ácida

En este trabajo se llegan a conseguir conversiones del glicerol de 96%, pero muy poco selectivas a la formación de monoéteres de glicerol, debido a la formación indeseada de dímeros y trímeros de glicerol.

Se ha propuesto también la eterificación de glicerol mediante catálisis ácida con distintos alcoholes, utilizando como catalizadores resinas de tipo Amberlita, pero las conversiones descritas son bajas.^{15,16}

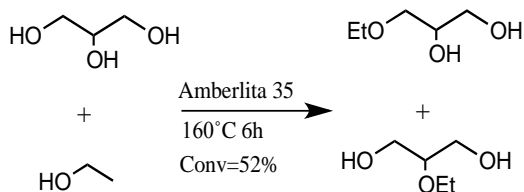


Figura 6: Síntesis de monoéteres de glicerol mediante catálisis ácida utilizando etanol

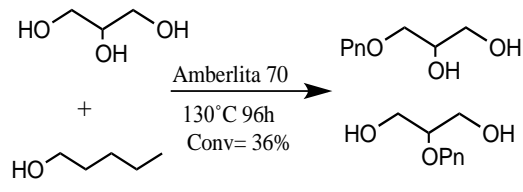


Figura 7: Síntesis de monoéteres de glicerol mediante catálisis ácida utilizando pentanol

En 2013, Pouilloux y colaboradores¹⁷ publicaron un artículo en el que se describía la eterificación catalítica directa de glicerol en presencia de ácidos de Lewis, usando alcoholes alquílicos de cadena corta, con buenas conversiones del glicerol, pero produciéndose de nuevo reacciones secundarias que desembocaban en un descenso de la selectividad a la formación del monoéter de glicerol. En caso de utilizar butanol se describen rendimientos del 70% del monoéter deseado, pero trabajando en un exceso 4:1 de glicerol y a temperaturas de 150 °C.

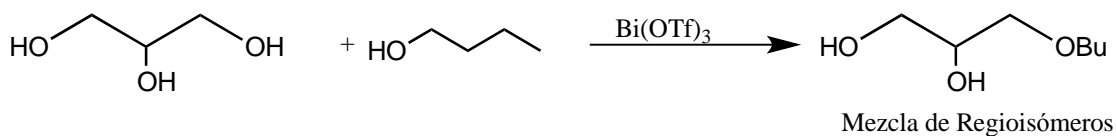


Figura 8: Síntesis de monoéteres de glicerol utilizando $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ como catalizador

De todos estos ejemplos, se puede concluir que hay problemas de selectividad cuando llevamos a cabo la reacción directamente desde el glicerol, por lo que uno de los enfoques más populares consiste en utilizar moléculas plataforma que provengan de glicerol como punto de partida para la síntesis de este tipo de éteres, como son el glicidol o la epiclorhidrina (a partir de ahora nombrada como ECH). Se ha utilizado glicidol cuando se quieren obtener monoéteres de glicerol y ECH para la síntesis de diéteres¹².

En este contexto, se puede citar el artículo de Proto y colaboradores¹⁸, en el que se describe la apertura del anillo de glicidol con distintos alcoholes en presencia de ácidos de Lewis para formar monoéteres de glicerol. Se describe un estudio de varios catalizadores, utilizando etanol como reactivo, y los mejores resultados se obtienen con $\text{Al}(\text{OTf})_3$. Este catalizador se utilizó con distintos alcoholes, obteniendo las mejores conversiones y selectividades con metanol y etanol, pero produciéndose mezclas en proporciones 2:1 de los monoéteres sustituidos en posición terminal y en posición central.

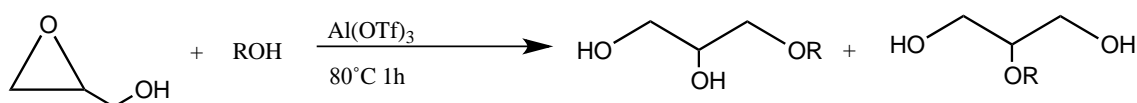


Figura 9: Síntesis de monoéteres de glicerol a partir de glicidol utilizando $\text{Al}(\text{OTf})_3$ como catalizador

El grupo de Catálisis Heterogénea en Síntesis Orgánicas Selectivas, en el que se ha desarrollado el presente trabajo fin de grado centra sus estudios en el uso de estas moléculas plataforma para la síntesis de estos éteres. En 2010, este grupo describió el uso de sodio como reactivo de partida para la generación del alcóxido correspondiente y su posterior reacción con glicidol¹⁹

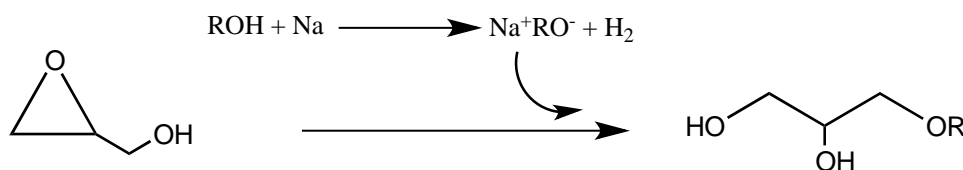


Figura 10: Síntesis de monoéteres de glicerol a partir de glicidol utilizando Na como catalizador

El problema de este método es que, como ya se ha comentado en la introducción, la síntesis de estos disolventes se enmarca dentro de la química verde y se debe de evitar el uso de reactivos peligrosos como es el caso del sodio metálico, por lo que fue necesario buscar alternativas.

Recientemente, este grupo ha publicado un artículo en el que describe el uso de catalizadores básicos, en concreto hidróxidos metálicos, para la síntesis de monoéteres de glicerol a partir de glicidol. En este artículo se describe tanto la influencia de la naturaleza del alcohol y del

catalizador, como la de las condiciones de reacción. Se ha logrado la síntesis de monoalquil glicerol éteres usando hidróxidos alcalinos como catalizadores y condiciones de reacción suaves. Se han obtenido buenos rendimientos con metanol, pero solo rendimientos moderados cuando se aumenta la longitud de la cadena de alquilo. Los estudios mecanísticos han revelado que al usar alcoholes largos, menos reactivos, la dimerización del glicidol está favorecida. Además, se destaca el notable aumento de la selectividad cuando se usan alcoholes más ácidos, como el fenol o el trifluoroetanol (sobre todo al utilizar LiOH como catalizador).²⁰

Siguiendo esta línea de investigación, en el trabajo de fin de grado de David Velázquez Ojeda, se han llevado a cabo las reacciones de glicidol con metanol utilizando ácidos de Brønsted heterogéneos como catalizadores. Se obtuvieron conversiones del glicidol del 100% pero no se consiguió mejorar la selectividad obtenida en la catálisis básica, debido a la formación no sólo de oligómeros de glicidol, sino también del regioisómero minoritario sustituido en posición central en lugar de en posición lateral en una proporción 1:3.²¹

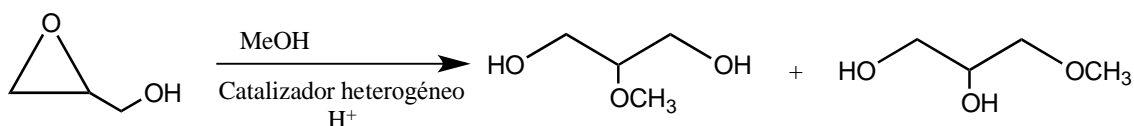


Figura 11: Síntesis de monoéteres de glicerol a partir de glicidol mediante catálisis ácida

Otra de las moléculas plataforma derivada del glicerol de la que podemos partir es la ECH, siendo ésta la más adecuada para la obtención de diéteres. La ECH es una *commodity* que se consume en gran medida en la producción de resinas epoxi.

Hasta hace poco, la mayor parte de la ECH se producía petroquímicamente por cloración de propeno para dar cloruro de alilo, seguido de la epoxidación del doble enlace carbono-carbono usando hipoclorito y catálisis básica. Actualmente, la ruta renovable de formación de ECH es viable económicamente debido a la gran cantidad de glicerol formado a partir de la producción de biodiesel. Solvay ha desarrollado un método (bautizado como Epicerol®) en el cual la formación de ECH se produce mediante dos reacciones principales: la primera consiste en la cloración de la glicerina con cloruro de hidrógeno anhidro para obtener 1,3-dicloropropan-2-ol a 110°C, y el segundo paso implica la formación del epóxido por adición de hidróxido de sodio, obteniendo así la ECH. Este método presenta numerosas ventajas comparado con la ruta petroquímica, ya que se parte de una materia renovable, y el consumo de agua es bajo. Además, los residuos clorados son mucho menores y es más barato, ya que emplea HCl como agente clorante.²²

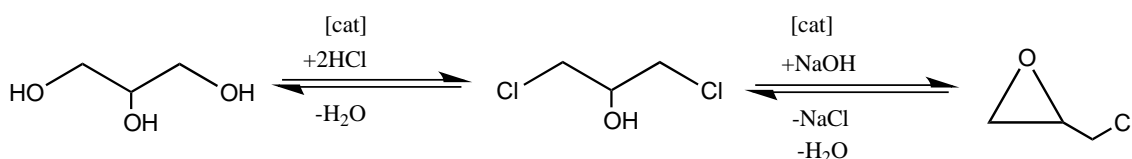


Figura 12: Síntesis de ECH mediante el método Solvay

Se han descrito la síntesis de monoéteres de glicerol a partir de ECH mediante catálisis ácida, pero los resultados no mejoran los obtenidos utilizando glicidol.

Como se ha comentado anteriormente, la ECH es adecuada para la síntesis de diéteres de glicerol, y en este contexto podemos encontrar artículos en los que se describe la síntesis de éteres simétricos. Un ejemplo es la síntesis de diéteres presentada por Lemaire y colaboradores, en la que en una primera etapa se genera el alcóxido correspondiente mediante reacción del alcohol con hidruro de sodio, y en una segunda etapa se hace reaccionar dicho alcóxido con la epiclohidrina.¹²

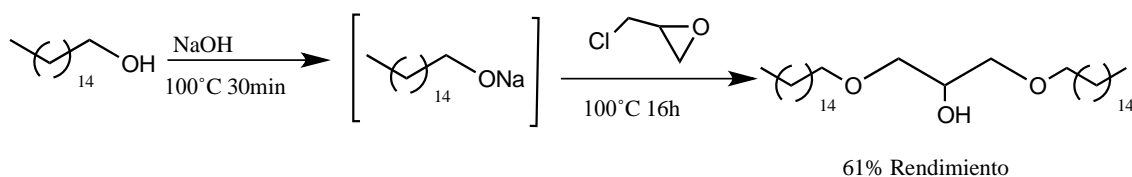


Figura 13: Síntesis de diéteres simétricos a partir de ECH

Otro ejemplo es el descrito por Canoira y colaboradores, en el que se describe, mediante una síntesis de tres pasos, la producción de 1,3-di-*tert*-butoxipropan-2-ol utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador.²³

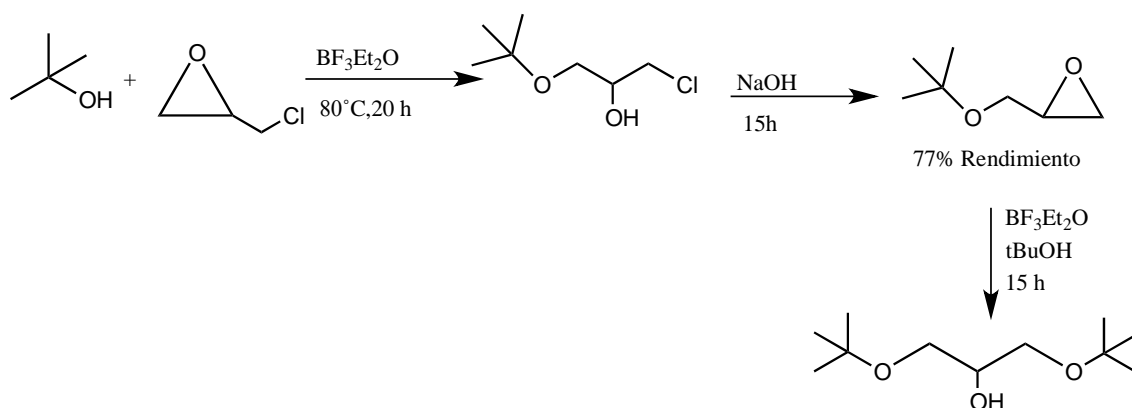


Figura 14: Síntesis de di-*tert*-butiléteres de glicerol a partir de ECH

Sin embargo, esta síntesis resulta poco atractiva debido al gran número de pasos de reacción para la obtención de un diéter simétrico a partir de ECH.

En el trabajo de García y colaboradores publicado en 2010, no sólo se describe la utilización de glicidol para la formación de monoéteres, sino también la síntesis de diéteres y triéteres simétricos a partir de ECH mediante catálisis básica.¹⁹ Sin embargo, al igual que en el caso de la síntesis de monoéteres, el uso de sodio para la formación del alcóxido correspondiente no resulta atractivo desde el punto de vista de la química sostenible.

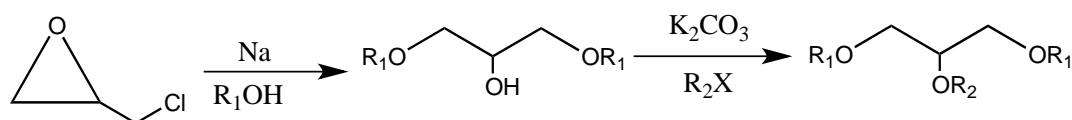


Figura 15: Síntesis de di y triéteres de glicerol a partir de ECH

Dado que hasta la fecha no se ha descrito un método sostenible y efectivo para la síntesis de diéteres no simétricos de glicerol, se ha planteado para el presente trabajo de fin de grado el desarrollo de un proceso sostenible, combinando catálisis ácida y básica, para la obtención de diéteres de glicerol con distintos sustituyentes.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es el diseño de un proceso eficiente para la síntesis de diéteres de glicerol distintamente sustituidos partiendo de ECH. Como objetivos particulares podemos nombrar:

- La optimización de la síntesis de 3-alcoxi-1-cloro-propan-2-ol mediante la apertura en medio ácido de la ECH, estudiando la actividad de distintos catalizadores ácidos heterogéneos.
- Estudio de la síntesis de ROR' a partir de ROCl en medio básico.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente trabajo de fin de grado es el diseño de un proceso eficiente para la síntesis de diéteres de glicerol distintamente sustituidos partiendo de ECH. Para ello se ha decidido diseñar una síntesis que consta de dos reacciones consecutivas.

En la primera reacción, mediante el empleo de catalizadores heterogéneos ácidos, se pretende llevar a cabo la apertura del epóxido de la ECH con distintos alcoholes, lo que conlleva la formación de 3-alcoxi-1-cloro-propan-2-ol [ROCl]. A continuación, mediante el empleo de catálisis básica y utilizando un alcohol distinto al empleado en la primera reacción, se llevará a cabo una reacción S_N2 , en la que se sustituye el cloro por un grupo alcóxido, formando de esta manera el diéter de glicerol distintamente sustituido.

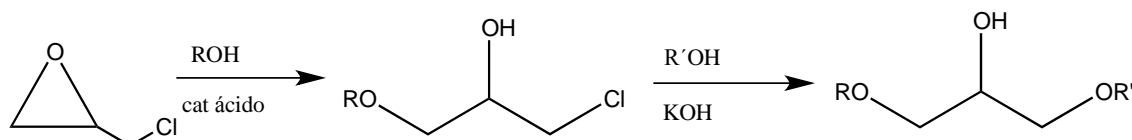


Figura 16: Síntesis de diéteres asimétricos de glicerol a partir de ECH

En el proceso propuesto es posible la obtención de un mismo producto introduciendo los sustituyentes indistintamente en cualquiera de las dos reacciones, por lo que antes de comenzar el trabajo experimental, teniendo en cuenta que entre la primera y la segunda reacción es necesario eliminar el exceso de alcohol utilizado, será importante considerar el punto de ebullición del mismo, así como su reactividad, ya que esta condicionará la selectividad de la reacción hacia los productos deseados. Así, en la primera reacción necesitamos que el alcohol sea mejor nucleófilo para que pueda atacar al ciclo de la ECH y producir así su apertura, mientras que en la segunda reacción necesitaremos alcoholes más ácidos, para que formen el alcóxido fácilmente con el catalizador básico

Teniendo en cuenta todo esto, los alcoholes que se han utilizado para llevar a cabo estas reacciones han sido los siguientes:

Tabla 1: Puntos de ebullición de los alcoholes utilizados en este trabajo

ALCOHOL	Nº ÁTOMOS DE CARBONO	PUNTO DE EBULLICIÓN (°C)
Metanol (MeOH)	1	64,7
Etanol(EtOH)	2	78-79
Trifluoroetanol(TFE)	2	77-80
Isopropanol (iPrOH)	3	83
Butanol (BuOH)	4	117,5

Como podemos ver, al ir aumentando la longitud de la cadena el punto de ebullición aumenta, por lo que para la primera reacción nos van a interesar más los alcoholes de cadena corta.

Para una mayor claridad en la identificación de los compuestos se han adoptado las siguientes abreviaturas para los mismos. Los compuestos ROCl (3-alcoxi-1-cloro-propan-2-ol), son aquellos resultantes de la primera reacción donde R será sustituido por un número que generalmente indica el número de átomos de carbono en el sustituyente. Los compuestos ROR' (1-alcoxi-3-alcoxipropan-2-ol) son los resultantes de la segunda reacción y de nuevo R y R' son sustituidos por números que hacen referencia a la cadena carbonada de los sustituyentes.

Tabla 2: Abreviaturas para los 3-alcoxi-1-cloro-propan-2-ol sintetizados en este trabajo

Sustituyente	ROCl
Metilo	10Cl
Etilo	20Cl
Trifluoroetilo	3F0Cl
Isopropilo	3i0Cl
Butilo	40Cl

4.1. REACCIÓN DE SÍNTESIS DE [ROCl] A PARTIR DE ECH UTILIZANDO DISTINTOS CATALIZADORES ÁCIDOS SÓLIDOS

Como se ha comentado anteriormente, en esta reacción se va a producir la apertura del ciclo de la ECH, con distintos alcoholes (figura 17). El producto mayoritario de esta reacción es el [ROCl] que se forma cuando se produce la apertura del epóxido por el lado menos sustituido,

de tal manera que el sustituyente queda en un extremo de la cadena del glicerol, aunque también aparece en todos los casos un producto secundario que se trata del 3-cloro-2-alcoxi-1ol [ORCl], y que se produce cuando el epóxido se abre por el lado más sustituido, quedando el sustituyente en la posición central de la cadena.

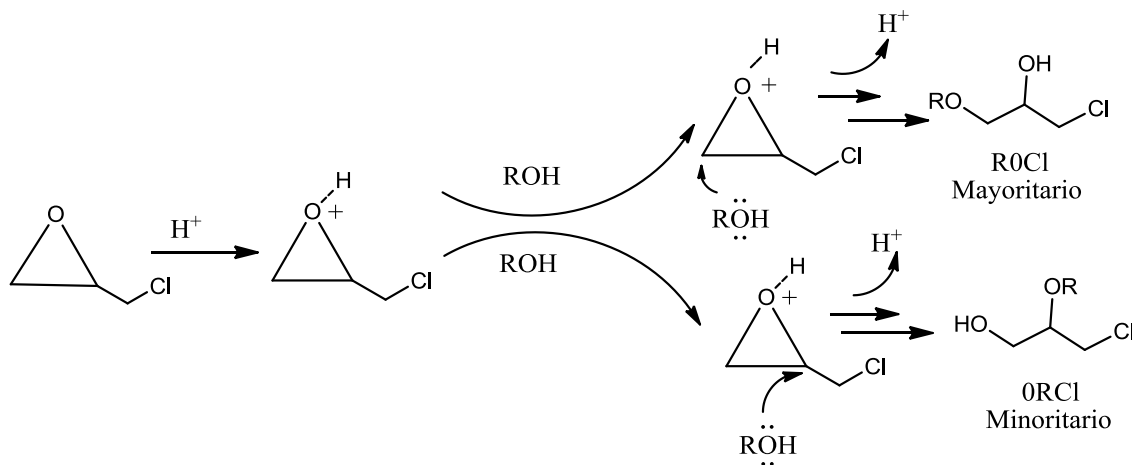


Figura 17: Mecanismo de la reacción de síntesis de ROCl a partir de ECH

Los alcoholes ensayados en esta reacción han sido los propuestos anteriormente, es decir, MeOH, EtOH, TFE, ¹PrOH y BuOH. La progresión con el tiempo de estas reacciones se realizó mediante cromatografía de gases. Finalizada la reacción el producto fue purificado por cromatografía de columna y, se comprobó su pureza por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) tanto de protón como de carbono.

Por otro lado, como ya se ha mencionado, para esta reacción hemos utilizado distintos catalizadores sólidos ácidos.

La mayoría de ellos han sido catalizadores con grupos sulfónicos, que se caracterizan porque su centro activo es el grupo funcional SO₃H.

- **Dowex 50Wx2:** Se trata de una resina de intercambio iónico, compuesta por una matriz de poliestireno entrecruzada con un 2% de divinilbenceno. Este catalizador tiene una funcionalización de 4,5 mmol/g. Se decidió probar con este catalizador ya que había sido utilizado con éxito en reacciones con glicerol.²⁴ Es interesante comentar que este catalizador puede presentar problemas de reproducibilidad debido a un secado deficiente. Trabajos previos revelan que este sólido muestra una actividad óptima tras su secado de 3 semanas a vacío y a 120°C de temperatura.
- **Amberlita-15:** Tiene la misma estructura que el catalizador Dowex, con la diferencia de que el entrecruzamiento en este caso es un 20% en lugar de un 2%. Tiene una funcionalización de 4,6 mmol/g. Al igual que el anterior, se decidió probar ya que había sido utilizado con éxito en reacciones con glicerol.²⁴
- **Aquivion PW79S:** Es una resina de intercambio iónico, producida a partir de tetrafluoroetileno y sulfonilviniléter, con la que se forma un *composite* con sílice amorfa. Tiene una funcionalización de 1,27 mmol/g. Se decidió probar, ya que al tener centros activos fluorosulfónicos da una mayor acidez.

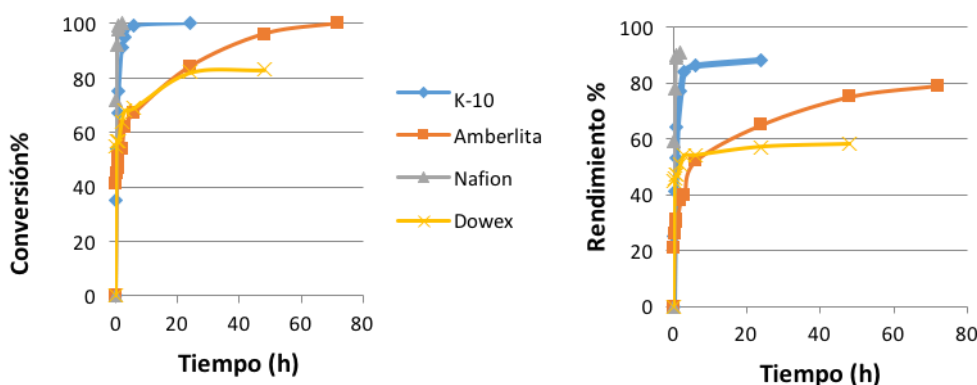
- **Nafión NR50:** Es un polímero perfluorado que contiene entre un 10 y un 20% de grupos perfluoroalquilsulfónicos y una funcionalización de 0,8 mmol/g. Al igual que el Aquivion, este catalizador se eligió porque al contar con centros activos fluorosulfónicos tiene una acidez mayor.

Aparte de todos estos catalizadores que cuentan con grupos sulfónicos, también se ha utilizado la **Montmorillonita K-10-H⁺**. Se trata de una arcilla de origen natural con estructura de aluminosilicato, cuya funcionalización es 0,59 mmol/g. Es un sólido laminar con una superficie de 260 m²/g y una relación Si/Al=1,5

Una vez descritos los catalizadores, es importante comentar que las reacciones se han llevado a cabo utilizando el alcohol como disolvente en una proporción molar 15:1 con respecto a la ECH, que en todos los casos se ha utilizado un 10% en moles de catalizador con respecto a la ECH, y que la temperatura ha sido de 65°C, habiéndose optimizado estas condiciones a priori.

A continuación se procederá a exponer los resultados obtenidos para cada alcohol con los distintos catalizadores probados.

4.1.1. Síntesis de [10Cl]

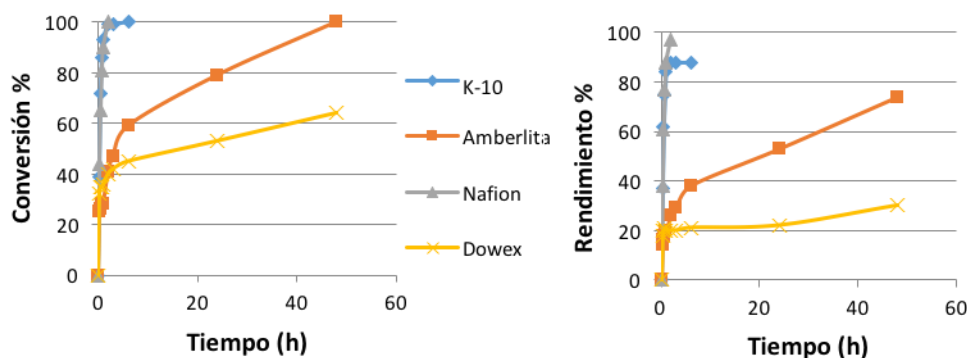


Gráfica1: Resultados de la reacción de ECH con metanol a) conversión de ECH, b) rendimiento de [10Cl]

El mejor catalizador de los ensayados en este caso es el Nafión NR50, ya que con él se alcanzan conversiones totales en tan sólo dos horas y rendimientos del 91%. La arcilla K-10-H⁺ ofrece resultados comparables, pero en este caso son necesarias 24 h para alcanzar una conversión total de ECH. En el caso de usar sólidos sulfónicos (Dowex y Amberlita) las reacciones son mucho más lentas y los rendimientos alcanzados menores.

Para el metanol, también se probó el catalizador Aquivion, con el cual se llegó a una conversión y a un rendimiento del 100% y 79%, respectivamente, en 48h. Sin embargo, este catalizador no se ha añadido a la gráfica, ya que no se pudo tomar muestra a todos los tiempos debido a la dificultad que suponía su manipulación a la hora de coger muestra, por la formación de geles en el medio de reacción.

4.1.2. Síntesis de [20Cl]

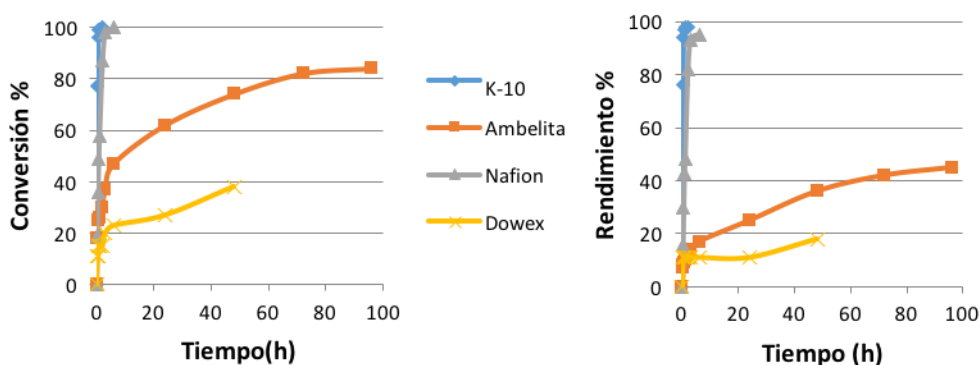


Gráfica 2: Resultados de la reacción de ECH con etanol a) conversión de ECH, b) rendimiento de [20Cl]

En el caso de la reacción con etanol se observa un comportamiento de los catalizadores muy similar al observado con metanol. De nuevo en este caso el Nafión NR50 ofrece los mejores resultados, alcanzándose una conversión del 100% en tan sólo 2h, mientras que con K-10-H⁺ el tiempo necesario para alcanzar este rendimiento es de 6h. Al igual que en el caso del metanol, al usar sólidos sulfónicos las reacciones son más lentas, la Amberlita tarda 48 h en alcanzar una conversión completa de la ECH, y con Dowex no se supera una conversión del 48% en ese tiempo.

Por otro lado, en lo referente al rendimiento, el Nafión NR50 vuelve a ser el mejor, ya que a las 2h se obtiene un rendimiento del [10Cl] del 97%, mientras que el resto de los catalizadores son menos selectivos. Con K-10-H⁺ el rendimiento no supera el 88%, con Amberlita el 75% y con Dowex no llega ni siquiera al 35%.

4.1.3. Síntesis de [3i0Cl]



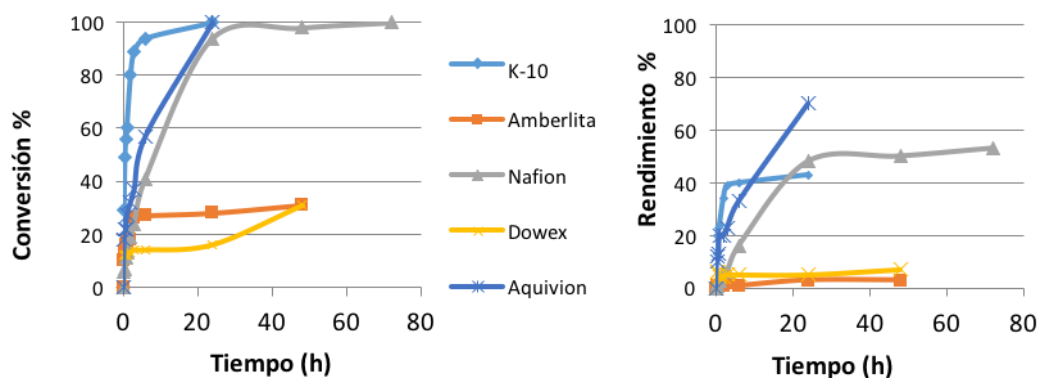
Gráfica 3: Resultados de la reacción de ECH con isopropanol a) conversión de ECH, b) rendimiento de [3i0Cl]

Para este alcohol, la K-10-H⁺ es sin duda el catalizador más adecuado, ya que consigue en 2 h una conversión total de la ECH con un rendimiento para el producto principal del 98%.

El catalizador Nafión NR50 proporciona resultados similares (100% de conversión y 95% de rendimiento), pero en un tiempo ligeramente mayor de reacción (3h).

Al igual que con los otros alcoholes los resultados con los catalizadores Amberlita y Dowex no son satisfactorios, obteniéndose una conversión y un rendimiento de 84% y 45% respectivamente para la primera, y de 38% y de 18% respectivamente para la segunda. Además, en el caso de la Amberlita se forma una cantidad de dímeros bastante mayor que con los otros catalizadores.

4.1.4. Síntesis de [3FOCI]



Gráfica 4: Resultados de la reacción de ECH con trifluoroetanol a) conversión de ECH, b) rendimiento de [3FOCI]

Para el caso del TFE, como se puede apreciar en las gráficas, en cuanto a conversión de ECH y rendimiento, el mejor catalizador es el Aquivion, con el que se consigue una conversión total en 24 h y un rendimiento del 70%. Sin embargo, la manipulación de este catalizador, al igual que ocurría en el caso de la reacción con metanol es complicada, por lo que se descartó su uso. Sería conveniente explorar en el caso de este catalizador su empleo en otras formas como pueden ser los *pellets*.

En cuanto a los demás catalizadores, se observa que es la arcilla K-10-H⁺ la que proporciona una máxima conversión en menos tiempo (100% en 24h) frente al Nafión NR50 que para llegar a la máxima conversión precisa de 72h de reacción.

Los catalizadores Amberlita y Dowex todavía proporcionan conversiones más bajas para la ECH que en los casos anteriores llegando solamente ambas al 31% a las 48h.

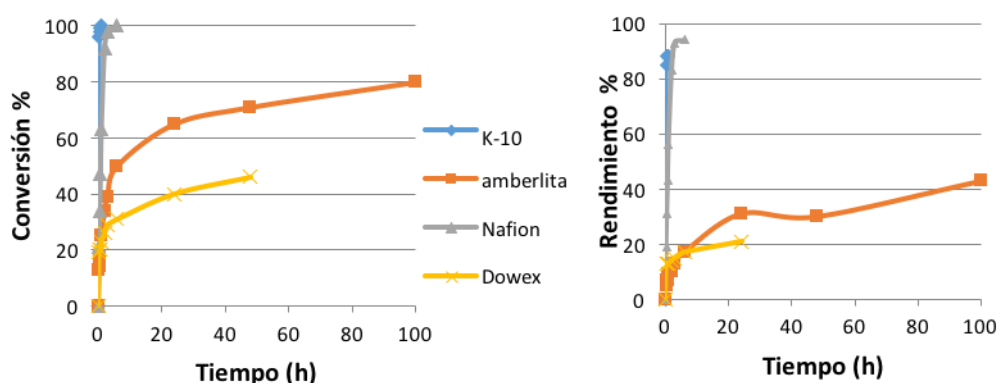
Por otro lado, atendiendo a los rendimientos, podemos decir que ningún catalizador excepto el Aquivion, ha llegado a dar rendimientos por encima del 60% para el [3FOCI]. En el caso de la arcilla K-10-H⁺ se llega a un rendimiento del 43%, y con Nafión NR50 se alcanza un rendimiento un poco mayor (53%), pero en un mayor tiempo de reacción (48h). Como con los alcoholes anteriormente ensayados, las resinas sulfónicas (Amberlita y Dowex) proporcionan los rendimientos más bajos: 3% en el caso de la Amberlita y 7% en el caso de la Dowex.

A diferencia del MeOH y del EtOH, para las reacciones con TFE, el mejor catalizador es K-10-H⁺, ya que aunque el rendimiento que se obtiene con el Nafión NR50 es ligeramente mejor, el tiempo que se necesita para obtenerlo aproximadamente es 3 veces mayor.

Es importante mencionar que las reacciones del TFE con los distintos catalizadores han ido más lentas con MeOH, y EtOH, y los rendimientos del producto principal han sido menores, observándose en todos los casos la formación de una cantidad de dímero mayor que con los otros alcoholes.

Una de las razones de los bajos rendimientos obtenidos es la menor nucleofilia del átomo de oxígeno en este alcohol debido a la presencia de los átomos de flúor que contiene, que retiran densidad electrónica de dicho oxígeno.

4.1.5. Síntesis de [40Cl]



Gráfica 5: Resultados de la reacción de ECH con butanol a) conversión ECH, b) rendimiento [40Cl]

En este caso, la K-10-H⁺ vuelve a ser la mejor opción ya que consigue una conversión total de la ECH con un rendimiento del 88% de 40Cl en tan sólo 1h de reacción.

El catalizador Nafión NR50 proporciona también una conversión total y un rendimiento ligeramente mayor que la K10-H⁺ (94%), pero son necesarias 6h para alcanzarlo, por lo que la K-10-H⁺ es el catalizador más adecuado.

Por otro lado, los catalizadores Amberlita y Dowex tampoco proporcionan buenos resultados con este alcohol. Con Amberlita se obtiene una conversión del 80% con un rendimiento del 43% en 100h y con Dowex se obtiene una conversión del 46% y un rendimiento del 21% en 24 horas.

4.1.6. Conclusiones de la síntesis de los derivados ROCl

A la vista de los resultados obtenidos con los distintos catalizadores podemos concluir que en el caso de utilizar MeOH o EtOH, el catalizador que proporciona los mejores resultados es el Nafión NR50, aunque el uso de la K-10-H⁺ podría ser aceptable, aunque se necesiten tiempos de reacción más largos y los rendimientos alcanzados sean ligeramente menores.

A medida que aumenta la hidrofobia del alcohol (iPrOH, BuOH o TFE) bien por el aumento de la longitud de la cadena o por la presencia de átomos de flúor, el catalizador Nafión NR50 proporciona peores resultados, probablemente debido a un peor hinchamiento de la resina en estos alcoholes lo que dificultaría el acceso de la ECH a los sitios catalíticos. En estos casos el uso de K-10-H⁺ parece más adecuado.

Una de las razones por la que nos podríamos decantar por la K-10-H⁺ en lugar de por el Nafión NR50, teniendo en cuenta que el manejo y manipulación de los mismos es bueno en los dos casos, es el hecho de que la K-10-H⁺ se trata de una arcilla natural, lo que encajaría muy bien en el marco de la química verde, en el cual se encuadra este trabajo, lo que se sumaría a que también resulta ventajosa desde el punto de vista económico.

Si comparamos ahora los resultados obtenidos con los distintos alcoholes, podemos decir que el alcohol que peores conversiones y rendimientos ha proporcionado con todos los catalizadores ha sido el TFE, por lo que preferentemente dejaremos la introducción del resto trifluoroetilo para la segunda reacción que tiene lugar en medio básico. En el caso de usar BuOH e iPrOH, aunque los resultados tanto de conversión como de rendimiento son aceptables, su mayor punto de ebullición hace aconsejable utilizarlos en el segundo paso de reacción siempre que sea posible.

4.1.7. Estudio de la recuperación de los mejores catalizadores

Puesto que tanto Nafión NR50 como K-10-H⁺ han sido los catalizadores con los que se han obtenido los mejores resultados, se decidió ensayar su recuperación en un segundo ciclo de reacción, utilizando MeOH como alcohol.

En el caso de la K-10-H⁺ recuperada, llegar a la conversión máxima costó 48 h, frente a las 24h del primer ciclo, pero el rendimiento hacia el producto principal se mantuvo de un ciclo a otro.

Sin embargo, la recuperación del Nafión NR50 fue peor, ya que mientras que en el primer ciclo la conversión total de la ECH se alcanzaba a las 2h, en el segundo ciclo a las 24 h la conversión era del 90%, aunque es cierto que el rendimiento alcanzado en este segundo ciclo fue incluso mejor que en el primero.

4.2. REACCIÓN DE [ROCI] EN MEDIO BÁSICO PARA LA OBTENCIÓN DE 1,3-DIÉTERES DERIVADOS DE GLICEROL DISTÍNTAMENTE SUSTITUÍDOS.

Como se ha comentado al inicio de este trabajo, el proceso propuesto para la obtención de diéteres de glicerol distintamente sustituidos conlleva una segunda reacción para la sustitución del cloro en el derivado ROCl por un alcóxido utilizando un catalizador básico. (Figura 18)

El mecanismo de reacción propuesto en este caso es el siguiente:

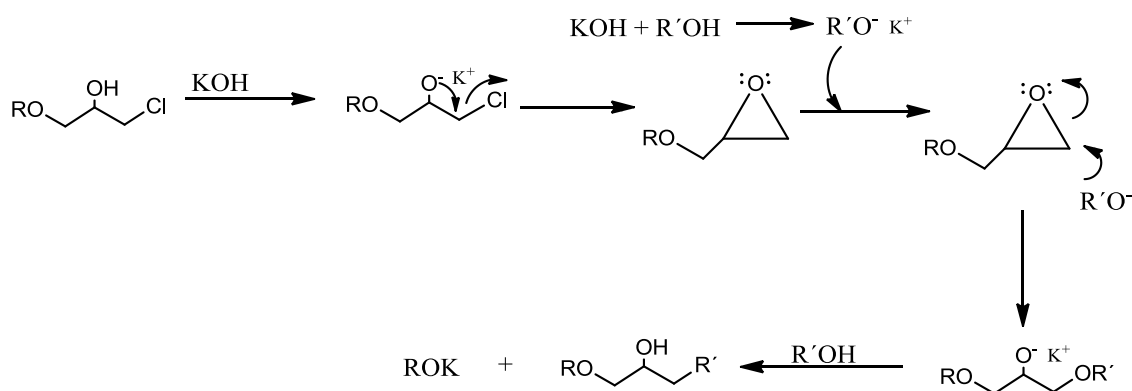


Figura 18: Mecanismo de la reacción de síntesis de ROR' a partir de ROCl

Como se puede observar, en el medio básico de reacción puede tener lugar tanto la desprotonación del alcohol que actúa como disolvente como la del grupo OH del ROCl. Tras los primeros ensayos de esta reacción y de su seguimiento a tiempos cortos por cromatografía de gases, se ha observado que la sustitución del cloro por el grupo R'O no tiene lugar por una S_N2 directa, sino que se observa una rápida formación del epóxido intermedio resultante de la reacción S_N2 intramolecular, produciéndose posteriormente su apertura por ataque del alcóxido presente en el medio para formar el diéter.

El catalizador básico utilizado en esta reacción ha sido el KOH, ya que las condiciones óptimas de la misma ya habían sido determinadas con anterioridad por Alejandro Leal en el trabajo que está desarrollando en su tesis doctoral.

Así, para llevar a cabo estas reacciones se utilizó un 140% de KOH y un exceso de 15:1 con respecto al reactivo ROCl.

En total, se han preparado 9 productos que se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 3: Abreviaturas de los diéteres de glicerol sintetizados

2ª reacción
↓

	TFE	iPrOH	BuOH
MeOH	103F	103i	104
EtOH	203F	203i	204
iPrOH	3i03F	-	-
BuOH	403F	403i	-

↑
1ª reacción

En todas las reacciones se ha observado una conversión total del producto de partida ROCl y la formación del epóxido intermedio en tan sólo 5 minutos.

A partir de ahí se han seguido las reacciones con el tiempo observándose una transformación total del epóxido intermedio hacia los diéteres deseados (ROR'), sin que se haya apreciado la formación de más dímeros con respecto a los provenientes de la primera reacción.

Por otro lado, es importante señalar que mientras que las reacciones en las que se utilizaba BuOH o iPrOH acaban en un tiempo de 6h, las reacciones con TFE precisan en ocasiones más de 24h, porque a pesar de que se trata del alcohol más ácido, el nucleófilo que se genera es menos reactivo debido a la presencia de flúor en la molécula.

Los buenos resultados en esta segunda reacción que lleva a la obtención de los diéteres, junto con la optimización de la síntesis de los productos intermedios ROCl, nos lleva a postular que el proceso planteado inicialmente en dos etapas para la obtención de diéteres de glicerol distintamente sustituidos es viable.

Además, cabe destacar que el proceso en dos etapas diseñado cumple con los requisitos de una síntesis sostenible, ya que minimiza la producción de residuos, el uso de grupos protectores y reactivos peligrosos.

5. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que podemos extraer de la presente memoria son las siguientes:

- Se ha conseguido llevar a cabo la reacción entre distintos alcoholes y ECH utilizando diferentes catalizadores ácidos con buenas conversiones y buenos rendimientos hacia el 3-alcoxi-1-cloropropan-2-ol deseado.
- Los catalizadores más adecuados para esta primera reacción han sido K-10-H⁺ y Nafión NR50, y los mejores alcoholes los de cadena más corta (MeOH y EtOH).
- La reacción de los diferentes 3-alcoxi-1-cloropropan-2-oles en medio básico con distintos alcoholes ha permitido obtener una serie de nueve diéteres de glicerol no simétricos con buenos rendimientos.
- A la vista de los buenos rendimientos y conversiones, se puede decir, que el proceso presentado en este trabajo, puede ser un método eficaz para la producción de diéteres no simétricos de glicerol a partir de ECH.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. SÍNTESIS DE LOS ROCI A PARTIR DE EPICLORHIDRINA CON DISTINTOS ALCOHOLES

6.1.1. Procedimiento

Para la realización de estas reacciones se toma un matraz seco de dos bocas de 25 ml y fondo redondo. En él se añaden las correspondientes cantidades de catalizador, alcohol y de patrón.

El patrón interno utilizado ha sido el benzodihidrofurano, ya que no solo es completamente inerte en el medio de reacción, sino que la señal que proporciona en cromatografía de gases no coincide con la de ninguno de los reactivos utilizados, ni con la de ninguno de los productos obtenidos.

Una vez añadidos estos reactivos, a la boca principal del matraz se acopla un refrigerante y se coloca este matraz en una placa calefactora con agitación realizándose las reacciones a 65°C. A continuación, se pasa una corriente de argón para trabajar en atmósfera inerte, se coloca un borboteador y se cierra la otra boca del matraz con un *septum*.

Por último, se añade con una jeringa la cantidad correspondiente de ECH, y se mantiene la reacción con agitación y a 65°C hasta el final de la misma.

En todas las reacciones se utilizan 4,35 mmoles de ECH, lo que suponen 0.35 ml, y un 15% en peso de patrón con respecto al reactivo limitante (ECH), es decir, 7µl.

La cantidad de alcohol con respecto a la ECH debe de ser 15:1 en moles, es decir, 65,25 mmol. Para cada alcohol, la cantidad utilizada es:

Tabla 4: Características y volumen tomado de los alcoholes utilizados, en la reacción de síntesis de [ROCI

Alcohol	Peso molecular (mg/mmol)	Densidad (g/ml)	Volumen tomado (ml)
MeOH	32	0,792	2,7
EtOH	46	0,789	3,81
TFE	100	1,37	4,53
iPrOH	60	0,78	5,02
BuOH	74	0,810	5,96

Previamente a ser utilizado, el metanol se secó con hidruro de calcio y se destiló en atmósfera inerte para asegurarnos de que no contiene agua. En el caso de los demás alcoholes no fue necesario llevar a cabo este proceso, puesto que las botellas fueron abiertas por primera vez para su uso en estas reacciones.

Por otro lado, las funcionalizaciones y por lo tanto la cantidad añadida de cada uno de los catalizadores utilizados, ha sido:

Tabla 5: Funcionalización y masa añadida de los distintos catalizadores probados en la reacción de síntesis de [ROCI]

Catalizador	Funcionalización (mmol/g)	Masa añadida (mg)
K-10 H ⁺	0,59	737,29
Amberlita-15	4,6	94,57
Nafión NR50	0,89	543,75
Dowex 50Wx2	4,5	96,67
Aquivion PW79S	1,27	342,52

Una vez acabada la reacción, se filtra el catalizador a vacío mediante una placa filtrante, de manera que conseguimos separar por un lado el catalizador, que una vez seco lo transferimos a un vial de vidrio y lo guardamos para su posible utilización en un segundo ciclo, y por otro lado, el crudo de reacción se evapora en el rotavapor para eliminar el alcohol y se guarda en el congelador para posteriormente realizar la segunda reacción.

6.1.2. Seguimiento de la reacción y determinación de resultados

Una vez iniciada la reacción, se hace un seguimiento de la misma, mediante cromatografía de gases.

La columna utilizada es una Phenomenex ZB-5HT de 30m x 0.25mm x 0.25 μ m y las condiciones empleadas han sido las siguientes:

Tabla 6: Condiciones del cromatógrafo

Temperatura del detector	250 °C
Temperatura del inyector	280°C
Gas portador	Helio
Flujo o presión	12,6 p.s.i.

Programa de temperaturas

- 1) 80°C durante 3 minutos
- 2) Primera rampa: 5°C/min hasta 110 °C
- 3) Segunda rampa: 20°C/min hasta 230 °C
- 4) Isotherma 230°C durante 2 min

A continuación se muestran los tiempos de retención de reactivos y productos de estas reacciones, así como un ejemplo de un cromatograma típico, obtenido para una reacción con metanol.

Tabla 7: Tiempos de retención de los [ROCl]

Producto	Tiempo (min)	Producto	Tiempo (min)	Producto	Tiempo (min)
ECH	2,6	20Cl	5	benzodihidrofurano	8
10Cl	3,9	03FCl	5,4	40Cl	9,5
3FOCl	4,5	02Cl	6	04Cl	10,3
01Cl	5	3iOCl	6		

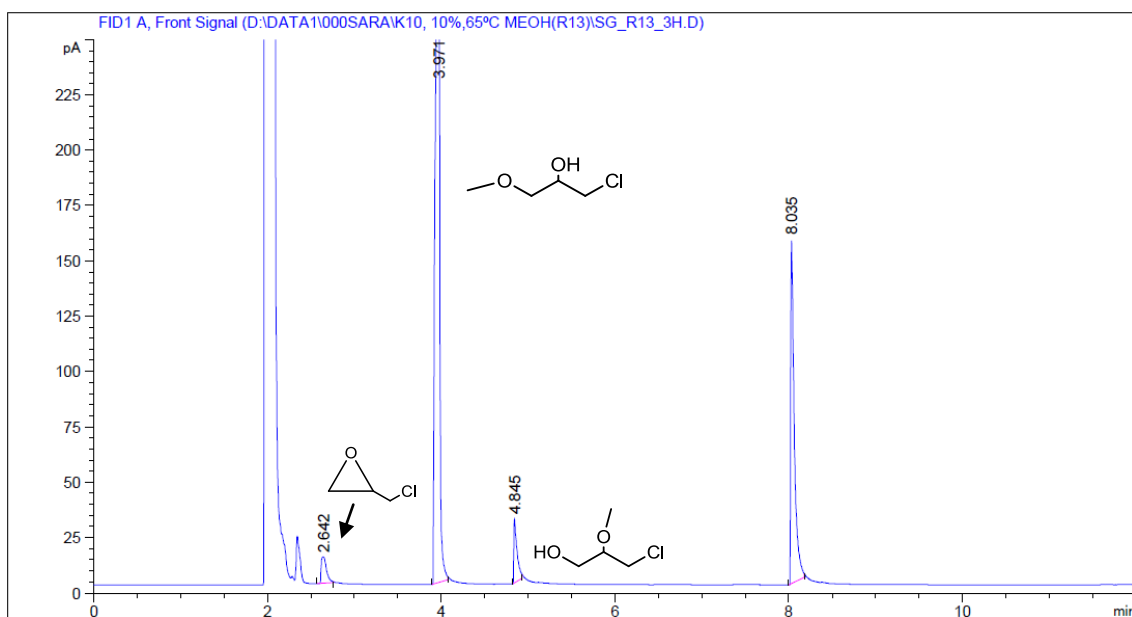


Figura 19: Cromatograma de la reacción de síntesis del [10Cl]

Los cromatogramas de las distintas reacciones se incluyen en los apéndices

6.1.3. Purificación y caracterización de los ROCl

Con el fin de obtener los productos ROCl puros tanto para calibrarlo en cromatografía de gases como para su caracterización, se han puesto las mismas reacciones mencionadas anteriormente para los distintos alcoholes, siguiendo el mismo procedimiento, pero utilizando unas cantidades de reactivos cinco veces mayores. Utilizando como catalizadores K-10-H⁺ y Nafión NR50.

Una vez acabada la reacción, se filtra el catalizador, y se evapora en el rotavapor el excedente de alcohol que no ha reaccionado.

El producto obtenido no está puro, ya que no solo contiene el producto principal, sino también el producto minoritario (ORCl) y los dímeros formados, por lo que con el fin de separar estos compuestos y obtener el producto principal puro, se ha realizado en todos los casos una separación mediante columna de gel de sílice.

En cuanto al eluyente, en el caso del 10Cl, se utilizó una mezcla de hexano/éter 2:8, mientras que para los demás productos (20Cl, 3FOCl, 40Cl, 3iOCl) el eluyente utilizado fue el mismo hexano/éter, pero en estos casos en una proporción 3:7.

6.1.4. Caracterización

Para la caracterización de los productos se han empleado técnicas de Resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, HSQC), registrando los espectros en un aparato Bruker Avance de 400 MHz, y usando como disolvente DMSO- d_6 (con los desplazamientos químicos δ en ppm)

A continuación se muestran los datos de los distintos ^1H RMN y ^{13}C RMN realizados a los productos puros obtenidos.

10Cl: ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ 5,225 (d, $J=5,4$ Hz, 1H) 3,85-3,74 (m, 1H), 3,61 (dd, $J=11,1, 4,5$ Hz, 1H) 3,51 (dd, $J=11,1, 5,6$ Hz, 1H) 3,33 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,27(d, $J=4,1$ Hz, 3H), ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 73,78 (CH_2), 69,09 (CH), 58,66 (CH_3), 47,53 (CH_2),

20Cl: ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ 5,22 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,62 (dd, $J=11,0, 4,4$ Hz, 1H), 3,56-3,49 (m,1H), 3,44 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,36 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,10 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 71,43 (CH_2), 69,09 (CH), 66,06 (CH_2), 47,21 (CH_2), 14,99 (CH_3)

3FOCl: ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ 5,41 (d, $J= 5,3$ Hz, 1H), 4,16-4,03 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,67- 3,58 (m, 3 H), 3,55-3,47 (m, 1H), ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 125,97 (C), 73,33 (CH_2), 69,00 (CH), 67,42 (CH_2), 46,52 (CH_2),

3iOCl: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5,18 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 1H), 3,66 – 3,58 (m, 1H), 3,55 – 3,46 (m, 2H), 3,42 – 3,26 (m, 2H), 1,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 71,20 (CH), 69,39 (CH), 68,81 (CH_2), 47,34 (CH_2), 21,95(2 CH_3),

40Cl: ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ 5,21 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,78 (dq, $J=11,0,5,5$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J=11,0, 4,4$ Hz, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,42-3,33 (m,4H), 1,47 (q, $J=8,1, 6,8$ Hz, 2H), 1,38-1,25 (m, 2H), 0,88 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ 71,52 (CH_2), 70,30 (CH_2), 69,10 (CH), 47,23 (CH_2), 31,22 (CH_2), 18,78 (CH_2), 13,74 (CH_3),

Los espectros correspondientes se adjuntan en los apéndices.

6.1.5. Calibrados

Para la determinación cuantitativa de reactivos y productos mediante cromatografía de gases, ha sido necesario realizar calibrados tanto de la ECH, como de los distintos productos puros obtenidos [ROCl]. La calibración del producto minoritario [ORCl] no ha podido llevarse a cabo ya que no se ha conseguido purificar suficiente cantidad de producto, por lo que se asume que la respuesta del detector será similar a la del compuesto mayoritario y se utiliza el mismo calibrado para ambos. El patrón utilizado para llevar a cabo los calibrados ha sido el benzodihidrofurano (BDHF)

Todos los datos relativos a la calibración se recogen en los apéndices.

6.2. SÍNTESIS DE ROR´A PARTIR DE ROCl

6.2.1. Procedimiento

Antes de realizar las reacciones, se ha llevado a cabo la valoración ácido-base del KOH para determinar la pureza del mismo, utilizando como agente valorante ftalato ácido de potasio, y fenolftaleína como indicador.

En un matraz de 25 ml de dos bocas provisto de un agitador magnético, se pesa una cantidad de KOH correspondiente a un 120% en moles con respecto a ROCl, y junto con la mitad de la cantidad del alcohol necesario (teniendo en cuenta que la relación de alcohol total que vamos a utilizar, es, al igual que en la primera reacción, 15:1 con respecto a los moles de ROCl añadidos). A la boca principal de este matraz se le acopla un refrigerante y se colocaba en una placa calefactora a 65°C. A continuación se le pasa una corriente de argón, para asegurar que trabajamos en atmósfera inerte, se cierra la boca del matraz con un septum y se coloca un borboteador, y se agita hasta la total disolución del KOH.

Por otro lado, la otra mitad del alcohol, se añade al matraz donde se guarda el crudo de la primera reacción. Con ayuda de una jeringa, transferimos este crudo al matraz que contiene el KOH y en el momento en el que se acaba de añadir se comienzan a tomar muestras, las primeras a los 5, 15 y 30 minutos y a partir de ahí cada media hora hasta ver que ha desaparecido en su totalidad tanto el ROCl, como el intermedio formado.

6.2.2. Seguimiento de la reacción

El seguimiento de las reacciones se ha realizado mediante cromatografía de gases utilizando el mismo aparato y el mismo programa descrito anteriormente.

A continuación se muestran los tiempos de retención a los que han aparecido tanto los intermedios como los productos formados en cada una de las reacciones utilizadas, así como un ejemplo de un cromatograma obtenido para la reacción de formación del 204, teniendo en cuenta que los cromatogramas de las demás reacciones que se han llevado a cabo se incluyen en los apéndices.

Tabla 8: Tiempos de retención para los [ROR'] sintetizados

Producto	Tiempo (min)	Producto	Tiempo (min)	Producto	Tiempo (min)
1GliE	2,6	203F	5,3	104	9,4
2CliE	3	103i	5,9	403F	9,5
3GliE	3,6	3i03F	6,2	204	10,5
103F	4,8	203i	7,4	403i	11,5

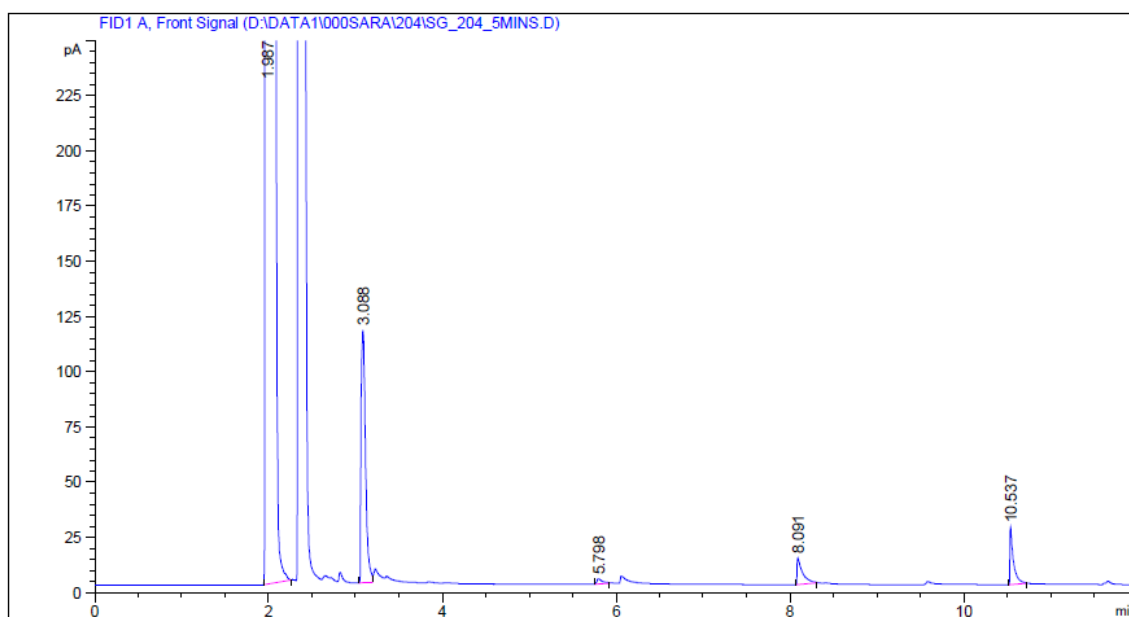


Figura 20: Cromatograma de la reacción de síntesis del 204

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) P.T. Anastas, J.C. Warner. Green chemistry: theory and practice Oxford University Press, New York. **1998**
- (2) K. Sanderson, *Nature*, **2011**, 469, . 18-23
- (3) B Kamm, P. Gruber, M. Kamm eds. Biorefinery-Industrial processes and products: status quo and future directions, Wiley, **2005**.
- (4) Handbook of Green Chemistry, 3 Volume Set, Green Solvents, ed. P.T. Anastas, Walter Leitner, Philip G. Jessop, Wiley-VCHVerlag GmbH, **2010**.
- (5) M. Pagliaro, R. Ciriminna, H. Kimura, M. Rossi, C. D. Pina: *Angew Chem Int Ed*. **2007**, 46, 4434-4440
- (6) Y. Gu and F. Jérôme, *Green Chem.*, **2010**, 12, 1127-1138.
- (7) A.E. Díaz-Álvarez, J. Francos, B. Lastra-Barreira, P. Crochet and V. Cadierno, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 6208-6227.
- (8) A.E. Díaz-Álvarez and V. Cadierno, *Appl. Sci.*, **2013**, 3, 55-69
- (9) J. I. García, H. García-Marín and E. Pires, *Green Chem.*, **2014**, 16, 1007-1033.
- (10) OEC/FAO/OECD-FAO Agricultura Outlook 2011 OECD Publishing (**2011**)
- (11) C.-H. Zhou, J. N. Beltramini, Y.-X. Fan and G. Q. (Max) Lu, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 527-549.
- (12) M. Sutter, E.D. Silva, N. Duguet, Y. Raoul, F. Métay, J.M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2015**, 115 (16), 8609-8651.
- (13) J.-S. Chang, Y.-D Lee, L.C.-S Chou, T.R. Ling, T.-C. Chou, *Chem. Res.* **2012**, 51, 655-611.
- (14) Y. Gu, A. Azzouzi, Y. Pouilloux, F. Jérôme, J. Barrault, *Green Chem.* **2008**, 10,164-167.
- (15) P. Gaudin, R. Jacquot, P. Marion, Y. Pouilloux, F. Jérôme. *ChemSusChem*. **2011**, 4,719-722.
- (16) S. Pariente, N. Tanchoux, F. Fajula, *Green Chem.* **2009**, 11, 1256-1261.
- (17) F. Liu, K. De Oliveira Vigier, M. Pera-Titus, Y. Pouilloux, J.-M. Clacens, F. Decampo, F. Jérôme, *Green Chem.* **2013**, 15, 901-909.
- (18) R. Cucciniello, M. Ricciardi, R. Vitiello, M. Di Serio, A. Proto, C- Capacchione, *ChemSusChem* **2016**, 9 (23), 3272-3275.
- (19) J.I. García-Marín, J. A. Mayoral, P. Pérez, *Green Chem.*, **2010**, 12, 426-434.
- (20) A. Leal-Duaso, M. Caballero, A. Urriolabeitia, J.A. Mayoral, J. I. García, E. Pires, *Green Chem* **2017**, 19 (17), 4176-4185.
- (21) D. Velázquez. Trabajo fin de grado **2017**.
- (22) A. Behr, J. Eilting , K. Irawadi, J. Leschinski , F. Lindner *Green Chem.* **2008**, 10: 13-30
- (23) .-M Al-Lal, J.-E García-Gonzalez, A. Llamas, A. Monjas, L.L. Canoira, *Fuel* **2012**, 93, 632-637.
- (24) C. de la Calle, J.M. Fraile, E.García-Bordeje, E. Pires, L. Roldan *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5 (5), 2897-2903.

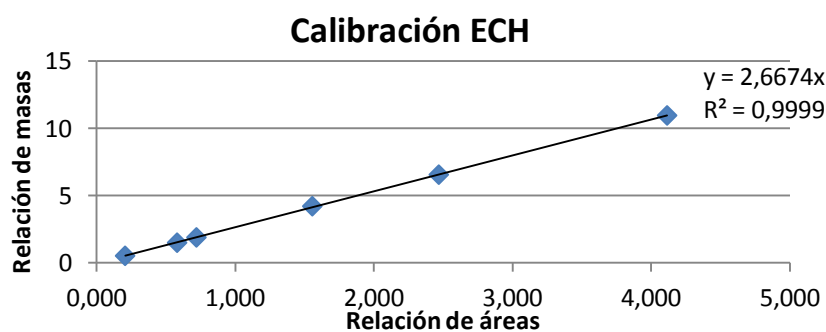
8. ANEXOS

8.1. CALIBRADOS

8.1.1. Calibrado ECH

Tabla 9: Masas y relación de áreas para el calibrado de ECH

	Masa ECH (mg)	Masa patrón (mg)	Relación de masas	Relación de áreas
P1	107,51	9,8	10,97	4,12
P2	67,62	10,3	6,57	2,47
P3	44,30	10,5	4,22	1,56
P4	21,658	11,4	1,90	0,72
P5	13,43	8,9	1,51	0,58
P6	5,68	10,7	0,53	0,20

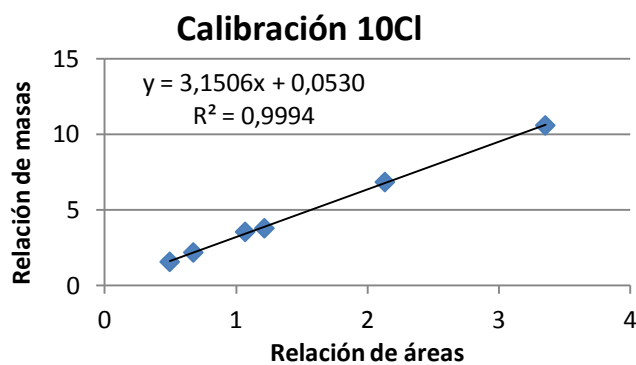


Gráfica 6: Recta de calibrado para ECH usando BDHF como patrón

8.1.2. Calibrado 10Cl

Tabla 10: Masas y relación de áreas para el calibrado de [10Cl]

	Masa 10Cl (mg)	Masa patrón (mg)	Relación de masas	Relación de áreas
P1	105,9	10	10,59	3,36
P2	82,1	12	6,84	2,14
P3	51,9	13,7	3,79	1,21
P4	36,9	10,4	3,55	1,07
P5	24,7	11,3	2,19	0,676
P6	16,3	10,4	1,57	0,497

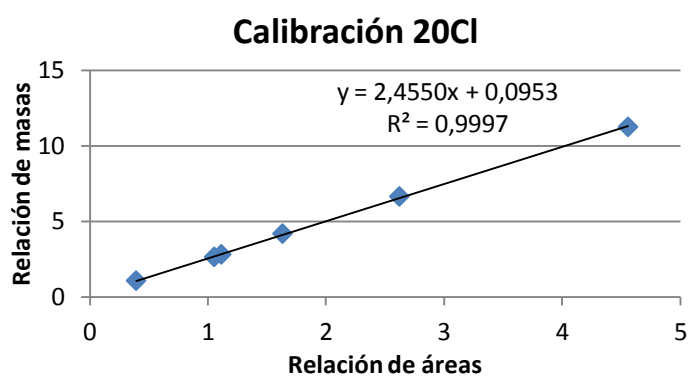


Gráfica 7: Recta de calibrado para [10Cl] usando DHBF como patrón

8.1.3. Calibrado 20Cl

Tabla 11: Masas y relación de áreas para el calibrado de [20Cl]

	Masa 20Cl (mg)	Masa patrón (mg)	Relación de masas	Relación de áreas
P1	121,3	10,8	11,23	4,57
P2	88,8	13,4	6,63	2,62
P3	50	12	4,17	1,63
P4	35,2	12,6	2,79	1,11
P5	28,9	11	2,62	1,05
P6	11,8	11,2	1,05	0,39

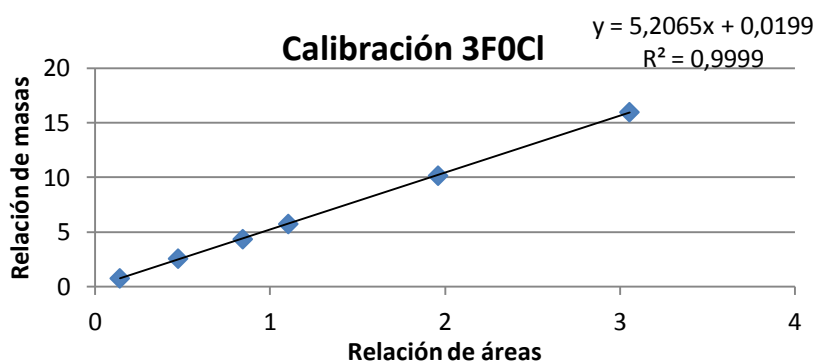


Gráfica 8: Recta de calibrado para [20Cl] usando BDHF como patrón

8.1.4. Calibrado 3FOCl

Tabla 12: Masas y relación de áreas para el calibrado de [3FOCl]

	Masa 3FOCl (mg)	Masa patrón (mg)	Relación de masas	Relación de áreas
P1	134,25	8,4	15,98	3,06
P2	103,72	10,2	10,17	1,96
P3	73,53	12,8	5,74	1,10
P4	33,20	12,9	2,57	0,47
P5	47,042	10,8	4,36	0,84
P6	13,59	17,7	0,77	0,14

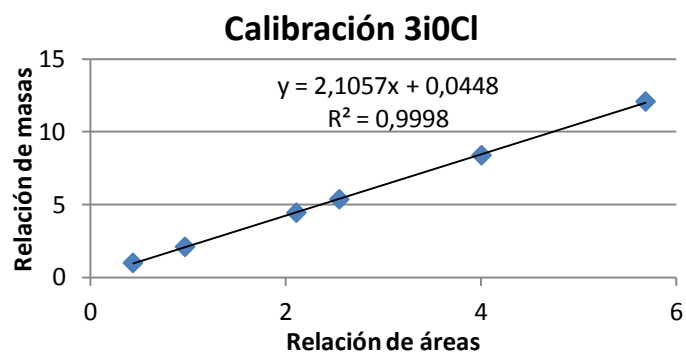


Gráfica 9: Recta de calibrado para [3FOCl] usando BDHF como patrón

8.1.5. Calibrado 3iOCl

Tabla 13: Masas y relación de áreas para el calibrado de [3iOCl]

	Masa 3iOCl (mg)	Masa patrón (mg)	Relación de masas	Relación de áreas
P1	116,11	9,6	12,09	5,69
P2	89,05	10,6	8,40	4,01
P3	57,52	10,7	5,38	2,55
P4	40,55	9,1	4,46	2,11
P5	21,92	10,4	2,11	0,97
P6	17,17	17,1	1,00	0,43

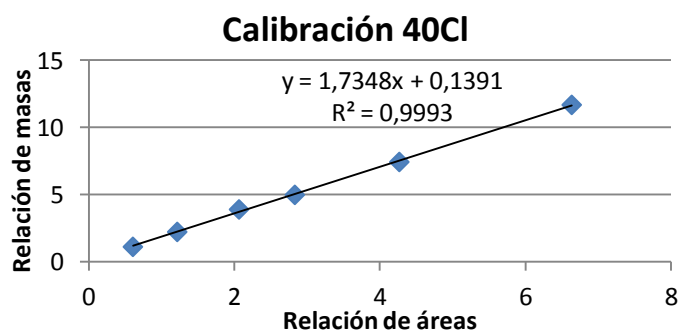


Gráfica 10: Recta de calibrado para [3i0Cl] usando DHBF como patrón

8.1.6. Calibrado 40Cl

Tabla 14: Masas y relación de áreas para el calibrado de [40Cl]

	Masa 3i0Cl (mg)	Masa patrón (mg)	Relación de masas	Relación de áreas
P1	112,20	9,6	11,69	6,64
P2	80,37	10,8	7,44	4,27
P3	53,96	10,8	3,91	2,83
P4	40,28	10,3	2,24	2,07
P5	24,42	10,9	1,13	1,22
P6	21,28	18,8	4,99	0,61



Gráfica 11: Recta de calibrado para [40Cl] usando BDHF como patrón

8.2. CROMATOGRAMAS

8.2.1. Cromatogramas de las reacciones de síntesis de [R0Cl]

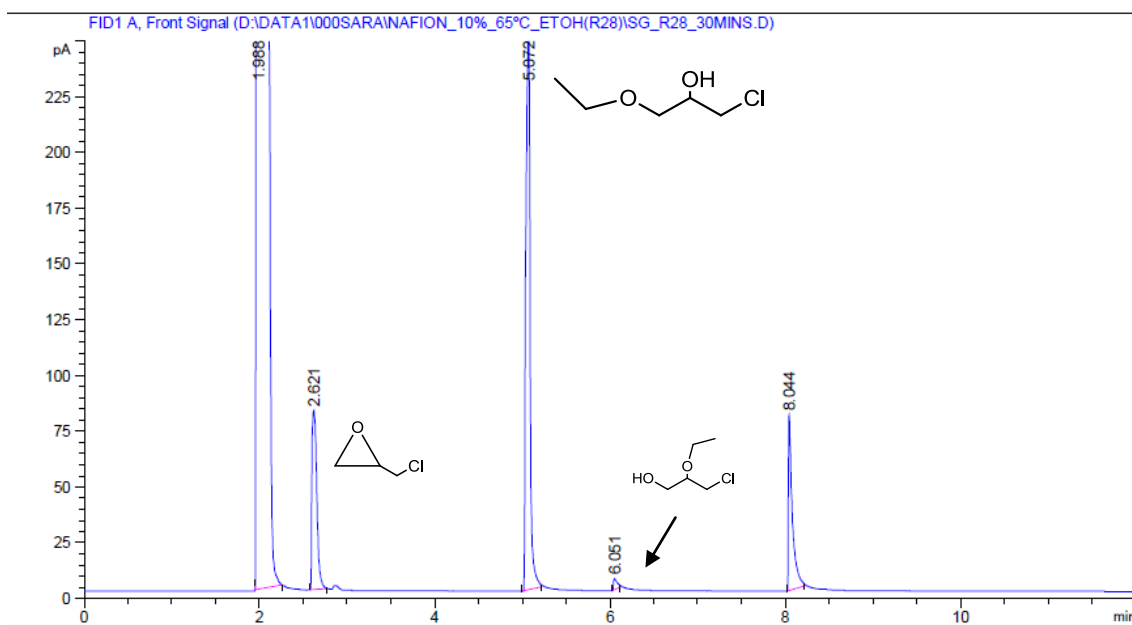


Figura 21: Cromatograma de la reacción de síntesis del [20Cl]

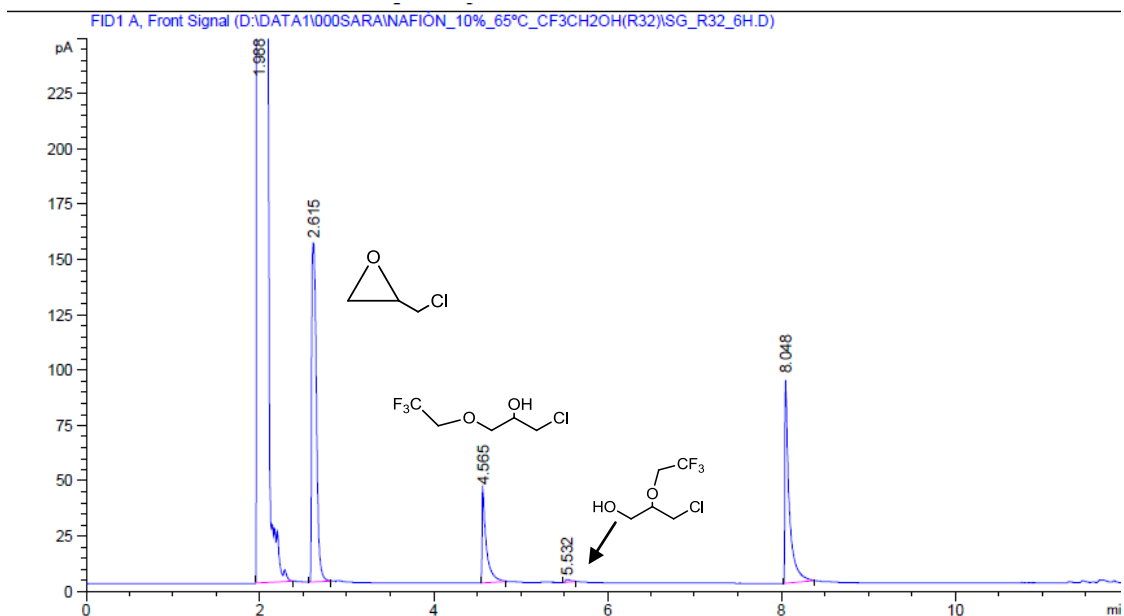


Figura 22: Cromatograma de la reacción de síntesis del [3F0Cl]

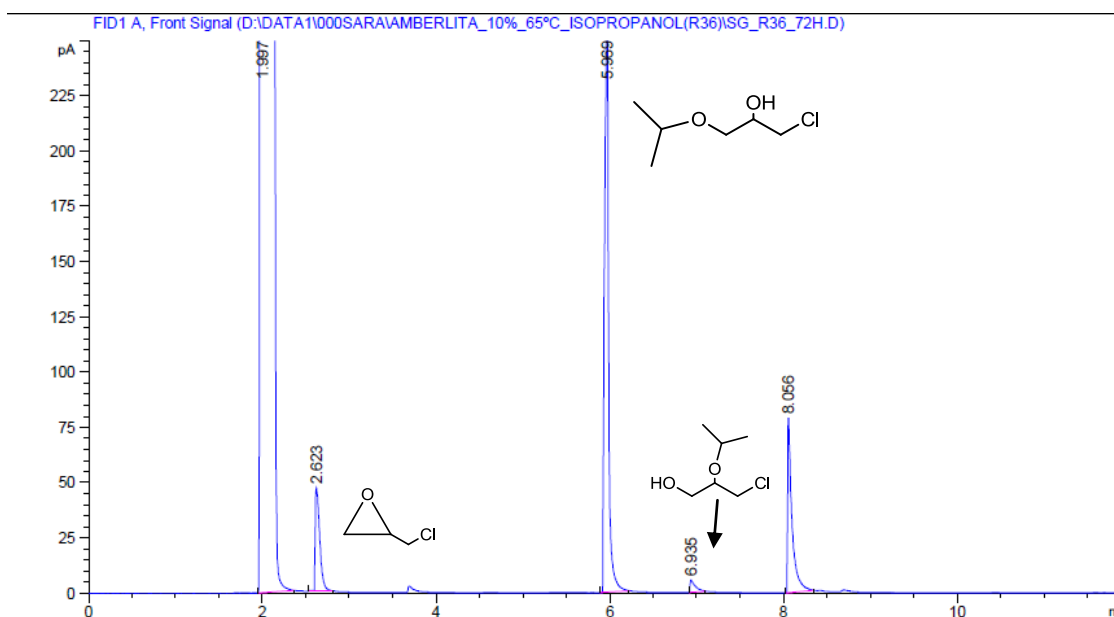


Figura 23: Cromatograma de la reacción de síntesis del [3iOC]

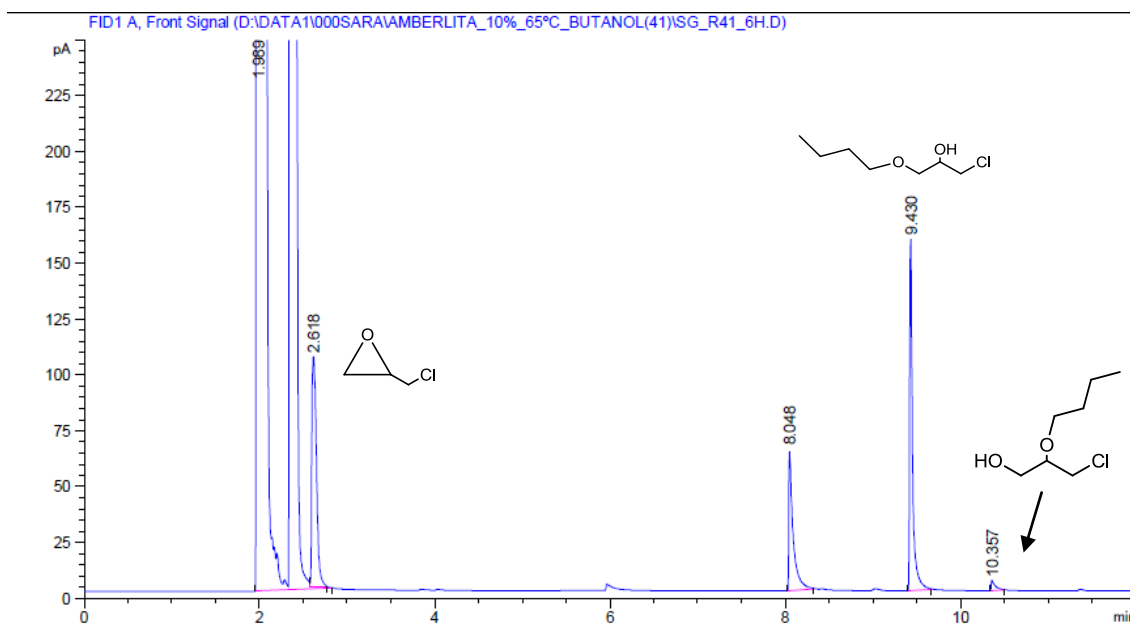


Figura 24: Cromatograma de la reacción de síntesis del [4OC]

8.2.2. Cromatogramas de las reacciones de síntesis de [ROR']

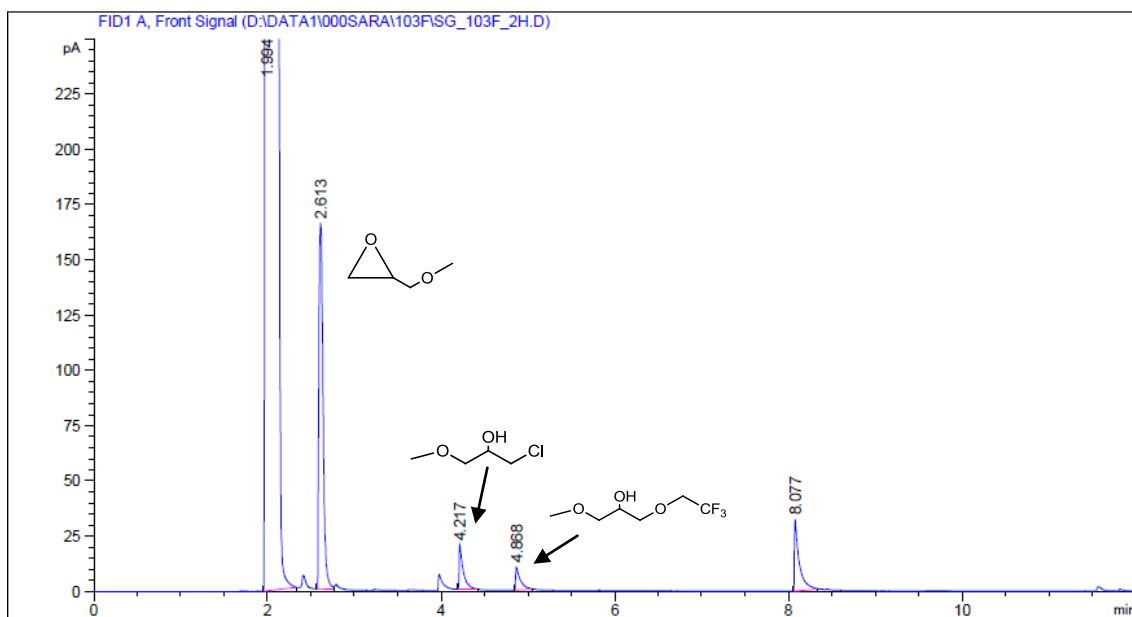


Figura 25: Cromatograma de la reacción de síntesis del [103F]

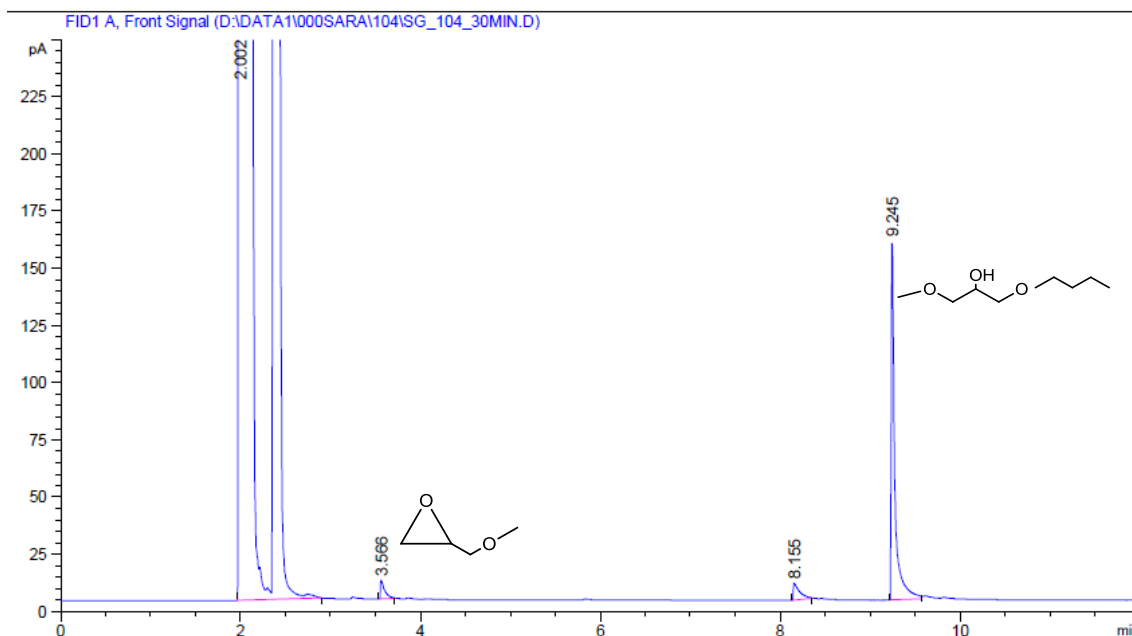


Figura 26: Cromatograma de la reacción de síntesis del [104]

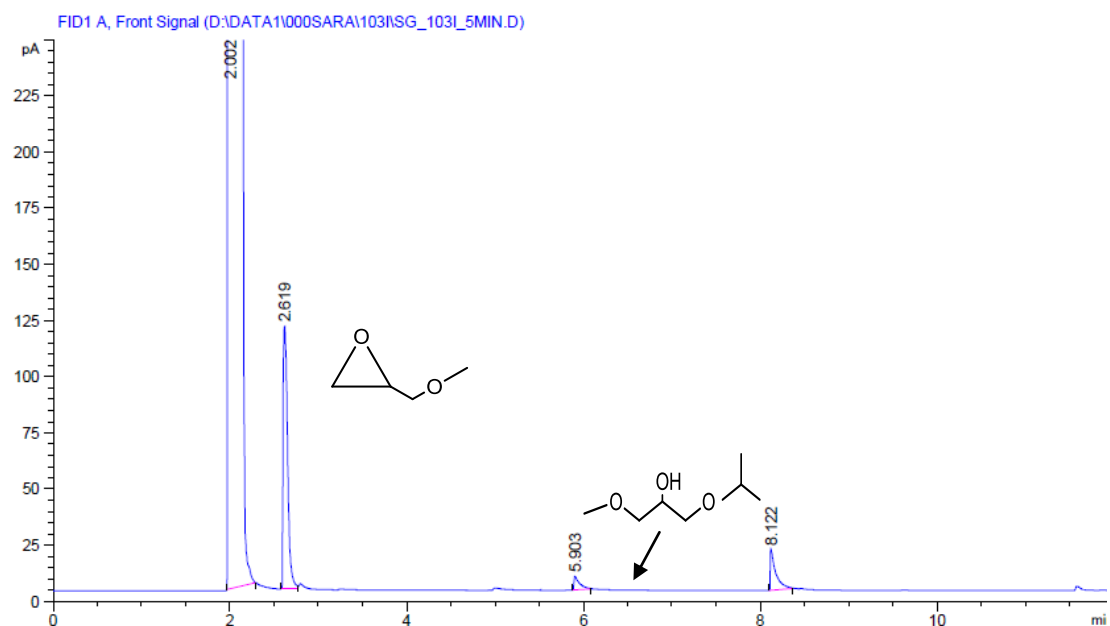


Figura 27: Cromatograma de la reacción de síntesis del [103i]

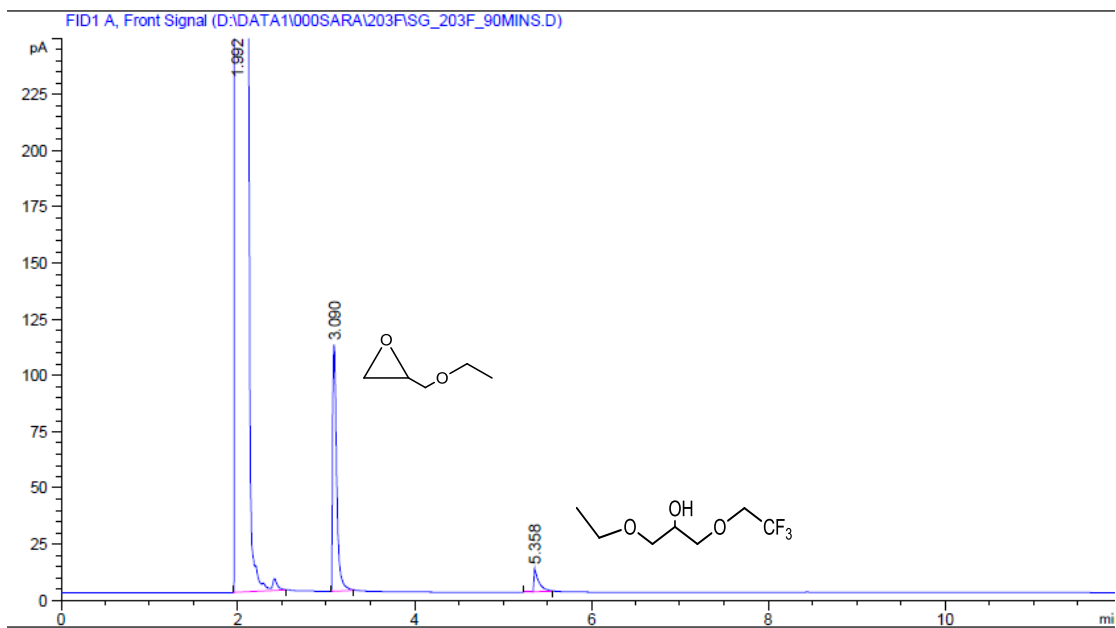


Figura 28: Cromatograma de la reacción de síntesis del [203F]

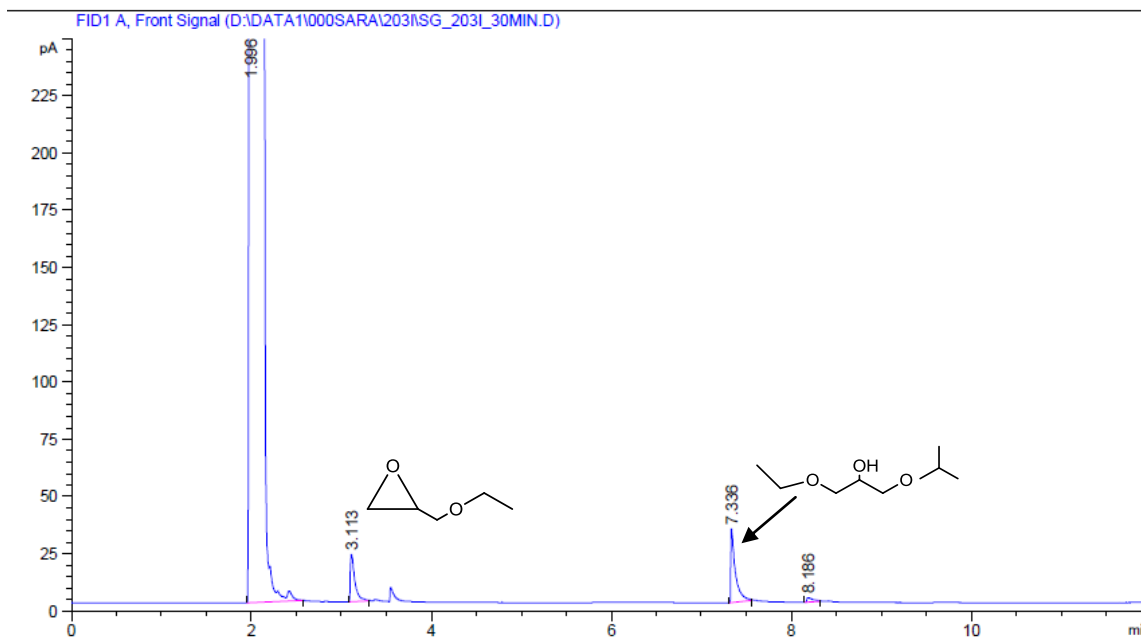


Figura 29: Cromatograma de la reacción de síntesis del [203i]

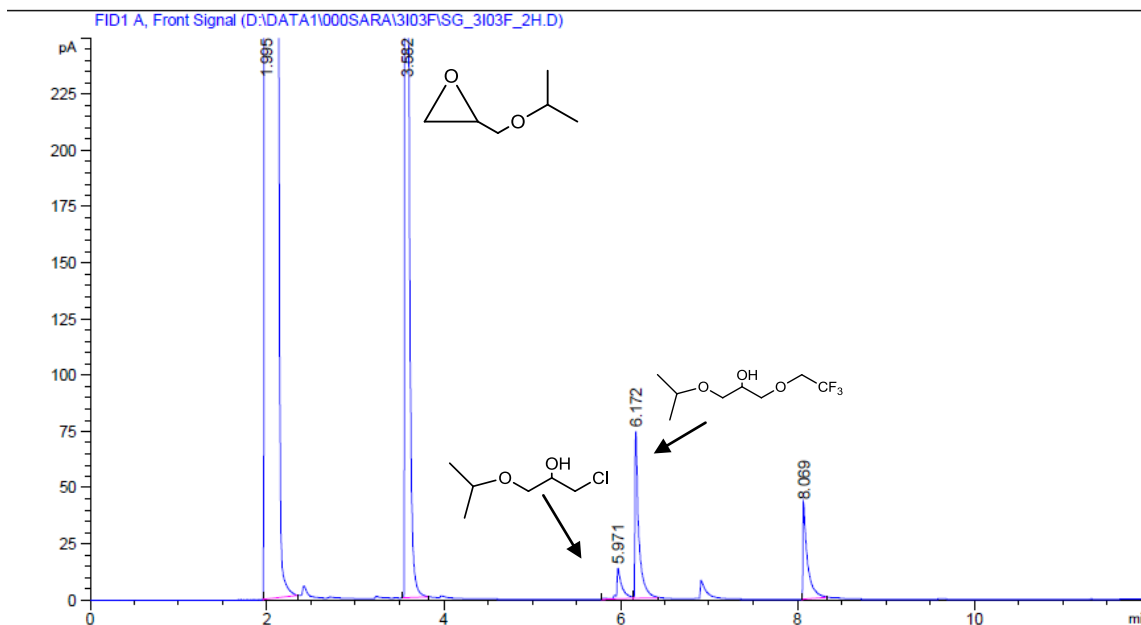


Figura 30: Cromatograma de la reacción de síntesis del [3i03F]

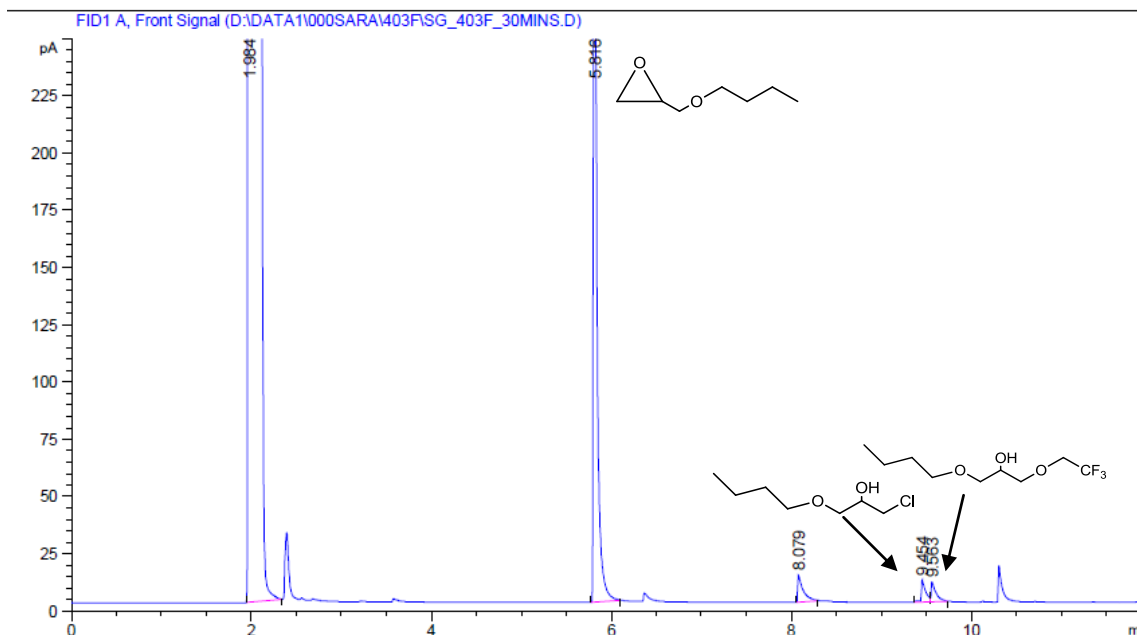


Figura 31: Cromatograma de la reacción de síntesis del [403F]

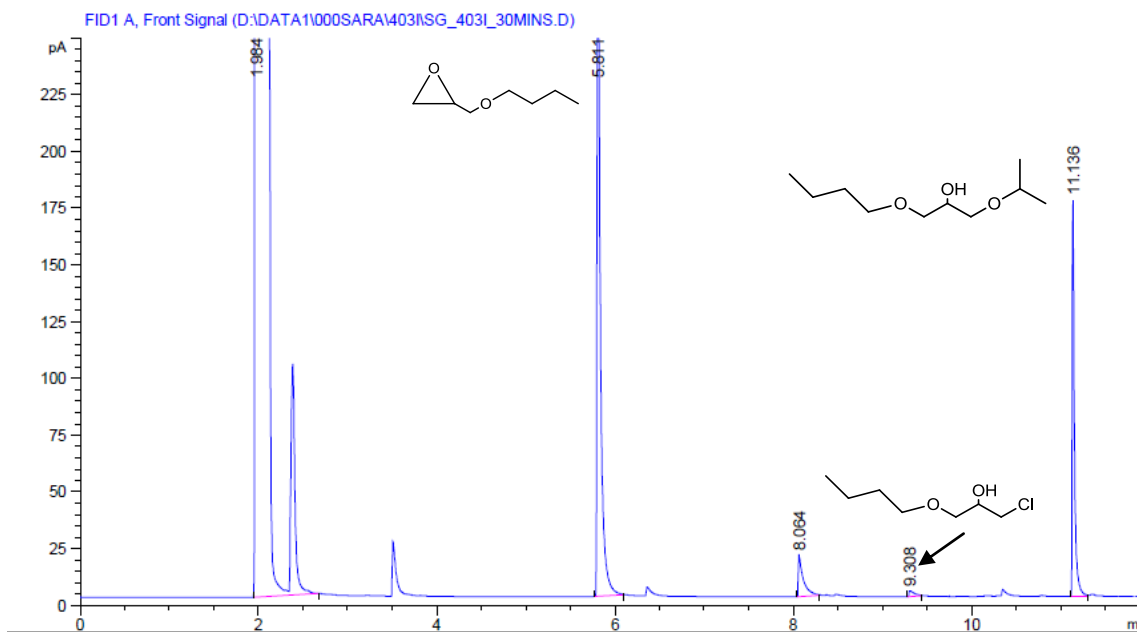


Figura 32: Cromatograma de la reacción de síntesis del [403i]

8.3. CARACTERIZACIÓN DE PRODUCTOS

8.3.1. [10Cl]

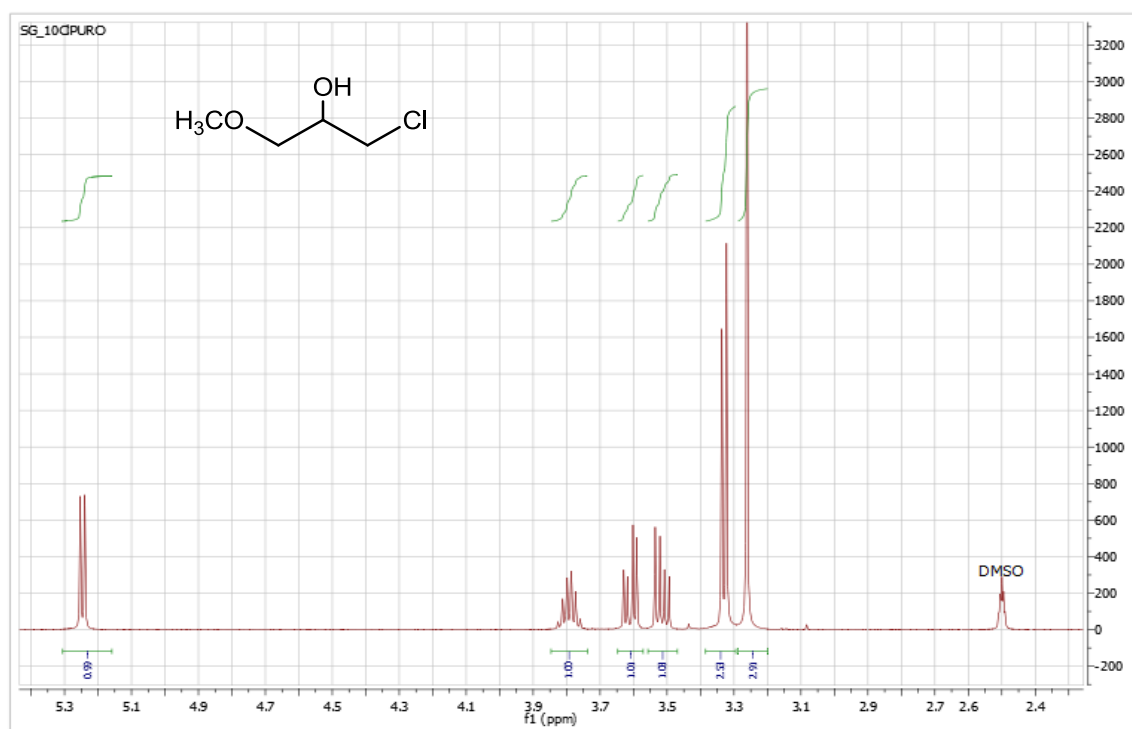


Figura 33: $^1\text{H-NMR}$ del producto [10Cl]

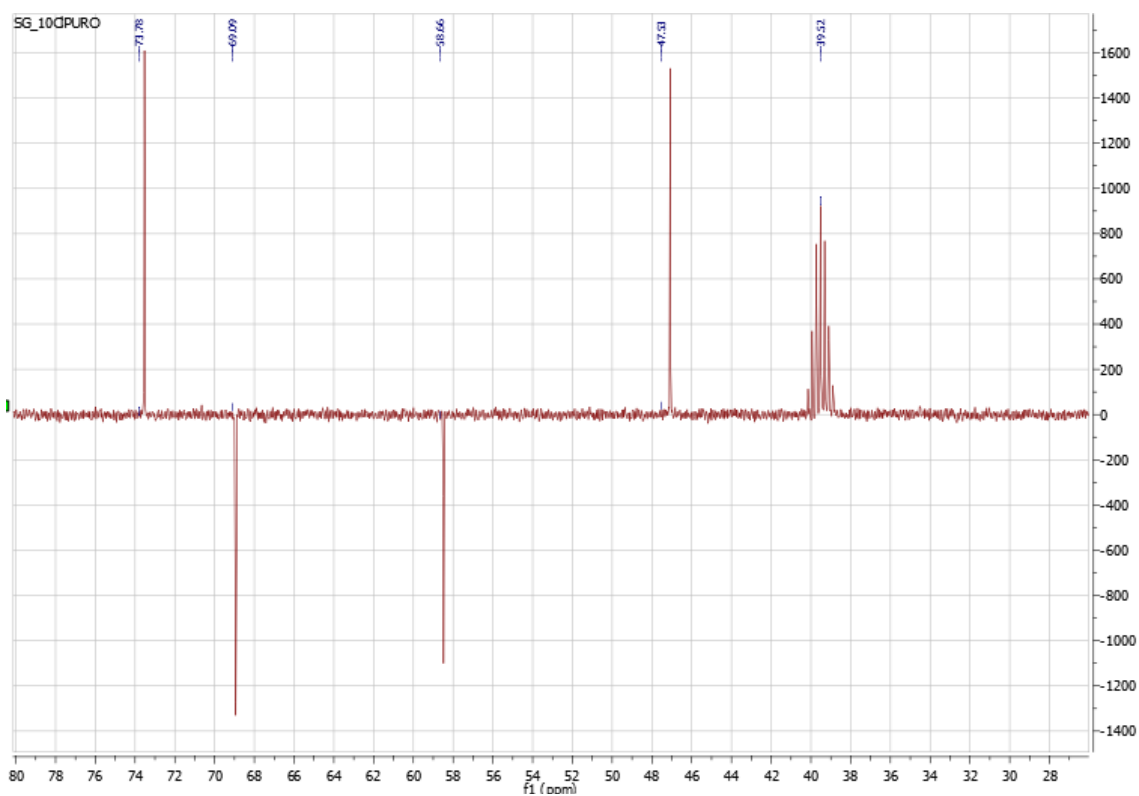


Figura 34: $^{13}\text{C-NMR}$ del producto [10Cl]

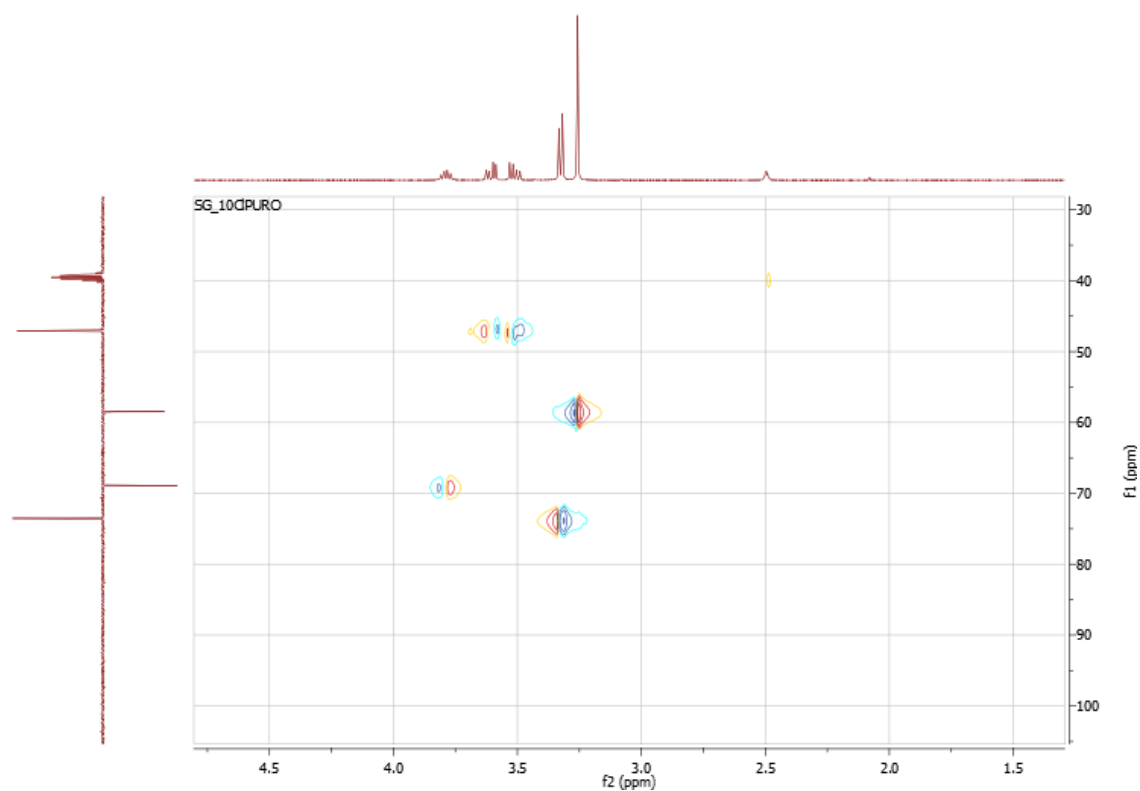
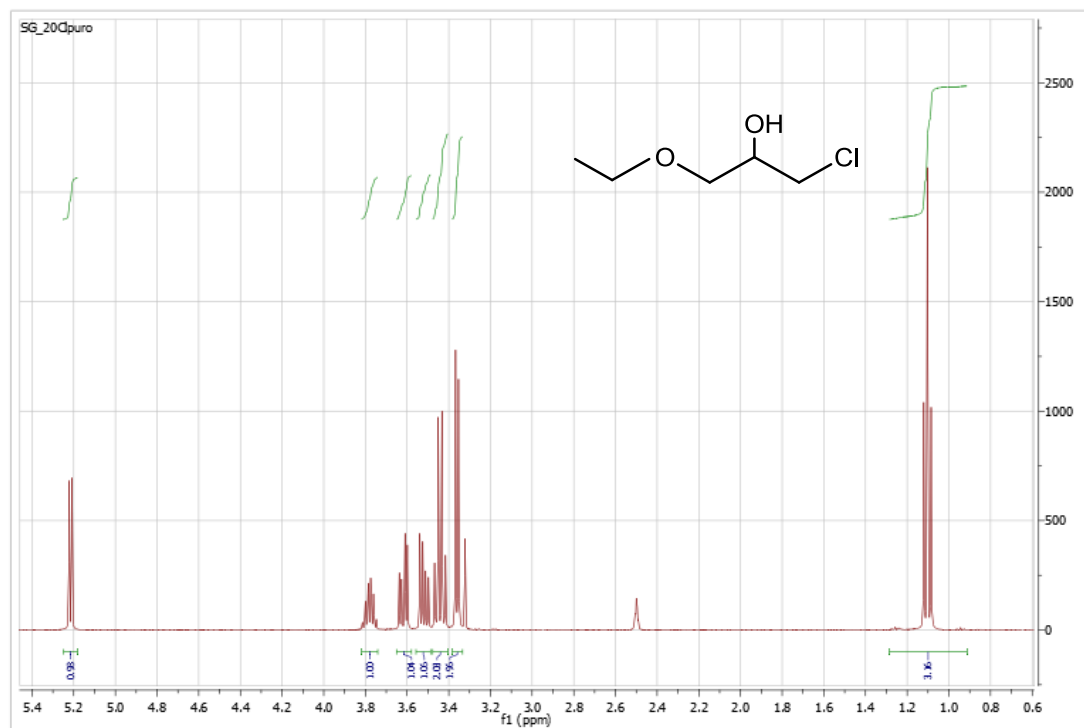


Figura 35: HSQC del producto [10Cl]

8.3.2. [20Cl]

Figura 36: ¹H- RMN del producto [20Cl]

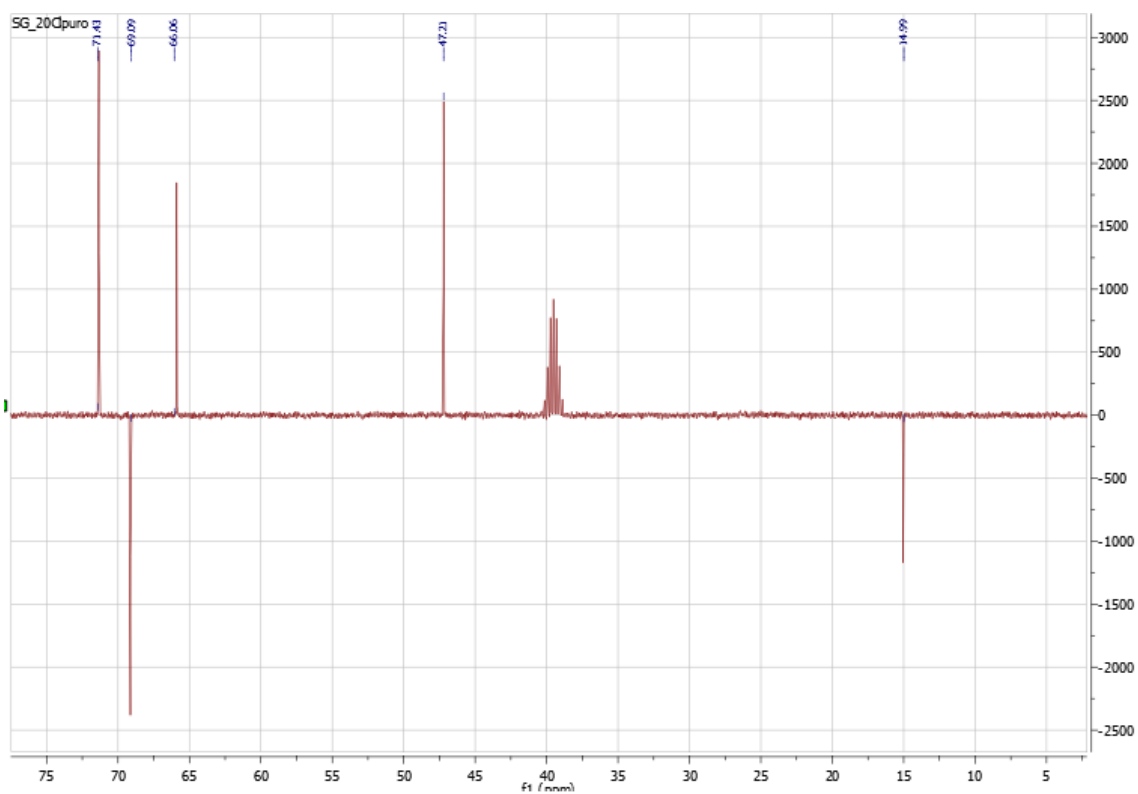


Figura 37: ^{13}C -RMN del producto [20Cl]

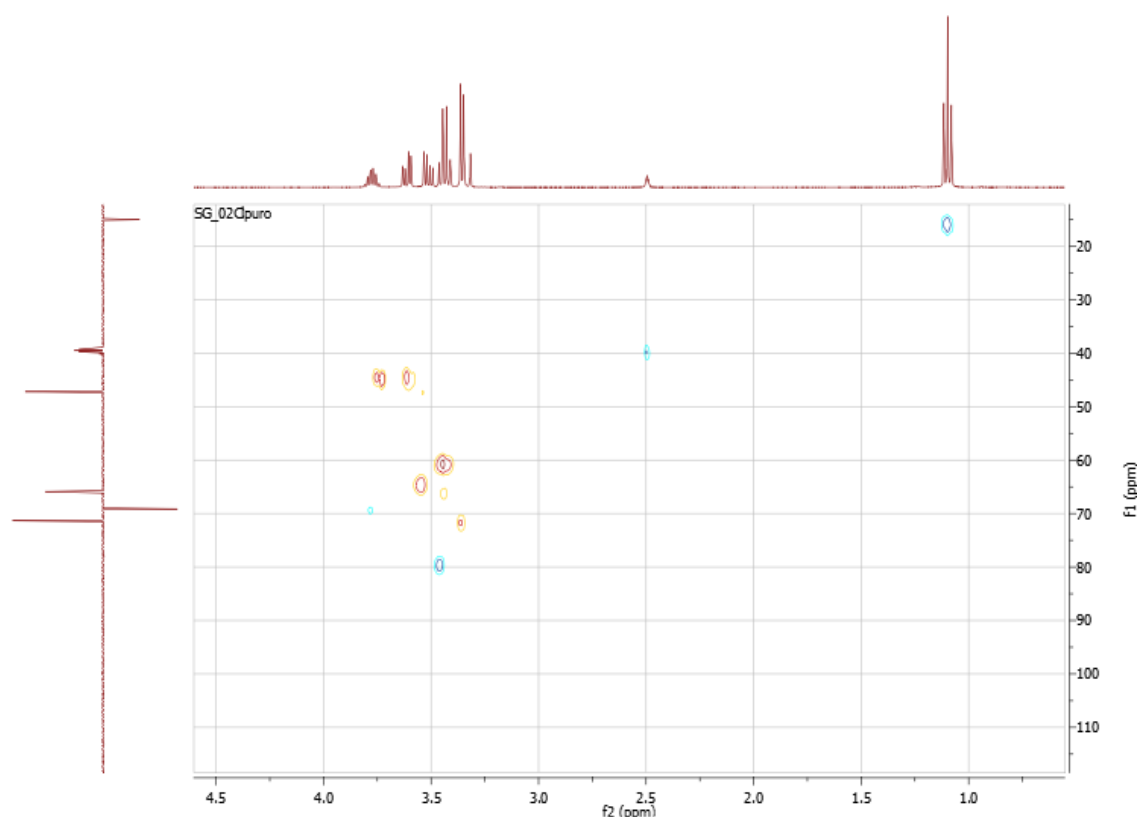
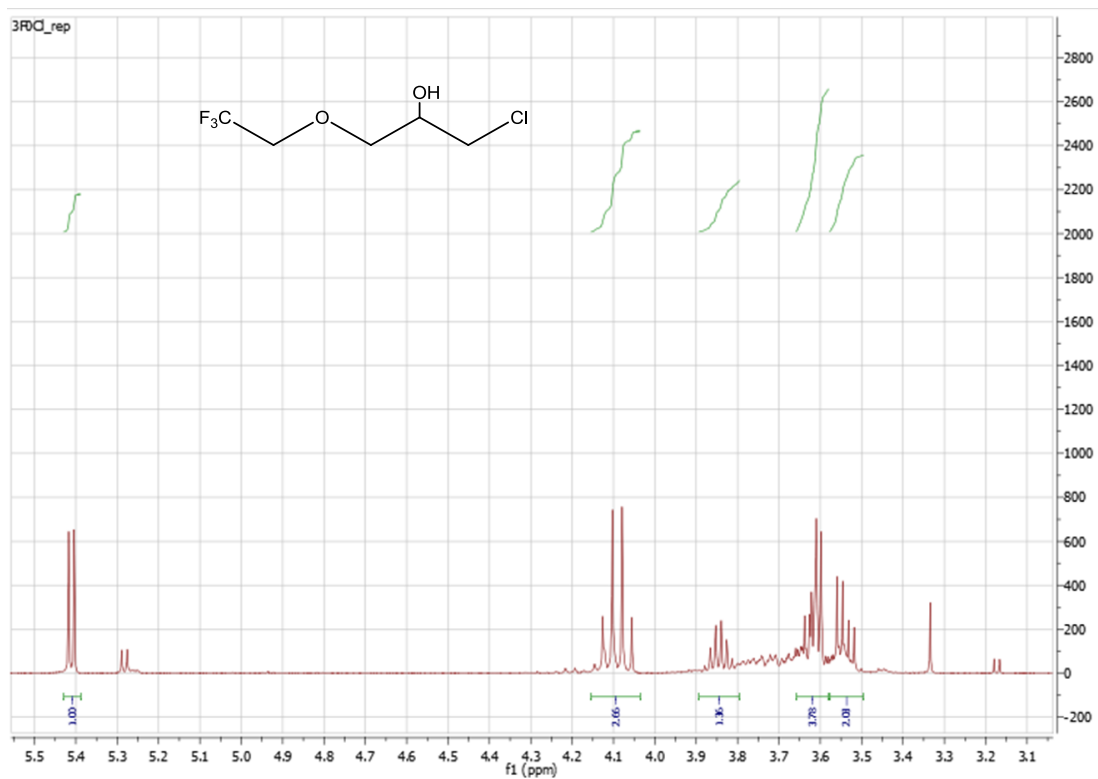
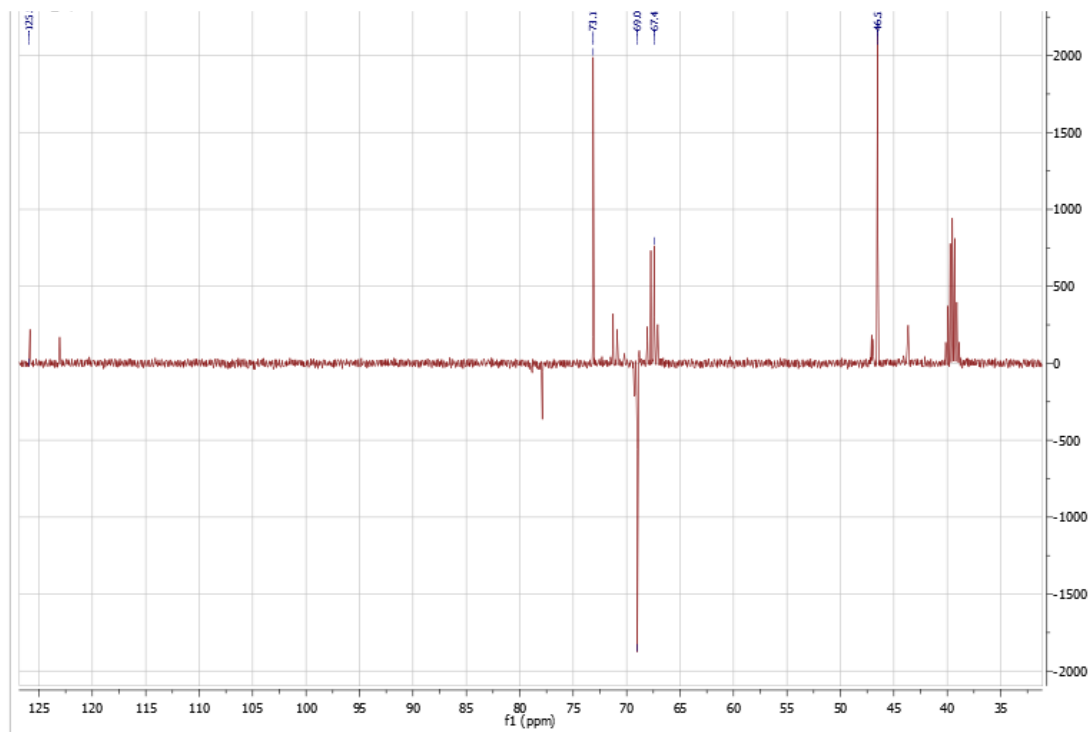


Figura 38: HSQC del producto [20Cl]

8.3.3. [3FOCl]

Figura 39: ^1H -RMN del producto [3FOCl]Figura 40: ^{13}C -RMN del producto [3FOCl]

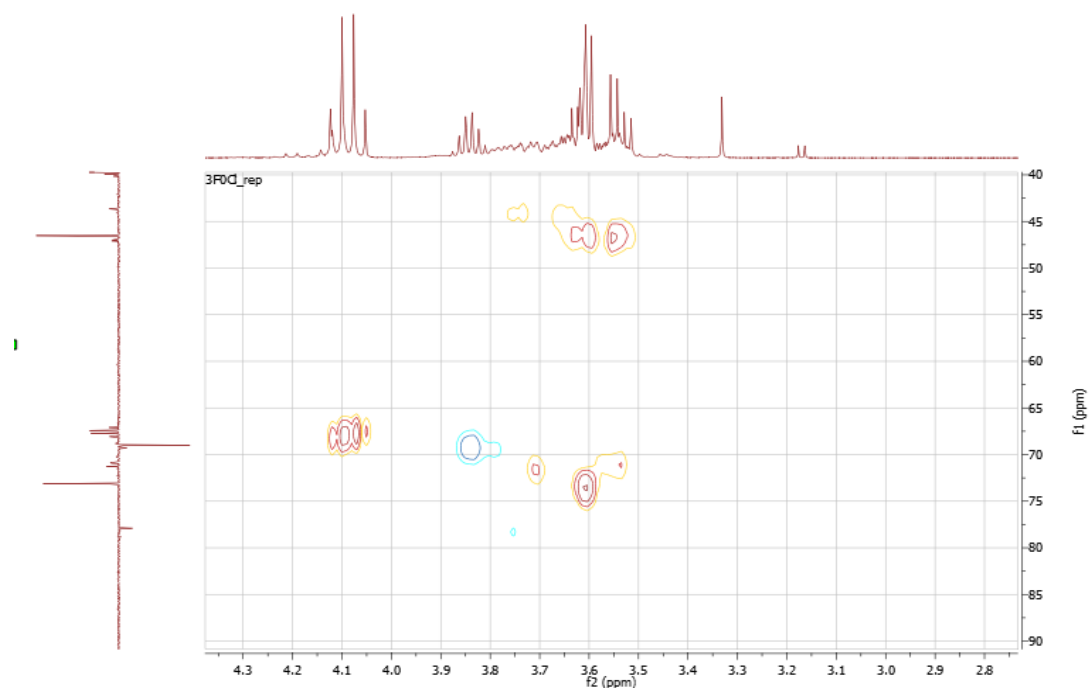


Figura 41: HSQC del producto [3FOCl]

8.3.4. [3iOCl]

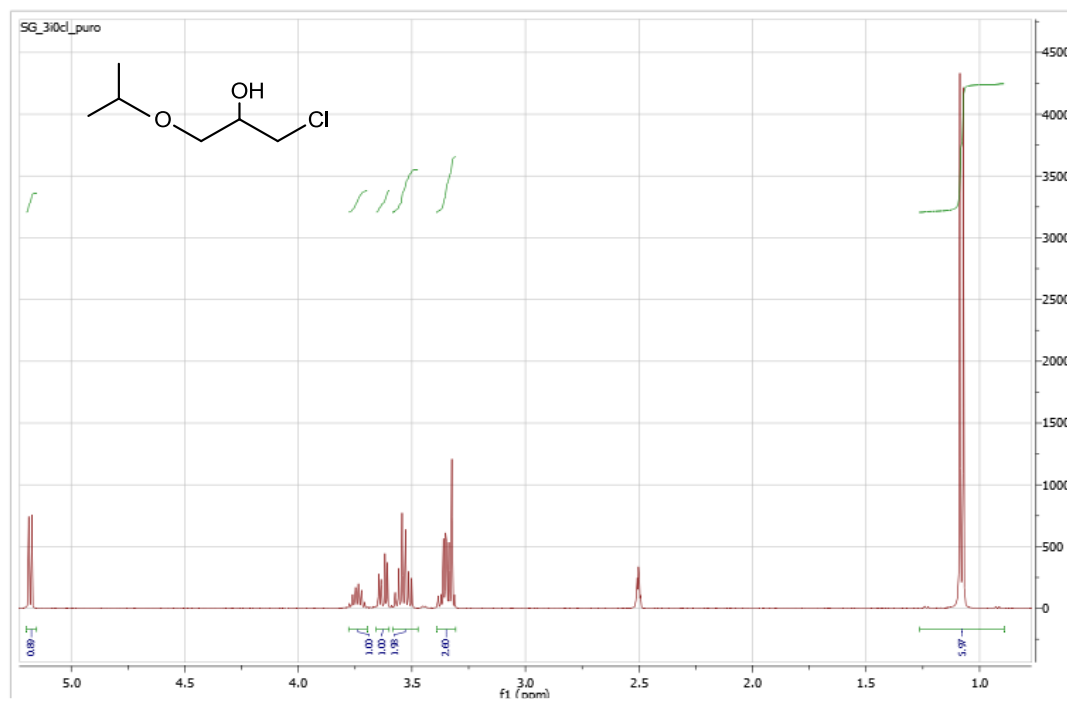


Figura 42: ^1H -RMN del producto [3iOCl]

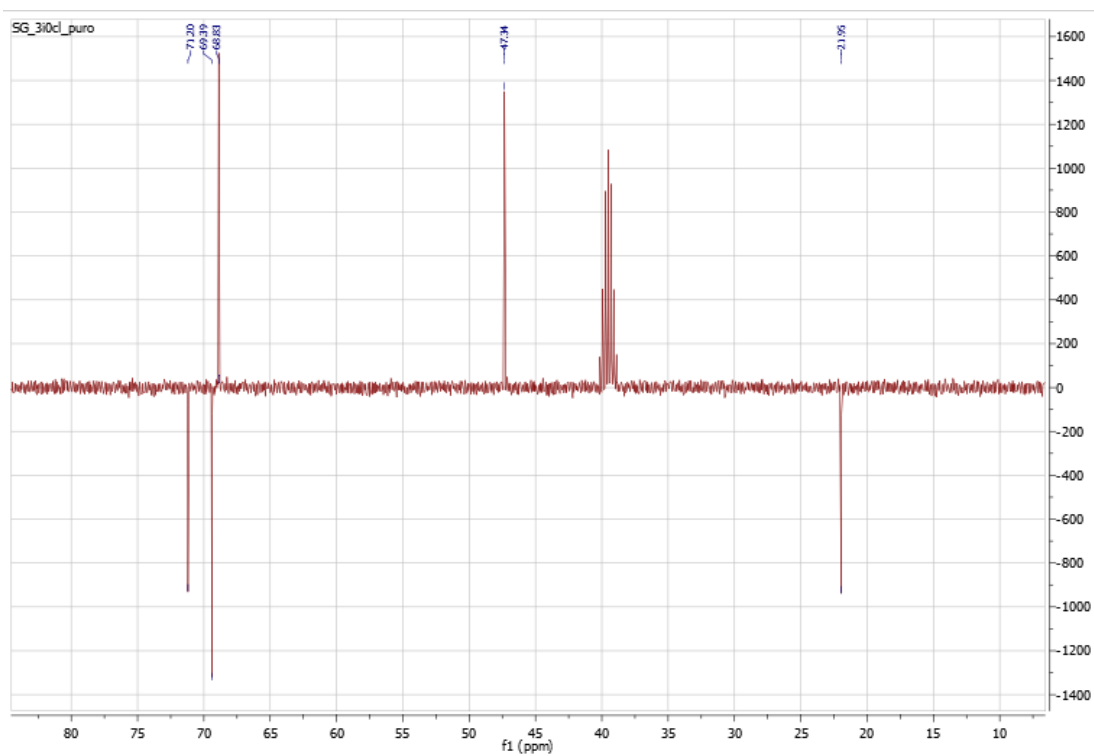


Figura 43: ^{13}C - RMN del producto [3iOC]

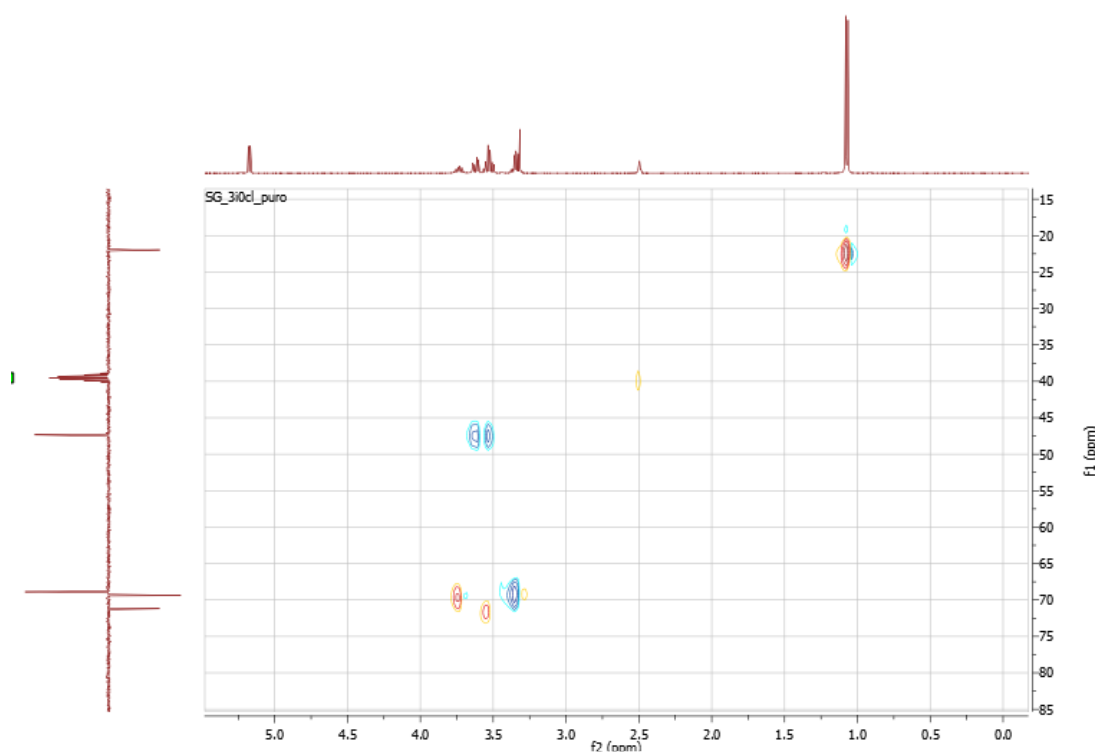
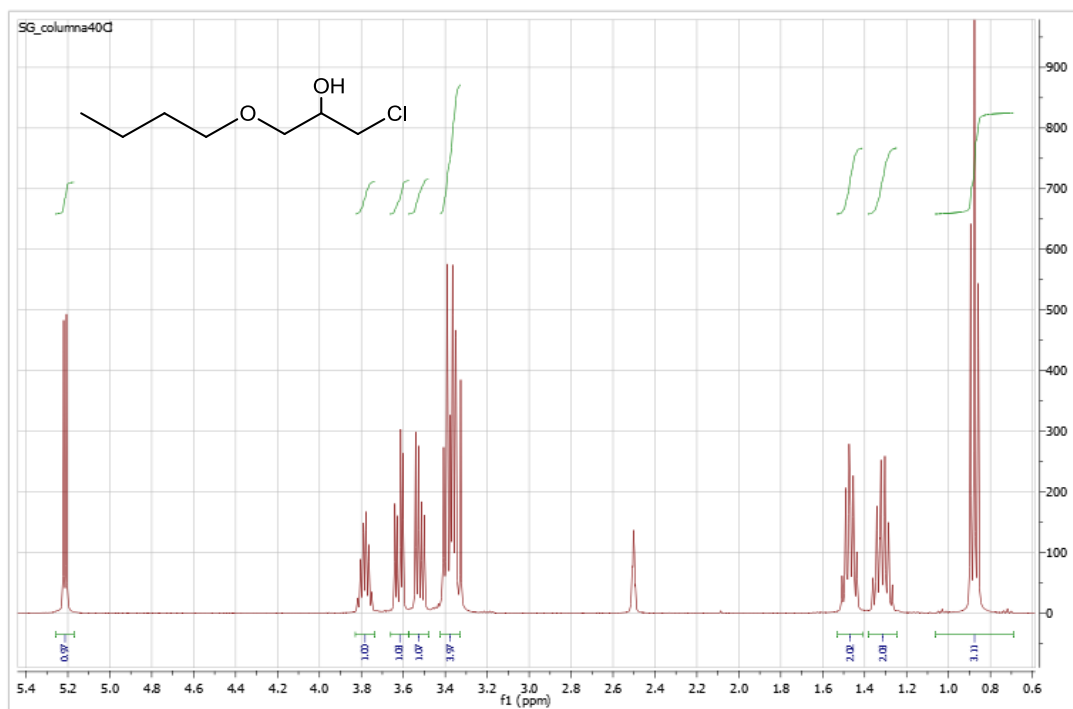
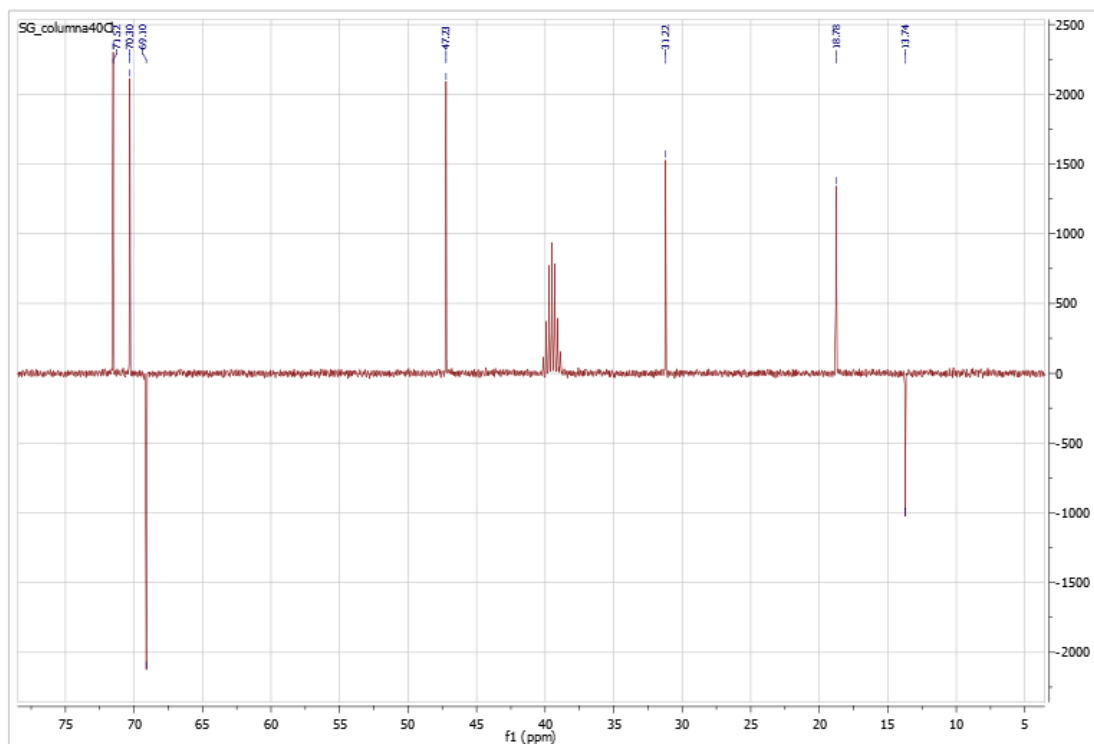


Figura 44: HSQC del producto [3iOC]

8.3.5. [40Cl]

Figura 45: ^1H -RMN del producto 40ClFigura 46: ^{13}C -RMN del producto 40Cl

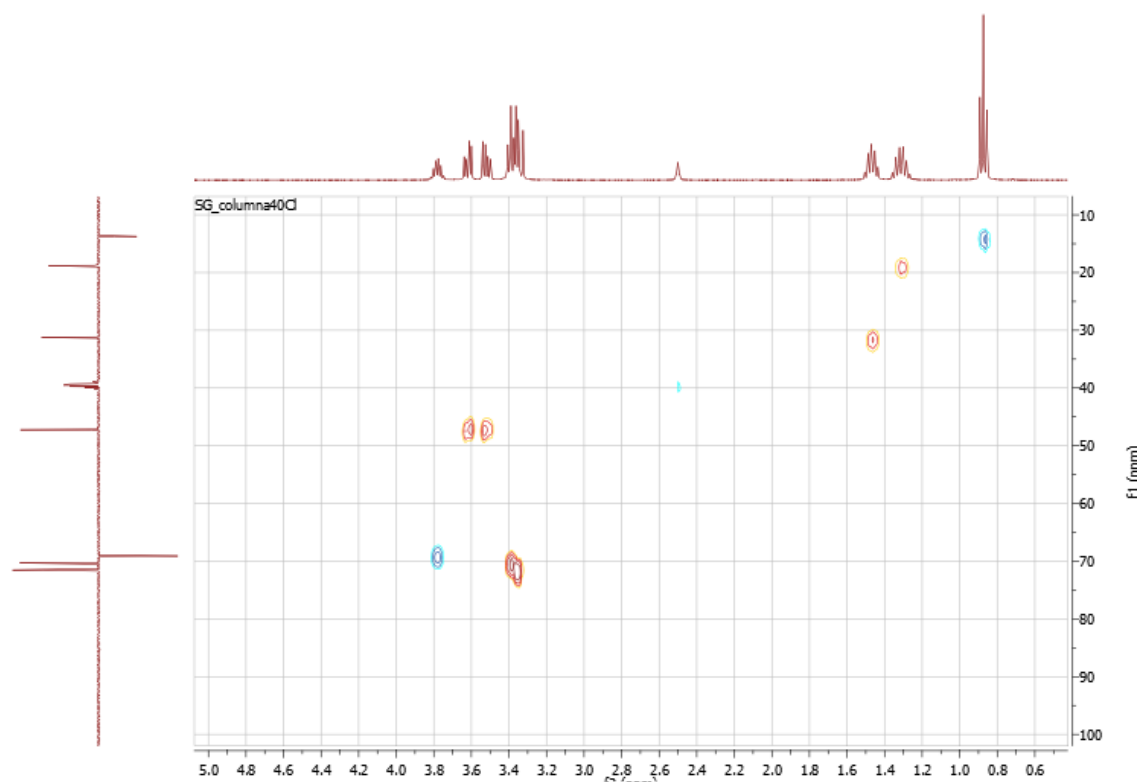


Figura 47: HSQC del producto [40Cl]