

TESIS DE LA UNIVERSIDAD  
DE ZARAGOZA

2021 250

Alejandro Leal Duaso

# Disolventes biobasados derivados de glicerol: Síntesis, propiedades y aplicaciones

Director/es

José Ignacio García Laureiro  
Elisabet Pires Ezquerro

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

ISSN 2254-7606



Premsas de la Universidad  
Universidad Zaragoza



Tesis Doctoral

DISOLVENTES BIOBASADOS DERIVADOS DE  
GLICEROL: SÍNTESIS, PROPIEDADES Y  
APLICACIONES

Autor

Alejandro Leal Duaso

Director/es

José Ignacio García Laureiro  
Elisabet Pires Ezquerra

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Química Orgánica

2020





**Universidad  
Zaragoza**

**DISOLVENTES BIOBASADOS DERIVADOS DE  
GLICEROL: SÍNTESIS, PROPIEDADES Y  
APLICACIONES**

Memoria presentada por  
**Alejandro Leal Duaso**  
para optar al grado de Doctor

Directores:  
**José I. García Laureiro†**  
**Elísabet Pires Ezquerria**

---

Programa de Doctorado en Química Orgánica

Universidad de Zaragoza, 2020



Departamento de  
Química Orgánica  
**Universidad Zaragoza**



Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea

---



**Elísabet Pires Ezquerra**, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica, directora y tutora académica de Alejandro Leal Duaso,

CERTIFICA

Que la memoria “***Disolventes biobasados derivados de glicerol: síntesis, propiedades y aplicaciones***” ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza y en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH-CSIC) bajo su inmediata dirección y que, hallándose concluida, reúne las condiciones necesarias para su defensa, por lo que autorizo su presentación.

Zaragoza, 28 de marzo de 2020.

Fdo. Elísabet Pires Ezquerra





*“Eso desean los que viven en estos tiempos, pero no les toca a ellos decidir qué tiempo vivir. Todo lo que tenemos que decidir es qué hacer con el tiempo que se nos ha dado.”*

*J. R. R. Tolkien*  
*(1892-1973)*

*A los dos padres que he perdido durante esta tesis*

*A mi madre, siempre ahí*

## Agradecimientos

---

*“Ninguno de nosotros somos en verdad originales,  
todos tenemos deudas con la gente  
que nos enseñó y nos inspiró.”*

*Sir Norman Foster*

*Antes de comenzar a presentar el trabajo que he desarrollado durante estos últimos cuatro años, me parece imprescindible agradecer y recordar a todos aquellos que me han ayudado o que me han acompañado. En primer lugar, a la Dra. Elisabet Pires Ezquerro y al Dr. José Ignacio García Laureiro, que me han guiado transmitiéndome innumerables conocimientos, tanto experimentales en el laboratorio como teóricos. Agradecerles a ambos su tiempo y su disposición durante este largo viaje que es en definitiva la tesis, aunque tristemente una vez terminada la travesía todos los viajeros no hayan podido arribar al puerto de destino. Quiero añadir que me siento muy agradecido de haber podido escuchar las ideas sencillas y al mismo tiempo brillantes de José Ignacio, ideas que siguen apareciendo aún después de haberse marchado.*

*Menciono ahora a los otros jefes de nuestro grupo, Catálisis Heterogénea en Síntesis Orgánicas Selectivas, simplemente CHESO. Además de las risas arrancadas durante el café (o el “nada”) de las once, me han aportado sus interesantes puntos de vista: Dr. Chema Fraile Dolado, Dra. Clara Herrerías Larripa, Dr. José Antonio Mayoral Murillo y Dr. Luis Salvatella Ibáñez; y por supuesto un técnico de cabecera y paisano, el Dr. Eugenio Vispe Palacín. Continuando con todas aquellas personas que me han enseñado diferentes cosas, para comenzar, el Dr. Héctor García Marín, que abrió un inestimable camino en el desarrollo de estos disolventes. Asimismo agradecer al Dr. Pascual Pérez Pérez, por su valiosa instrumentación para la determinación de propiedades físico-químicas, y por su rigor y disposición, al Dr. Carlos Lafuente Dios por permitirme medir las tensiones superficiales, a la Dra. Milagros Piñol Lacambra en el Servicio de Análisis Térmico y a la Dra. María Savirón Sánchez en el de Espectrometría de Masas.*

*No puedo olvidar mencionar a mis compañeros de laboratorio, junto a los que he pasado las incontables horas invertidas en sacar adelante la tesis. En especial al Dr. Álex Martínez, que fue quien me introdujo en esto de la investigación, y a mis compañeros de tesis, Vicente Dorado, Zoel Hormigón y Beatriz Angulo. Mención especial se merecen los estudiantes a los que he tenido la oportunidad de supervisar en el laboratorio, aprendiendo a organizarme para poder seguir diversas tareas a la vez, Marina Caballero, David Abad, David Velázquez, José Ignacio García, Sara Gracia y Bruna Soãres.*

*Por supuesto, me acuerdo aquí de Carlos, con su gracia onubense y larga experiencia en el laboratorio; de mi compañera de cumpleaños, Charito, que iba y venía entre dos continentes en pos de sus raíces; de las imprevisibles charradas a tres con Guillermo y Javi; de David, siempre dispuesto a echar una mano; y creo que sin olvidarme de nadie, de Agustín, Alberto, Ana, Anabel, Andrea, Asier, Christina, Coral, Cris, Diego, Elena, Francesca, Janeth, Juan, Lena, Lucía, Malén, María, Marwa, Nacho, Nicol, Nuri, Pablo, Pilar, Raquel, Raúl y Rocío. Saludos para mis compañeros del Vasa, la mayoría ya doctores o currantes de pro. Y... cómo voy a olvidarme de una mujer de presencia diaria... ¡Un fuerte abrazo Rosica!*

*Me gustaría agradecer a la Dra. Montserrat Gómez el haber podido llevar a cabo una tan disfrutada e intensa estancia de tres meses en su grupo de investigación SYMAC, perteneciente al "Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée" (LHFA) de la Universidad de Toulouse III - Paul Sabatier. A Montserrat y a Daniel por su calurosa acogida, su disposición en todo momento y su laboratorio. Un cariñoso recuerdo para Isabelle, ingénieur de laboratoire de excelente humor, humeur française bien sûr, así como para Christian, Olivier, Julien, Romaric y Maryse, y por supuesto a mis compañeros de labo en Toulouse, en especial a Garima, Marc, Lorena, Miquel, Somprasong, Enrico, Cyril y Arnaud.*

*Por otro lado, agradezco a los responsables de las colaboraciones que hemos realizado, dándoles valor añadido a mis disolventes: a la Dra. María José Hernáiz de la Universidad Complutense, a la Dra. Beatriz Giner de la Universidad San Jorge, a la Dra. Karine de Oliveira Vigier de la Universidad de Poitiers, al Dr. João A. P. Coutinho de la Universidad de Aveiro, y, con especial cariño, a la Dra. Susana Velasco y al Dr. Fernando López-Gallego. Pecuniariamente, agradezco al "Ministerio de Educación, Cultura y Deporte" de España mi contrato predoctoral FPU 014/04338, al Programa Ibercaja-CAI de estancias de investigación (ayuda CB 2018), a los proyectos del grupo de la Diputación General de Aragón y a los medios del Instituto ISQCH-CSIC y del Departamento de Química Orgánica de nuestra Universitas Caesaraugustensis.*

*Y por último, pero como se suele decir no por ello menos importante, a los que me han hecho ser así y llegar hasta aquí, por su infinita paciencia y apoyo incondicional, muchísimas gracias a mis padres José Manuel y Milagros, los dos reconoceréis en estas páginas un resumen de tantos esfuerzos, aunque ya no podáis verlos los dos juntos; a mi hermanico Dani, del que estoy muy orgulloso; y a mi familia y amigos.*

## Glosario de Símbolos, Acrónimos y Abreviaturas

---

Como se verá más adelante, en el grupo CHESO se utiliza una notación para denominar a los éteres de glicerol, basada en un código que asigna el nombre del compuesto en función de los sustituyentes alquilo unidos a la estructura-base del glicerol. Así pues, cada código contiene tres dígitos, uno para cada grupo hidroxilo, donde el dígito indica el número de átomos de carbono en dicho sustituyente, la presencia de flúor u otra característica relevante del mismo. El código de los sustituyentes utilizados ha sido el siguiente:

<b>0</b>	R = -OH	<b>5i</b>	R = -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>1</b>	R = -CH <sub>3</sub>	<b>5F</b>	R = -CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
<b>2</b>	R = -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>6</b>	R = -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
<b>3</b>	R = -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>6<sub>2</sub></b>	R = -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
<b>3i</b>	R = -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>7F</b>	R = -CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
<b>3F</b>	R = -CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<b>8</b>	R = -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>
<b>4</b>	R = -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>Ph</b>	R = -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>4i</b>	R = -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>G</b>	R = -(2-MeO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>4t</b>	R = -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>Me</b>	R = -(2-Me)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>5</b>	R = -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	<b>Nf</b>	R = -Naftilo

---

<b>000</b>	Glicerol
<b>00o00</b>	$\alpha,\alpha$ -Diglicerol
<b>00o0o00</b>	$\alpha,\alpha,\alpha$ -Triglicerol
<b>010</b>	2-Metoxi-1,3-propanodiol
<b>01Cl</b>	3-Cloro-2-metoxi-1-propanol
<b>020</b>	2-Etoxi-1,3-propanodiol
<b>02Cl</b>	3-Cloro-2-etoxi-1-propanol
<b>030</b>	2-Propoxi-1,3-propanodiol
<b>03Cl</b>	3-Cloro-2-propoxi-1-propanol
<b>03F0</b>	2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1,3-propanodiol
<b>03FCl</b>	3-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1-propanol
<b>03i0</b>	2-Isopropoxi-1,3-propanodiol
<b>03iCl</b>	3-Cloro-2-isopropoxi-1-propanol
<b>040</b>	2-Butoxi-1,3-propanodiol
<b>04Cl</b>	2-Butoxi-3-cloro-1-propanol
<b>0Ph0</b>	2-Fenoxi-1,3-propanodiol
<b>0PhCl</b>	3-Cloro-2-fenoxi-1-propanol
<b>0R0</b>	2-Alcoxi-1,3-propanodiol
<b>0RCI</b>	2-Alcoxi-3-cloro-1-propanol
<b>100</b>	3-Metoxi-1,2-propanodiol
<b>101</b>	1,3-Dimetoxi-2-propanol
<b>102</b>	1-Etoxi-3-metoxi-2-propanol
<b>103</b>	1-Metoxi-3-propoxi-2-propanol
<b>103F</b>	1-Metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol
<b>103i</b>	1-Isopropoxi-3-metoxi-2-propanol
<b>104</b>	1-Butoxi-3-metoxi-2-propanol
<b>10Cl</b>	1-Cloro-3-metoxi-2-propanol
<b>10Ph</b>	1-Fenoxi-3-metoxi-2-propanol
<b>110</b>	2,3-Dimetoxi-1-propanol

<b>111</b>	1,2,3-Trimetoxipropano
<b>112</b>	1-Etoxi-2,3-dimetoxipropano
<b>200</b>	3-Etoxi-1,2-propanodiol
<b>202</b>	1,3-Dietoxi-2-propanol
<b>203</b>	1-Etoxi-3-propoxi-2-propanol
<b>203F</b>	1-Etoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol
<b>203i</b>	1-Etoxi-3-isopropoxi-2-propanol
<b>204</b>	1-Butoxi-3-etoxi-2-propanol
<b>20Cl</b>	1-Cloro-3-etoxi-2-propanol
<b>212</b>	1,3-Dietoxi-2-metoxipropano
<b>300</b>	3-Propoxi-1,2-propanodiol
<b>303</b>	1,3-Dipropoxi-2-propanol
<b>30Cl</b>	1-Cloro-3-propoxi-2-propanol
<b>313</b>	2-Metoxi-1,3-dipropoxipropano
<b>3F00</b>	3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1,2-propanodiol
<b>3F03F</b>	1,3-Bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol
<b>3F03i</b>	1-Isopropoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol
<b>3F0Cl</b>	1-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol
<b>3F13F</b>	2-Metoxi-1,3-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)propano
<b>3F3F3F</b>	1,2,3-Tris(2,2,2-trifluoroetoxi)propano
<b>3FMs3F</b>	2-Mesilo-1,3-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)propano
<b>3i00</b>	3-Isopropoxi-1,2-propanodiol
<b>3i03i</b>	1,3-Diisopropoxi-2-propanol
<b>3i0Cl</b>	1-Cloro-3-isopropoxi-2-propanol
<b>400</b>	3-Butoxi-1,2-propanodiol
<b>403F</b>	1-Butoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol
<b>403i</b>	1-Butoxi-3-isopropoxi-2-propanol
<b>404</b>	1,3-Dibutoxi-2-propanol
<b>40Cl</b>	1-Butoxi-3-cloro-2-propanol
<b>414</b>	1,3-Dibutoxi-2-metoxipropano
<b>4t00</b>	3- <i>Terc</i> -butoxi-1,2-propanodiol
<b>4t04t</b>	1,3-Di- <i>terc</i> -butoxi-2-propanol
<b>4t4t4t</b>	1,2,3-Tri- <i>terc</i> -butoxipropano
<b>500</b>	3-Pentiloxi-1,2-propanodiol
<b>505</b>	1,3-Dipentiloxi-2-propanol
<b>50Cl</b>	1-Cloro-3-pentiloxi-2-propanol
<b>5F05F</b>	1,3-Bis(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-2-propanol
<b>5i00</b>	3-Isopentiloxi-1,2-propanodiol
<b>600</b>	3-Hexiloxi-1,2-propanodiol
<b>606</b>	1,3-Dihexiloxi-2-propanol
<b>60Cl</b>	1-Cloro-3-hexiloxi-2-propanol
<b>6200</b>	3-(2-Etilhexiloxi)-1,2-propanodiol
<b>62062</b>	1,3-Bis(2-etilhexiloxi)-2-propanol
<b>620Cl</b>	1-Cloro-3-(2-Etilhexiloxi)-2-propanol
<b>7F07F</b>	1,3-Bis(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)-2-propanol
<b>800</b>	3-Octiloxi-1,2-propanodiol
<b>808</b>	1,3-Dioctiloxi-2-propanol

**$\alpha$   $\beta$   $\gamma$   $\delta$   $\epsilon$   $\zeta$   $\eta$   $\theta$   $\iota$   $\kappa$   $\lambda$   $\mu$   $\nu$   $\xi$   $\omicron$   $\pi$   $\rho$   $\varsigma$   $\tau$   $\upsilon$   $\phi$   $\chi$   $\psi$   $\omega$**

<b><math>\alpha</math></b>	1) Parámetro solvatocrómico de polaridad $\alpha$ (capacidad HBD)
<b><math>\alpha_P</math></b>	2) Coeficiente de dilatación isobárico
<b><math>\alpha_{(P)}</math></b>	3) Polarizabilidad total de la molécula
<b><math>\beta</math></b>	Parámetro solvatocrómico de polaridad $\beta$ (capacidad HBA)
<b><math>\gamma</math></b>	1) Tensión superficial; 2) Coeficiente adiabático

$\delta$	Desplazamiento químico en RMN
$\delta_H$	Parámetro de solubilidad de Hildebrand
$\Delta_{HC}$	Corrección de energía cinética
$\Delta H_{fus}$	Variación de entalpía asociada al proceso de fusión
$\Delta H_{vap}$	Variación de entalpía asociada al proceso de ebullición
$\Delta \text{Log}P^{298}$	Coefficiente de reparto octanol-agua corregido
$\Delta T_e$	Descenso eutéctico
$\epsilon$	Permitividad dieléctrica o constante dieléctrica estática
$\eta$	Viscosidad dinámica
$\theta$	Ángulo de refracción
$\kappa$	Conductividad iónica específica
$\lambda (\lambda_{max})$	Longitud de onda (del máximo de un pico)
$\mu$	Momento dipolar
$\nu$	Viscosidad cinemática
$\tilde{\nu}$	Frecuencia
$\pi^*$	Parámetro solvatocrómico de polaridad $\pi^*$
$\rho$	Densidad
$\sigma$	Otro símbolo empleado para la tensión superficial
$\tau$	Intervalo de tiempo
$\chi$	Fracción molar
<i>a</i>	Constante correspondiente a la pendiente del ajuste
<b>Ace</b>	Acetona
<b>ACN</b>	Acetonitrilo
<b>AcOBu</b>	Acetato de butilo
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>AcOH</b>	Ácido acético
<b>AcO<sup>i</sup>Pr</b>	Acetato de isopropilo
<b>AcOMe</b>	Acetato de metilo
<b>AD</b>	Ácido decanoico
<b>Anil</b>	Anilina
<b>Anis</b>	Anisol
<b>APT</b>	<i>Attached Proton Test</i>
<b>Ar</b>	Arilo
<b>Ar00</b>	3-Ariloxi-1,2-propanodiol
<b>Ar0Cl</b>	1-Ariloxi-3-cloro-2-propanol
<b>Ar0N</b>	1-Amino-3-ariloxi-2-propanol
<b>ArDES</b>	DES con un componente HBD aromático
<b>ATR</b>	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
<i>b</i>	Constante correspondiente a la ordenada en el origen del ajuste
<b>[bmim]PF<sub>6</sub></b>	Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio
$\gamma$ BL	Gamma-butirolactona
<b>Bn</b>	Bencilo
<b>Bu</b>	n-Butilo
<b>BuGliÉter</b>	Butil-2,3-epoxipropil éter (butil glicidil éter)
<b>BuOH</b>	1-Butanol
<b><sup>t</sup>BuOH</b>	<i>tert</i> -butanol
<b>Butalina</b>	DES formado por ChCl y 1,4-butanodiol
<b>Bz</b>	Benceno
<b>BzBr</b>	Bromobenceno
<b>BzCl</b>	Clorobenceno
<b>BzCN</b>	Benzonitrilo
<b>BzOMe</b>	Benzoato de metilo
<i>c</i>	Multiplicidad cuartete (cuadruplete)
<i>c</i>	1) Densidad de energía cohesiva; 2) velocidad de la luz (299792458 m·s <sup>-1</sup> )

<b>cal</b>	Caloría (1 cal = 4,1868 J)
<b>CAS</b>	<i>Chemical Abstracts Service</i> , número de identificación de compuestos químicos
<b>cat.</b>	Catalizador
<b>cd</b>	Multiplicidad cuartete de dobletes
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>CG</b>	Cromatografía de Gases
<b>CG-MS</b>	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
<b>ChCl</b>	<i>Choline Chloride</i> (cloruro de colina)
<b>ChCl-100</b>	Mezcla de cloruro de colina con el monoéter <b>100</b>
<b>CHS</b>	Carbón Hidrotermal Sulfonado
<b>cHx(K)</b>	Ciclohexano(na)
<b>cHxOH</b>	Ciclohexanol
<b>Cic.</b>	Ciclo de reacción
<b>Cin.</b>	Cinemática
<b>Cl00</b>	3-Cloro-1,2-propanodiol
<b>Conv.</b>	Conversión
<b>COV</b>	Compuesto Orgánico Volátil
<b>cP</b>	Centipoise
<i>c<sub>p</sub></i>	Capacidad calorífica específica a presión constante
<i>c<sub>v</sub></i>	Capacidad calorífica específica a volumen constante
<b>cPnt(K)</b>	Ciclopentano(na)
<b><sup>13</sup>C RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
<b>Cromelina</b>	DES formado por ChCl y cloruro de cromo (III)
<b>cSt</b>	Centistoke
<b>d</b>	1) Multiplicidad doblete; 2) día
<b>D</b>	Debye (unidad de momento dipolar)
<b>DA</b>	Diacetina
<b>DBuE</b>	Dibutil éter
<b>dd</b>	Multiplicidad doblete de dobletes
<b>ddd</b>	Multiplicidad doblete de dobletes de dobletes
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DE</b>	Dietiléter
<b>Dec</b>	n-Decano
<b>DEC</b>	Carbonato de dietilo
<b>DecOH</b>	1-Decanol
<b>DEG</b>	Dietilenglicol
<b>DEGDBE</b>	Dietilenglicol dibutil éter
<b>DEGDME</b>	Dietilenglicol dimetil éter, diglyme
<b>DEGMME</b>	Dietilenglicol monometil éter
<b>DEGDEE</b>	Dietilenglicol dietil éter
<b>DEGMEE</b>	Dietilenglicol monoetil éter
<b>DES</b>	<i>Deep Eutectic Solvent</i> (disolvente eutéctico)
<b>DEtAm</b>	Dietilamina
<b>DF</b>	Disolvente Fluoroso
<b>DHA</b>	Dihidroxiacetona
<b>DHBF</b>	2,3-Dihidrobenzofurano
<b>Diglyme</b>	Dietilenglicol dimetil éter
<b>Din.</b>	Dinámica
<b>Diox</b>	1,4-Dioxano
<b>DMC</b>	Carbonato de dimetilo
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DMSO-d<sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>DPHE</b>	Difenil éter
<b>DSC</b>	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (calorimetría diferencial de barrido)

<b>E</b>	Factor E (Sheldon, 1997)
<b>E<sub>η</sub>, E<sub>κ</sub></b>	Energía de activación de flujo viscoso o de conducción
<b>EA</b>	Economía Atómica (Troost, 1991)
<b>ECH</b>	Epiclorhidrina
<b>EG</b>	Etilenglicol
<b>EGDME</b>	Etilenglicol dimetil éter, 1,2-dimetoxietano
<b>EGMBE</b>	Etilenglicol monobutil éter, butoxietanol
<b>EGMME</b>	Etilenglicol monometil éter, metoxietanol
<b>EGDEE</b>	Etilenglicol dietil éter, 1,2-dietoxietano
<b>EGMEE</b>	Etilenglicol monoetil éter, etoxietanol
<b>EHS</b>	<i>Environmental, Health and Safety</i>
<b>EI</b>	Ionización mediante impacto electrónico
<b>EM, MS</b>	Espectrometría de masas
<b>ESI</b>	Ionización mediante electrospray
<b>Et</b>	Etilo
<b>ET</b>	Estado de transición
<b>E<sub>T</sub>(30)</b>	Parámetro solvatocrómico de Reichardt
<b>E<sub>T</sub><sup>N</sup></b>	Parámetro solvatocrómico de Reichardt normalizado
<b>Etalina</b>	DES formado por ChCl y etilenglicol
<b>EtGliÉter</b>	2,3-Epoxipropil-etiléter (etil glicidil éter)
<b>EtOH</b>	Etanol
<b><sup>2-Et</sup>HxGliÉter</b>	2,3-Epoxipropil-2-etilhexil éter (2-etilhexil glicidil éter)
<b><sup>2-Et</sup>HxOH</b>	2-Etil-1-hexanol
<b>f(n)</b>	Función dieléctrica
<b>F00</b>	Monoéter de glicerol de cadena fluorada
<b>F0R</b>	Diéter de glicerol con uno o más sustituyentes fluorados
<b>FBA</b>	Factor de BioAcumulación
<b>FBC</b>	Factor de BioConcentración
<b>FP</b>	Flash Point
<b><sup>19</sup>F RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Flúor-19
<b>Fur</b>	Furano
<b>Furf</b>	Furfural
<b>FurfOH</b>	Alcohol furfurfílico
<b>g</b>	Gramo
<b>G00</b>	3-(2-Metoxifenoxi)-1,2-propanodiol (guaifenesina)
<b>GC</b>	Carbonato de glicerol
<b>Gli</b>	Glicidol
<b>GliMeÉter</b>	2,3-Epoxipropilmetil éter (glicidil metil éter)
<b>GliPrÉter</b>	2,3-Epoxipropilisopropil éter (glicidil isopropil éter)
<b>GliPhÉter</b>	2,3-Epoxipropilfenil éter (fenil glicidil éter)
<b>Gli<sup>TF</sup>EtÉter</b>	2,3-Epoxipropil-(2,2,2)-trifluoroetil éter (glicidil 2,2,2-trifluoroetil éter)
<b>Gly</b>	Glicerol
<b>GOH</b>	2-Metoxifenol, guayacol
<b>GXL</b>	<i>Gas-expanded liquids</i> (fluidos expandidos por gases)
<b>g(ε)</b>	Función de Kirkwood
<b>h</b>	Hora
<b>h</b>	Constante de Planck (6,62607·10 <sup>-34</sup> J·s)
<b>HBA</b>	<i>Hydrogen-Bond Acceptor</i> (especie aceptora de enlaces de hidrógeno)
<b>HBD</b>	<i>Hydrogen-Bond Donor</i> (especie dadora de enlaces de hidrógeno)
<b>Hp</b>	Heptilo, heptano
<b>HpOH</b>	1-Heptanol
<b><sup>1</sup>H RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<b>HRMS</b>	Espectrometría de masas de alta resolución
<b>HSQC</b>	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy</i> (correlación H-C a un enlace)
<b>HT</b>	Hidrotalcita

<b>Hx</b>	Hexilo, hexano
<b>HxOH</b>	1-Hexanol
<b>ICP-AES</b>	<i>Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy</i>
<b>IR</b>	Espectroscopía de infrarrojos
<b>IRA-400</b>	Amberlita® IRA-400
<b>J</b>	Julio
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b><math>J_{cis}, J_{trans}</math></b>	Constante de acoplamiento entre dos protones en <i>cis</i> o en <i>trans</i>
<b><math>J_{gem}</math></b>	Constante de acoplamiento geminal
<b><math>J_o, J_m, J_p</math></b>	Constantes de acoplamiento entre dos protones aromáticos en posición 1-2, 1-3 ó 1-4
<b>k</b>	Constante de proporcionalidad
<b>K</b>	Grado Kelvin
<b>k<sub>B</sub></b>	Constante de Boltzmann ( $1,38064881 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$ )
<b>k<sub>S</sub></b>	Coefficiente de compresibilidad isoentrópica
<b>k<sub>T</sub></b>	Coefficiente de compresibilidad isotérmica
<b>L</b>	Litro
<b>LactEt</b>	Lactato de etilo
<b>LCA</b>	<i>Life Cycle Assessment</i>
<b>LC<sub>50</sub></b>	Concentración letal (50% organismos)
<b>LD<sub>50</sub></b>	Dosis letal (50% organismos)
<b>LevEt</b>	Levulinato de etilo
<b>LI</b>	Líquido Iónico
<b>Lim</b>	Limoneno
<b>LMM</b>	<i>Low Melting Mixture</i> (mezcla de bajo punto de fusión)
<b>LTTM</b>	<i>Low-Transition-Temperature Mixture</i>
<b>m</b>	1) Multiplicidad multiplete; 2) metro
<b>M</b>	Molaridad
<b>Malina</b>	DES formado por ChCl y ácido málico
<b>Me</b>	Metilo, metano
<b>Me00</b>	3-(2-Metilfenoxi)-1,2-propanodiol (mefenesina)
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MHz</b>	Megahercio
<b>MI</b>	<i>Mass Intensity</i> (Constable, 2001)
<b>MIBK</b>	Metilisobutilcetona
<b>min</b>	Minuto
<b>Mm</b>	Masa molecular
<b>mN</b>	MiliNewton
<b>MP</b>	<i>Mass Productivity</i>
<b>MPR</b>	Factor de Recuperabilidad del Material
<b>mS</b>	Milisiemens
<b>MW</b>	Microondas
<b>m/z</b>	Relación masa-carga
<b>N00Cl</b>	Cloruro de <i>N,N,N</i> -trietil-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio
<b>N00Cl-100</b>	Mezcla de cloruro de <i>N,N,N</i> -trietil-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio con el monoéter <b>100</b>
<b>N00OH</b>	Hidróxido de <i>N,N,N</i> -trietil-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio
<b>n<sub>D</sub></b>	Índice de refracción óptico (línea D Na)
<b>n.d.</b>	No disponible
<b>N<sub>A</sub></b>	Número de Avogadro ( $6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ )
<b>NaDES</b>	<i>Natural Deep Eutectic Solvent</i>
<b>NBz</b>	Nitrobenzeno
<b>NEt</b>	1-Nitroetano
<b>Nf00</b>	3-Naftoxi-1,2-propanodiol
<b>Nf0Cl</b>	1-Cloro-3-naftoxi-2-propanol
<b>NfOH</b>	1-Naftol
<b>NMe</b>	Nitrometano

<b>NPs</b>	Nanopartículas metálicas
<b>Nu</b>	Nucleófilo
<b>Oct</b>	Octilo, octano
<b>OctOH</b>	1-Octanol
<b>OM</b>	Oleato de metilo
<b>Oxalina</b>	DES formado por ChCl y ácido oxálico
<b>p.c. (T<sub>cong</sub>)</b>	Punto de congelación
<b>P.E.</b>	Patrón externo
<b>p.eb. (T<sub>eb</sub>)</b>	Punto de ebullición
<b>p.f. (T<sub>fus</sub>)</b>	Punto de fusión
<b>PEG</b>	Polietilenglicol
<b>PFBz</b>	Perfluorobenceno
<b>PFDcl</b>	Perfluorodecalina
<b>PFDPE</b>	Perfluorodipropil éter
<b>PFMCx</b>	Perfluorometilciclohexano
<b>PFOct</b>	Perfluorooctano
<b>PG</b>	Propilenglicol
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>Ph00</b>	3-Fenoxi-1,2-propanodiol
<b>Ph0Cl</b>	1-Cloro-3-fenoxi-2-propanol
<b>Ph0Ph</b>	1,3-Difenoxi-2-propanol
<b>PhOH</b>	Fenol
<b>P.I.</b>	Patrón interno
<b>Pin</b>	Pineno
<b>PipS</b>	Piperilensulfona
<b>Pnt</b>	Pentilo, pentano
<b>PntOH</b>	1-Pentanol
<b>PPG</b>	Polipropilenglicol
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>Pr</b>	Propilo, propano
<b>PrOH</b>	Propanol
<b><sup>i</sup>Pr</b>	Isopropilo
<b><sup>i</sup>PrOH</b>	Isopropanol
<b>PS</b>	Poliestireno
<b>PSR</b>	<i>Persistence and Spatial Range</i>
<b>P<sub>vap</sub></b>	Presión de vapor
<b>PVP</b>	Poli-N-vinil-2-pirrolidona
<b>PXRD</b>	<i>Powder X-Ray Diffraction</i>
<b>Py</b>	Piridina
<b>q</b>	Multiplicidad quintuplete o quintete
<b>r<sup>2</sup></b>	Coefficiente de regresión lineal de un ajuste
<b>R</b>	Sustituyente hidrocarbonado del éter
<b>R</b>	Constante universal de los gases (8,31445 J·K <sup>-1</sup> ·mol <sup>-1</sup> )
<b>R<sub>m</sub></b>	Refracción molar
<b>R00</b>	3-Alcoxi-1,2-propanodiolos (monoéteres de glicerol)
<b>R0Cl</b>	1-Alcoxi-3-cloro-2-propanoles
<b>R0o00</b>	3-(3-Alcoxi-2-hidroxipropoxi)-1,2-propanodiolos
<b>R0o0o00</b>	Trímeros alquilados de estructura lineal
<b>R0R</b>	1,3-Dialcoxi-2-propanoles (diéteres simétricos de glicerol)
<b>R0R'</b>	1-Alcoxi-3-alcoxi'-2-propanoles (diéteres no simétricos de glicerol)
<b>R1R, R1R'</b>	1,3-Dialcoxi-2-metoxipropanos
<b>Rdto.</b>	Rendimiento
<b>Ref.</b>	Referencia
<b>Relina</b>	DES formado por ChCl y urea
<b>RI</b>	<i>Refractive Index</i>

<b>RME</b>	Eficiencia Másica de Reacción
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>ROH</b>	Alcohol genérico
<b>R(o0R)R</b>	1-Alcoxi-3-(1,3-dialcoxipropan-2-iloxi)-2-propanoles
<b>RR0</b>	2,3-Dialcoxi-1-propanoles
<b>RRR</b>	1,2,3-Trialcoxipropanos (triéteres de glicerol)
<b>RR'R''</b>	1,2,3-Trialcoxipropanos diferentemente sustituidos
<b>s</b>	1) Multiplicidad singlete ( $s_a$ singlete ancho); 2) segundo
<b>S</b>	Siemens
<b>SCF</b>	<i>Super Critical Fluid</i> ( <b>scCO<sub>2</sub></b> , <b>scW</b> , <b>scMeOH</b> , <b>scEtOH</b> , etc.)
<b>SEM</b>	<i>Scanning Electron Microscopy</i>
<b>SF</b>	1) Factor estequiométrico; 2) Sulfolano
<b>SI</b>	<i>Solvents Intensity</i> (Constable, 2011)
<b>SK</b>	Solketal
<b>sp</b>	Multiplicidad septuplete o septete
<b>st</b>	<i>Stretching</i> (IR)
<b>sx</b>	Multiplicidad sextuplete o sextete
<b>t</b>	1) Multiplicidad triplete; 2) tiempo
<b>t.a. / r.t.</b>	Temperatura ambiente
<b>td</b>	Multiplicidad triplete de dobletes
<b>T</b>	Temperatura
<b>T<sub>crit</sub></b>	Temperatura de estabilidad
<b>T<sub>form</sub></b>	Temperatura de formación
<b>T<sub>g</sub></b>	Temperatura de transición vítrea
<b>TA</b>	Triacetina
<b>TBAB, TBAC</b>	Bromuro o cloruro de tetrabutilamonio
<b>TBD</b>	1,5,7-Triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno
<b>TBD/PS</b>	1,5,7-Triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno soportado sobre poliestireno
<b>TBD/Si</b>	1,5,7-Triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno soportado sobre sílice
<b>TCB</b>	1,3,5-Triclorobenceno
<b>TCC</b>	Tetracloruro de carbono
<b>TCE</b>	1,1,1-Tricloroetano
<b>TDES</b>	DES ternario (tres componentes)
<b>TDR</b>	<i>Time Domain Reflectometry</i>
<b>TEM</b>	<i>Transmission Electron Microscopy</i>
<b>TFE</b>	2,2,2-Trifluoroetanol
<b>TG</b>	Trietilenglicol
<b>TGA-DTA</b>	Análisis termogravimétrico mediante análisis térmico diferencial
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano ( <b>2-MeTHF</b> , 2-metiltetrahidrofurano)
<b>TO</b>	Trioleína
<b>TOAB, TOAC</b>	Bromuro o cloruro de tetraoctilamonio
<b>TOF</b>	<i>Turnover Frequency</i> (frecuencia del número de recambio)
<b>Tol</b>	Tolueno
<b>TON</b>	<i>Turnover Number</i> (número catalítico de recambio)
<b>t<sub>R</sub></b>	Tiempo de retención en cromatografía de gases
<b>u</b>	Velocidad de propagación del sonido en un medio
<b>U</b>	Urea
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-visible
<b>γVL</b>	Gamma-valerolactona
<b>V<sub>m</sub></b>	Volumen molar
<b>W</b>	<i>Water</i>
<b>X00</b>	3-Halógeno-1,2-propanodiolos
<b>X0X</b>	1,3-Dihalógeno-2-propanoles
<b>XPS</b>	<i>X-ray Photoelectron Spectroscopy</i>
<b>Xyl</b>	Xileno

---

# Índice de Contenidos

---

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN GENERAL Y OBJETIVOS</b>	<b>1</b>
<b>1.1.- Química Sostenible</b>	<b>2</b>
<b>1.2.- Biorrefinería y fuentes de materias primas renovables</b>	<b>5</b>
<b>1.3.- Catálisis</b>	<b>7</b>
<b>1.4.- Disolventes</b>	<b>10</b>
1.4.1.- Agua	15
1.4.2.- Fluidos Supercríticos y Expandidos	16
1.4.3.- Disolventes Fluorosos	17
1.4.4.- Líquidos Iónicos	18
1.4.5.- Deep Eutectic Solvents y Low Melting Mixtures	20
1.4.6.- Disolventes Orgánicos Biobasados	21
<b>1.5.- El glicerol: Fuente renovable de compuestos y disolventes</b>	<b>22</b>
1.5.1.- Descubrimiento y métodos de obtención de glicerol	22
1.5.2.- Aplicaciones directas del glicerol. Uso de glicerol como disolvente	24
1.5.3.- Importancia de los compuestos y moléculas plataforma derivados de glicerol	26
1.5.4.- Aplicaciones de los derivados de glicerol: aditivos y nuevos disolventes	30
<b>1.6.- Objetivos de la Tesis</b>	<b>32</b>
<b>Sección de Resultados y Discusión</b>	<b>33</b>
<b>CAPÍTULO II: SÍNTESIS DE LOS ÉTERES DE GLICEROL</b>	<b>35</b>
<b>2.1.- Antecedentes del capítulo</b>	<b>37</b>
2.1.1.- Síntesis de los gliceril éteres a partir de glicerol	38
2.1.2.- Síntesis de los éteres de glicerol a partir de moléculas plataforma	47
<b>2.2.- Síntesis de los Monoéteres de Glicerol (3-alcoxi-1,2-propanodiolos) o R00</b>	<b>55</b>
2.2.1.- Empleo de la Catálisis Básica	58
2.2.1.1.- Empleo de la Catálisis Básica Homogénea	59
2.2.1.2.- Empleo de la Catálisis Básica Heterogénea	67
2.2.1.3.- Comparación de todos los catalizadores básicos estudiados	71
2.2.2.- Estudio de la selectividad de la reacción y consideraciones mecanísticas	73
2.2.3.- Empleo de la Catálisis Ácida	82
2.2.3.1.- Empleo de la Catálisis Ácida Homogénea	83
2.2.3.2.- Empleo de la Catálisis Ácida Heterogénea de Brønsted	84
2.2.3.3.- Empleo de la Catálisis Ácida Heterogénea de Lewis	89
2.2.3.4.- Comparación de todos los catalizadores ácidos estudiados	93
2.2.4.- Sostenibilidad de los métodos sintéticos optimizados	93
2.2.5.- Escalado de la Síntesis	97

---

---

<b>2.3.- Síntesis de los Diéteres Simétricos (1,3-dialcoxi-2-propanoles) o R0R</b>	<b>99</b>
2.3.1.- Empleo de la Catálisis Básica Homogénea	102
2.3.1.1.- Optimización de los parámetros de reacción	102
2.3.1.2.- Estudio de la síntesis de diéteres <b>R0R</b> en presencia de distintos hidróxidos	106
2.3.1.3.- Empleo de otras bases en la síntesis del diéter <b>101</b>	109
2.3.2.- Consideraciones mecanísticas: Estudio de los intermedios y subproductos	110
2.3.3.- Sostenibilidad del método sintético	114
2.3.4.- Escalado de la Síntesis	116
<b>2.4.- Síntesis de los Diéteres de Glicerol No Simétricos o R0R'</b>	<b>117</b>
2.4.1.- Método I: Optimización de la síntesis del intermedio (Glicidil éter)	119
2.4.1.1.- Optimización de los parámetros de reacción	120
2.4.1.2.- Estudio de los distintos hidróxidos metálicos y alcoholes	122
2.4.2.- Método I: Apertura del RGLiÉter intermedio generando el diéter <b>R0R'</b>	124
2.4.3.- Método II: Optimización de la síntesis de los <b>R0Cl</b> mediante catálisis ácida	126
2.4.4.- Método II: Estudio de la segunda etapa mediante el empleo de catálisis básica	129
2.4.5.- Sostenibilidad de los dos métodos sintéticos	130
2.4.6.- Escalado de la Síntesis	131
<b>2.5.- Síntesis de los Triéteres de Glicerol (1,2,3-trialcoxipropanos) o RRR</b>	<b>133</b>
2.5.1.- Síntesis de triéteres de glicerol por metilación de otros éteres de glicerol	135
2.5.2.- Estudio de la síntesis de un triéter con características de disolvente fluoroso	137
2.5.3.- Sostenibilidad del método sintético de los triéteres <b>R1R</b>	139
2.5.4.- Escalado de la Síntesis	140
<b>2.6.- Resumen y conclusiones del capítulo</b>	<b>141</b>
<b>CAPÍTULO III: PREPARACIÓN DE LOS DES Y LTTMs</b>	<b>143</b>
<b>3.1.- Antecedentes del capítulo</b>	<b>145</b>
<b>3.2.- Resultados y Discusión</b>	<b>155</b>
3.2.1.- Componente HBA utilizado (sal de amonio)	155
3.2.2.- Componente HBD utilizado (éteres de glicerol)	157
3.2.3.- Preparación de los disolventes de tipo eutéctico	157
3.2.4.- Estudio de formación de las mezclas y su estabilidad con la temperatura	158
3.2.5.- Estudio de las temperaturas de cristalización y vitrificación	165
3.2.6.- Consideraciones estructurales en la formación de las mezclas	167
3.2.7.- Estudio espectroscópico de la formación de las mezclas	169
3.2.8.- Escalado de la preparación de las mezclas	171
<b>3.3.- Resumen y conclusiones del capítulo</b>	<b>172</b>

---

**CAPÍTULO IV: PROPIEDADES Y CLASIFICACIÓN DE LOS  
DISOLVENTES DE GLICEROL** **173**

---

<b>4.1.- Antecedentes del capítulo</b>	<b>175</b>
4.1.1.- <i>Propiedades para la selección y clasificación de los disolventes</i>	175
4.1.2.- <i>Características disolventes del glicerol y de sus DES</i>	180
4.1.3.- <i>Características disolventes de los éteres de glicerol</i>	180
<b>4.2.- Resultados y Discusión</b>	<b>182</b>
4.2.1.- <i>Densidad</i>	182
4.2.2.- <i>Masa molecular</i>	185
4.2.3.- <i>Volumen molar</i>	186
4.2.4.- <i>Velocidad de propagación del sonido</i>	188
4.2.5.- <i>Capacidades caloríficas y coeficientes volumétricos</i>	190
4.2.6.- <i>Polarizabilidad</i>	195
4.2.6.1.- <i>Índice de refracción</i>	195
4.2.6.2.- <i>Función dieléctrica</i>	198
4.2.6.3.- <i>Refracción molar</i>	200
4.2.7.- <i>Polaridad I: Parámetros físico-químicos</i>	202
4.2.7.1.- <i>Permitividad Dieléctrica</i>	202
4.2.7.2.- <i>Propiedad-Función de Kirkwood</i>	204
4.2.7.3.- <i>Momento dipolar permanente</i>	205
4.2.8.- <i>Polaridad II: Parámetros Solvatocrómicos</i>	206
4.2.8.1.- <i>Parámetro de Reichardt (<math>E_T^N</math>)</i>	207
4.2.8.2.- <i>Parámetros de Kamlet-Taft (<math>\pi^*</math>, <math>\alpha</math> y <math>\beta</math>)</i>	211
4.2.9.- <i>Viscosidad cinemática y dinámica</i>	218
4.2.10.- <i>Conductividad Iónica</i>	223
4.2.11.- <i>Tensión Superficial</i>	225
4.2.12.- <i>Volatilidad</i>	227
4.2.12.1.- <i>Punto de ebullición y entalpía de vaporización</i>	227
4.2.12.2.- <i>Densidad de energía cohesiva</i>	229
4.2.12.3.- <i>Parámetros de solubilidad</i>	229
4.2.12.4.- <i>Presión de Vapor</i>	230
4.2.13.- <i>Inflamabilidad de los disolventes</i>	232
4.2.14.- <i>Hidrofobia</i>	233
4.2.15.- <i>Hidrofilia, higroscopicidad y solubilidad en agua</i>	234
4.2.16.- <i>Miscibilidad con disolventes orgánicos</i>	235
4.2.17.- <i>Estabilidad de los disolventes</i>	238
4.2.18.- <i>Ecotoxicidad de los disolventes</i>	241
<b>4.3.- Mapas multidimensionales</b>	<b>247</b>
<b>4.4.- Resumen y conclusiones del capítulo</b>	<b>258</b>

---

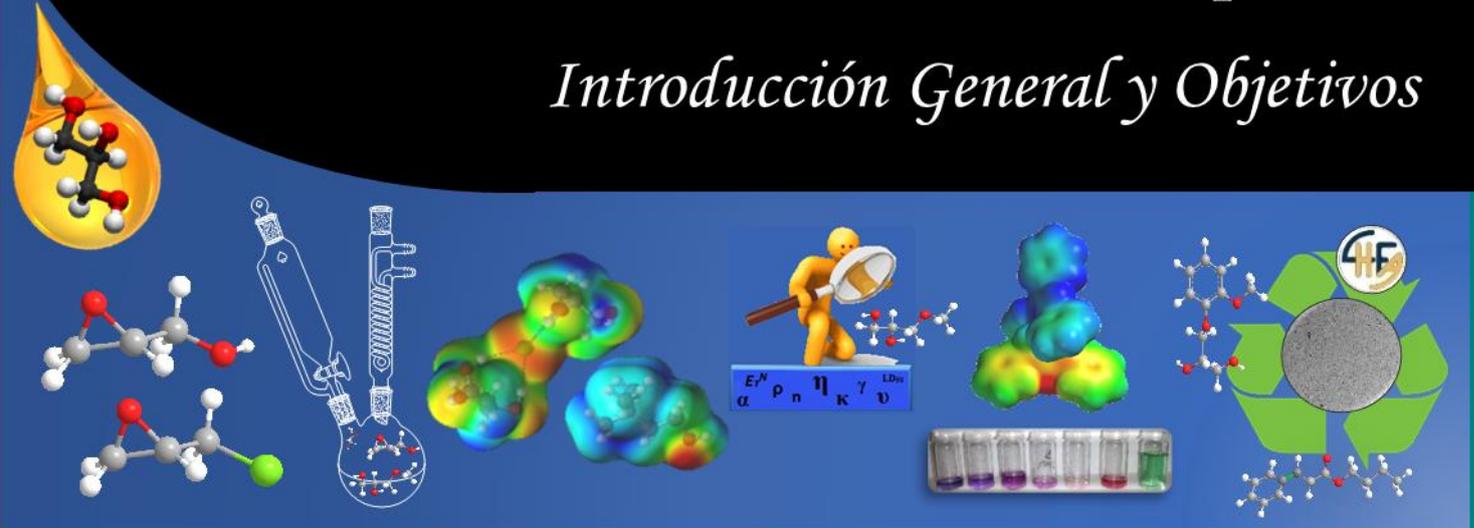
---

<b>5.1.- Antecedentes del capítulo</b>	<b>261</b>
5.1.1.- <i>Aplicaciones de los éteres de glicerol</i>	261
5.1.2.- <i>Aplicaciones de los disolventes eutécticos</i>	265
<b>BLOQUE I.- Extensión de las metodologías sintéticas desarrolladas para la obtención de productos con interés farmacológico</b>	<b>271</b>
5.2.- Extensión de la metodología sintética de preparación de monoéteres de glicerol para la síntesis de guaifenesina y mefenesina	273
5.3.- Extensión de la metodología tándem de preparación de diéteres no simétricos para la síntesis de precursores de prenalterol y propranolol	276
<b>BLOQUE II.- Aplicación de los disolventes sintetizados en el diseño de sistemas catalíticos recuperables</b>	<b>279</b>
5.4.- Síntesis y caracterización de los Sistemas Catalíticos	281
5.5.- Aplicación de los sistemas catalíticos en la reacción de Heck	288
5.6.- Aplicación de los sistemas catalíticos en la reacción de hidrogenación	294
5.7.- Aplicación de los sistemas en la transformación catalítica de lindano	300
<b>BLOQUE III.- Otras aplicaciones de los disolventes surgidas de colaboraciones</b>	<b>303</b>
5.8.- Aplicación de los éteres de glicerol como moléculas plataforma para la preparación de nuevos disolventes oxidados	305
5.9.- Aplicación de los éteres de glicerol como hidrótrofos para la solubilización de biocompuestos hidrófobos procedentes de biomasa	307
5.10.- Aplicación de los disolventes derivados de glicerol en Biocatálisis	308
<b>VI.- SUMMARY AND CONCLUSIONS</b>	<b>309</b>
<hr/>	
<b>VII.- PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>319</b>
<hr/>	
<b>7.1.- Síntesis de los éteres de glicerol</b>	<b>321</b>
<b>7.2.- Preparación de los DES y LTTMs</b>	<b>363</b>
<b>7.3.- Propiedades y clasificación de los disolventes de glicerol</b>	<b>365</b>
<b>7.4.- Aplicaciones</b>	<b>377</b>
<b>7.5.- Descripción completa de los Disolventes de Glicerol</b>	<b>387</b>
<b>VIII.- APÉNDICES</b>	<b>527</b>
<b>IX.- PUBLICATIONS OF THE THESIS</b>	<b>537</b>
<b>X.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>549</b>

---

# Capítulo I

## Introducción General y Objetivos



*"I have no special talent. I am only passionately curious."*

*A. Einstein*

*“Cierto que casi siempre se encuentra algo, si se mira,  
Pero no siempre es lo que uno busca.”*

*J. R. R. Tolkien*

# CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN GENERAL Y OBJETIVOS

---

La Química es una ciencia experimental que se encuentra en constante evolución desde sus primeros orígenes. Los titubeantes hallazgos iniciales fueron acelerándose a partir de la denominada “Revolución Química” del siglo XVIII, con la ley de conservación de la materia de Lavoisier y el descubrimiento de los elementos gaseosos. El siglo XIX es fundamental para la consolidación de esta ciencia, sistematizándose el estudio de los nuevos elementos químicos que se van descubriendo e incorporando progresivamente a la tabla periódica, propuesta ya en 1869 por Dmitri Mendeléyev. Todo esto supuso un paso fundamental para la comprensión de los diferentes estados de la materia, lo que llevó al desarrollo de la teoría atómica, y con el tiempo a la definición del enlace químico y por tanto al estudio de la reactividad química.

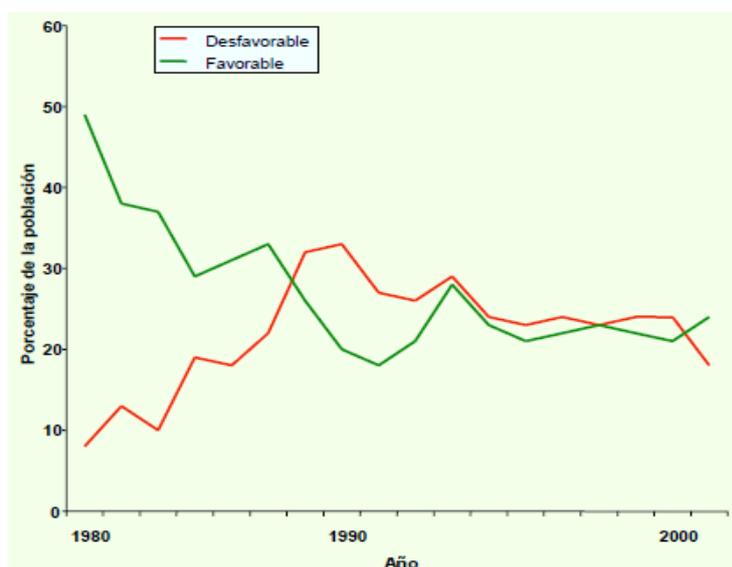
Es durante la segunda mitad del siglo XIX cuando se consolida un nuevo tipo de industria denominada Industria Química. Esta industria que crece rápidamente permitió el desarrollo de elementos tan necesarios como son los textiles, combustibles, pigmentos, disolventes, polímeros, cosméticos, detergentes, etc. Todo ello fue responsable del avance en sectores tan fundamentales para nuestra sociedad como el tratamiento del agua de consumo, los fármacos y los fertilizantes y plaguicidas, lo que en su conjunto contribuyó al aumento de la esperanza de vida y de la producción de alimentos, y por lo tanto al consiguiente incremento de la población mundial.

Como consecuencia, el gran período de la Química es sin duda el siglo XX, cuando una vez desarrollados los modelos teóricos, se suceden los descubrimientos científicos, frecuentemente de la mano de la pujante industria química, encarnada en compañías como DuPont, Bayer o BASF. De esta forma la Química se convierte en un sector esencial de la economía mundial y también en una excelente herramienta para la mejora de la calidad de vida de las personas.

Sin embargo, el enorme y acelerado crecimiento económico del sector químico, junto con la percepción ultra optimista que se tenía de la Ciencia durante la primera mitad del siglo XX, llevaron asociadas una serie de consecuencias negativas para el medio ambiente y los seres vivos, derivadas de la falta de previsión en la gestión y el tratamiento de los residuos, la emisión de gases nocivos, la utilización de reactivos químicos peligrosos y tóxicos en síntesis poco eficientes, el sobre empleo de productos químicos persistentes en el entorno, así como los desastres químicos de consecuencias dramáticas (Texas City 1947, Minamata 1970, Flixborough 1974, Seveso 1976, Bhopal 1984, Schweizerhalle 1986, Aznalcóllar 1998, Toulouse 2001, etc.).

## 1.1.- Química Sostenible

Todo lo anterior contribuyó a perjudicar la percepción positiva que hasta entonces se había tenido de la Química y de los productos químicos. De ahí que el siglo XXI haya comenzado repleto de importantes retos que es preciso abordar, muchos de ellos ya arrastrados de la etapa anterior, en aras del desarrollo de nuevos procesos y productos que sean mejores o menos perjudiciales para los seres humanos y para el medio ambiente. Es decir, los numerosos avances que se están produciendo en Química deben ir encaminados hacia el objetivo general de la Sostenibilidad, tal y como se recoge en la Agenda europea 2030. Sin embargo, es preciso no ignorar el clima de desprestigio que ha sufrido en general la Química en los últimos años, como se puede apreciar en la siguiente figura, lo que debe ser sin duda un incentivo para evitar los errores del pasado.



**Figura 1.1. Percepción social de la Química en las últimas décadas.**

El concepto de *Química Sostenible* surge en la década de 1990 en torno a la idea de *diseñar los compuestos y procesos químicos con el fin de reducir o eliminar las sustancias peligrosas para la salud y el medio ambiente*.<sup>1</sup> Su origen se encuentra en la *Environmental Protection Agency* (EPA) de los Estados Unidos como una herramienta para la protección del medio ambiente, si bien pronto Paul T. Anastas y John C. Warner acuñan el nuevo término “Green Chemistry” basándose en la aplicación de un conjunto de principios que buscan reducir o eliminar la utilización o generación de sustancias peligrosas durante la síntesis, gestión y aplicación de los compuestos químicos.<sup>2</sup> En castellano sería recomendable traducir el término como “Química Sostenible” en lugar de “Química Verde” para expresar más adecuadamente la finalidad general de esta nueva forma de plantear la Química, sin dejar al margen el interés social que posee.<sup>3</sup>

De esta forma la Química Sostenible se puede sustentar en la aplicación de los siguientes **Doce Principios** enunciados por Anastas y Warner: <sup>2,4</sup>

1. Es preferible prevenir la generación de **residuos** que tratarlos o limpiarlos una vez ya han sido generados.
2. Los métodos sintéticos deberían diseñarse para **maximizar la incorporación** en el producto final de todos los materiales utilizados en el proceso.
3. Siempre que sea posible la síntesis de productos químicos debe emplear y generar sustancias con baja o nula **toxicidad** para la salud humana y el medio ambiente.
4. Los productos químicos deben diseñarse de tal forma que se **preserve su función** eficazmente, a la par que se **reduce su toxicidad**.
5. Se debe evitar o minimizar el uso de sustancias auxiliares (por ejemplo **disolventes** o agentes de separación) y, en caso de emplearse, deben ser **inocuas**.
6. El **consumo energético** debe ser minimizado por razones ambientales y económicas. Para ello, los métodos sintéticos deberían llevarse a cabo a presión y temperatura ambiente.
7. Las **materias primas** consumidas deberían ser **renovables**, siempre y cuando ésto sea técnica y económicamente viable.
8. La **derivatización** innecesaria (grupos protectores, modificación temporal de propiedades físicas o químicas) debería evitarse siempre que sea posible.
9. Los reactivos **catalíticos** (tan selectivos como sea posible) son preferibles a los reactivos estequiométricos.
10. Los productos químicos deben ser diseñados para que al final de su vida útil **no persistan en el medio ambiente** generando productos de degradación inocuos.
11. Es necesario desarrollar metodologías analíticas que permitan **monitorizar** y controlar el proceso en tiempo real evitando la formación de sustancias peligrosas.
12. Las sustancias y la forma en que éstas se usan en un proceso químico deberían seleccionarse con el fin de minimizar el **riesgo de accidentes**, como pueden ser fugas, explosiones e incendios. Hay que tener en cuenta que el riesgo es función tanto de la exposición como de la toxicidad intrínseca.



Figura 1.2. “Green Chemistree” de Anastas y col., donde cada rama es uno de los 12 Principios.<sup>5</sup>

Así pues se hace necesario el rediseño de los procesos sintéticos y productos para que sean eficaces y seguros (principios número 4, 10 y 12), atendiendo al *Principio de Economía Atómica*, que pretende la inclusión en el producto de todos los átomos introducidos en los reactivos (principio 2), para evitar la generación de residuos (principio 1), y que pueda asimismo tener lugar el seguimiento del proceso a tiempo real (principio 11), minimizándose la toxicidad de los productos empleados (principios 3 y 5). Para ello se dispone de tres elementos fundamentales:<sup>6-8</sup>

- 1) La elección de los **reactivos químicos y las materias primas**, teniendo en cuenta su origen fósil o renovable, características, y peligrosidad en las etapas de producción, transporte y uso;
- 2) el **empleo de la catálisis** para lograr la mayor selectividad que sea posible; así como,
- 3) la elección de las condiciones de reacción óptimas, incluyendo la presencia de **disolventes**.

## 1.2.- Biorrefinería y Fuentes de Materias Primas Renovables

En muchos casos la viabilidad de un proceso sintético puede depender en gran medida de la fuente de la que provengan los materiales de partida empleados, especialmente a escala industrial. Hasta la fecha, la principal fuente de productos químicos orgánicos es el petróleo, siendo el principal problema de su utilización su origen fósil. El petróleo tardó en formarse varios millones de años a través de varias eras geológicas, y se estima que solamente en los últimos cien años ya se han gastado más de la mitad de sus reservas mundiales, aunque apenas un 8% de esta cantidad se haya utilizado en la elaboración de compuestos químicos. Además, el empleo de estos materiales fósiles ha sido directamente responsable del calentamiento global, con las consecuencias negativas asociadas tanto climáticas, económicas como sociales.

Recientemente ha surgido el concepto de “Biorrefinería” en contraposición al de “Petrorefinería”, refiriéndose a la nueva industria o al conjunto de procesos de obtención de productos químicos y energía a partir de fuentes renovables. Estas fuentes deben poder regenerarse de una forma sostenible en el tiempo, permitiendo minimizar la huella de carbono de una forma económicamente viable. Señalar que en general, el origen renovable de una materia prima o proceso se indica mediante el prefijo “bio-”. El origen de los materiales renovables destinados a procesos de Biorrefinería puede estar en la agricultura, es decir, en cultivos específicos de tipo cerealero, oleoso o azucarero, o bien en la biomasa residual que se genera en actividades como agricultura, silvicultura, ganadería, pesca, industria, residuos urbanos, etc.<sup>9</sup>

La Biorrefinería dispone de diferentes procesos, ya sean químicos, termoquímicos, bioquímicos o mecánicos (véase la Figura 1.3), para la transformación de estas materias primas en intermedios (*building blocks*) capaces de ser convertidos a su vez en productos de mayor valor añadido.<sup>10-12</sup> Entre las familias de intermedios con utilidad en Biorrefinería se encuentran los azúcares (pentosas y hexosas), los aceites (ácidos grasos más glicerina), las proteínas, los derivados de materiales lignocelulósicos (celulosa, hemicelulosa y ligninas), así como los diferentes vectores energéticos (gas de síntesis, biogás e hidrógeno principalmente).

La obtención de productos químicos a partir de estos intermedios es la principal función de la Biorrefinería. De la larga lista de bioproductos ya disponibles podemos mencionar ácidos como acético, láctico o levulínico, aldehídos como el 5-hidroximetil furfural, disolventes orgánicos (tetrahidrofurano, tolueno, hidrocarburos...), olefinas, terpenos, azúcares, alcoholes y glicerol.<sup>10,11</sup>

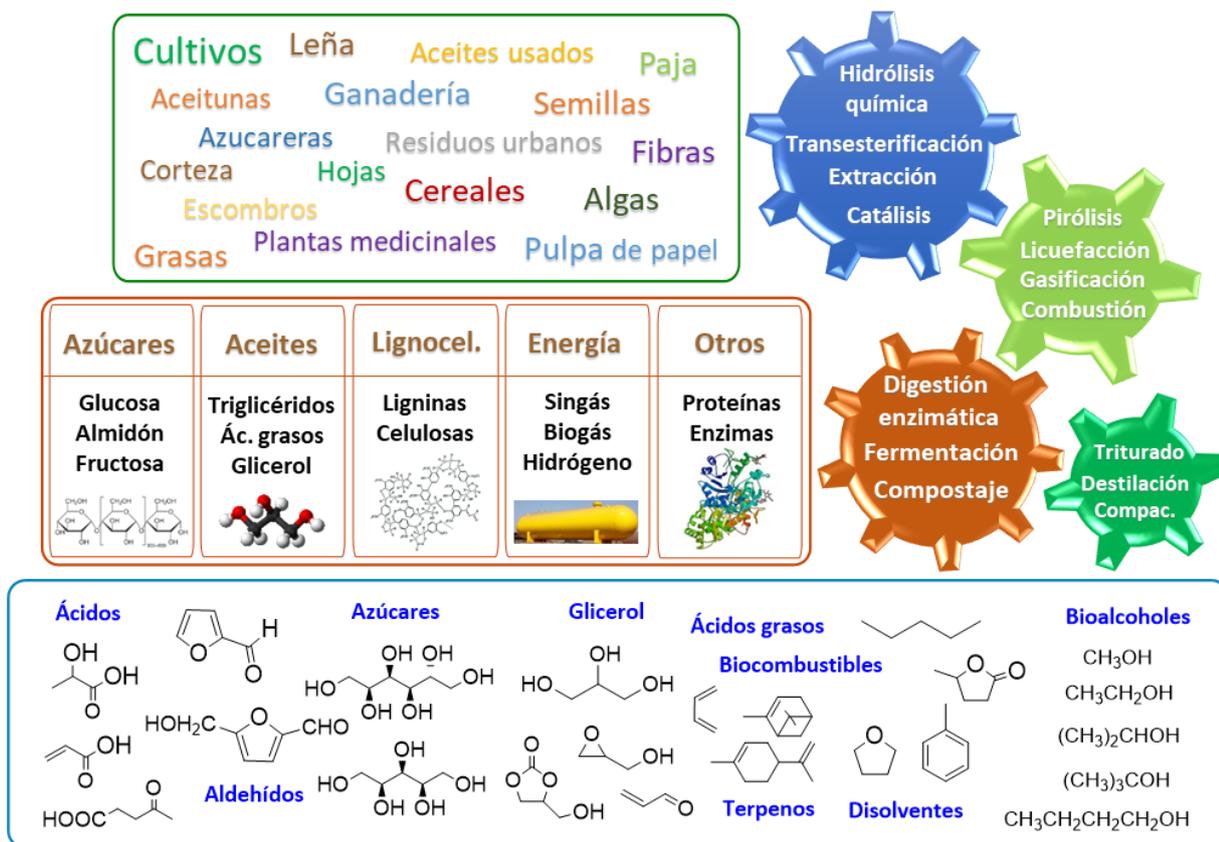


Figura 1.3. Visión panorámica de las distintas materias primas renovables, intermedios sintéticos, procesos de transformación y productos de la Biorrefinería.

Por otro lado, la Biorrefinería se encarga también de la producción de biocombustibles. Estos surgieron de la grave carestía de combustible que se dio en Europa con motivo de la Segunda Guerra Mundial, pero no se desarrollaron hasta que las crisis energéticas y económicas del petróleo evidenciaron la necesidad de disponer de combustibles alternativos a los combustibles fósiles. Este desarrollo ha sido impulsado recientemente por directivas y normativas nacionales y europeas que persiguen la sustitución de dichos combustibles fósiles por biocombustibles. Mientras que Norteamérica se está centrando en el *bioetanol*, es decir, el etanol obtenido por fermentación de biomasa rica en azúcares o almidón, los países europeos están apostando por el *biodiésel*, una mezcla de ésteres metílicos de ácidos grasos (FAMEs, de *Fatty Acid Methyl Esters*) obtenida a partir de aceites vegetales (soja, colza, girasol, palma), y cuya síntesis genera enormes cantidades de **glicerol**. Existe un dilema ético que debe ser resuelto, debido a la competencia por los terrenos de cultivo entre la producción de biodiésel y la producción alimentaria, lo que está impulsando el desarrollo de biocombustibles de *segunda generación*, elaborados a partir de desechos biomásicos forestales y agrícolas, y de *tercera generación*, obtenidos a partir de algas y microalgas.

### 1.3.- Catálisis

La catálisis es un pilar fundamental de la Química Sostenible y de los procesos de Biorrefinería, además de una bien consolidada herramienta para el desarrollo de las reacciones químicas, especialmente en campos como síntesis orgánica, industria petroquímica y farmacéutica. Se estima que más del 90% de todos los procesos industriales dependen en mayor o menor medida de la catálisis.<sup>13</sup> Esto es debido a que los catalizadores aumentan la velocidad de reacción, posibilitando incluso que una reacción llegue a producirse o no, e influyen en la selectividad de la misma. Además permiten mejorar la eficiencia energética, suavizando las condiciones de reacción.

El término *catalizador* fue empleado por primera vez en 1836 por Jöns Jakob Berzelius, pero no fue hasta 1894 cuando Friedrich W. Ostwald enunció su definición de catalizador como *una sustancia que es capaz de acelerar la velocidad de las reacciones químicas sin consumirse ni modificar sus factores energéticos*, es decir, sin afectar a la posición del equilibrio químico. Más tarde Paul Sabatier enunciaría el principio que lleva su nombre, según el cual debe producirse una interacción entre catalizador y sustratos lo suficientemente fuerte para que se produzca la catálisis, pero no demasiado para evitar que ambos queden irreversiblemente unidos.<sup>14</sup>

La catálisis tuvo un gran arraigo industrial desde sus orígenes, y muestra de su importancia es la lista de premios Nobel de Química relacionados con ella, comenzando por los de Ostwald (1909) y Sabatier (1912). Es entonces cuando se empiezan a distinguir dos tipos fundamentales de catálisis: La homogénea, en la que el catalizador y los reactivos se encuentran en el mismo estado físico, y la heterogénea, en la cual el catalizador está en una fase diferente del medio de reacción.

Ambos modos de catálisis van a presentar diferentes ventajas y desventajas:

Los **catalizadores homogéneos** permiten frecuentemente un conocimiento preciso de su estructura, lo que posibilita estudiar detalladamente su mecanismo de actuación, y por tanto mejorar su diseño, facilitando su escalado industrial en condiciones reproducibles. Además la homogeneidad del medio permite una gran difusión de la especie catalítica, facilitando de esta forma el acceso de los reactivos, lo que puede mejorar la cinética del proceso. Sin embargo con frecuencia, este tipo de catalizadores suele estar basado en el empleo de metales nobles que encarecen extraordinariamente su coste y que pueden generar residuos tóxicos, siendo además menos estables ante el envenenamiento, los efectos ambientales o las condiciones agresivas de reacción que los catalizadores heterogéneos, utilizados frecuentemente a temperaturas elevadas.

Por otro lado, los **catalizadores heterogéneos** pueden ser separados del crudo de reacción mediante filtración simple, facilitando enormemente la recuperación del catalizador y el aislamiento del producto, a diferencia de los homogéneos, donde se requieren procesos de separación como cromatografía, recristalización o destilación. Esto constituye una gran ventaja, ya que se reduce el riesgo de fugas accidentales, y lo que es más importante, el catalizador se puede recuperar y reutilizar una y otra vez en ciclos catalíticos consecutivos, incrementando la productividad y minimizando el impacto de su coste inicial. También posibilita que este tipo de catalizadores puedan ser utilizados en procesos en continuo, generalmente con gran eficiencia.

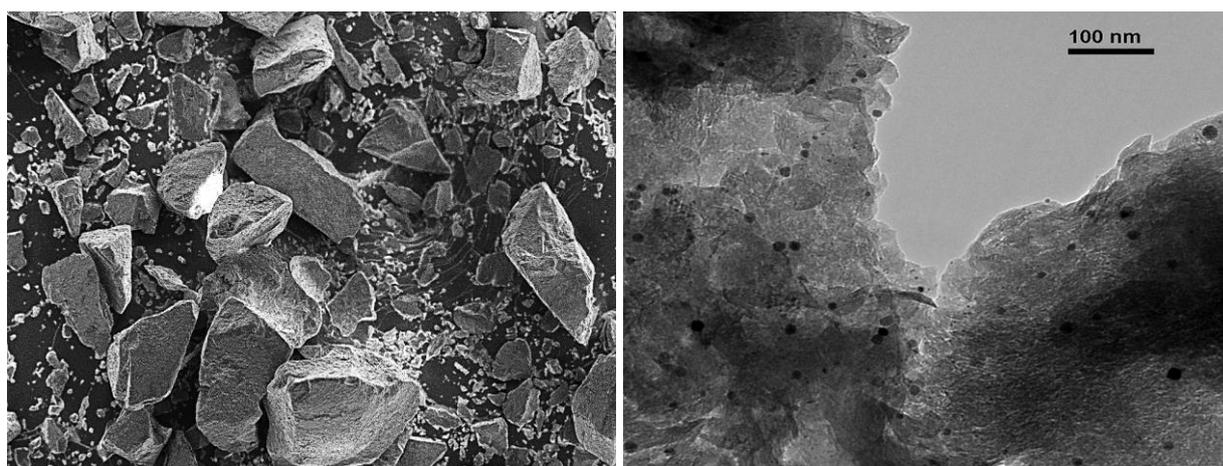
Entre los catalizadores heterogéneos destacan los **catalizadores soportados**, en los que una especie activa se encuentra distribuida por la superficie de otro material que suele ser un sólido poroso, generalmente inerte y de estructura comercial reproducible, como sílices, alúminas, arcillas sintéticas y zeolitas, o polímeros orgánicos. En función de la interacción que se establece entre la especie activa y el soporte, la funcionalización se denomina *covalente*, generalmente a través de un espaciador o “linker”;<sup>15</sup> por *adsorción*, donde una disolución del catalizador es soportada mediante interacciones débiles, como las nanopartículas metálicas sobre una arcilla;<sup>16</sup> *iónica o electrostática*, en la que el catalizador se intercambia con pequeños iones sobre soportes cargados como arcillas de tipo laponita, montmorillonita o bentonita;<sup>17</sup> y por *encapsulación*, en la que un catalizador de tipo homogéneo es atrapado en una celda o canal del soporte.

Estos catalizadores, una vez funcionalizados, deben ser estables en el medio de reacción, tanto mecánica como térmicamente, para que no se degraden durante su empleo. Además, deben permitir buena accesibilidad de los reactivos al centro activo, y por supuesto garantizar su fácil recuperación y reciclado, pudiendo asimismo ser adaptados a procesos de flujo continuo. Diversos parámetros afectan al diseño de un catalizador heterogéneo, como son el área superficial, el tamaño y forma de poro o la distribución de los sitios activos.

Continuamente surgen nuevos catalizadores que pretenden aunar las ventajas de la catálisis homogénea y la heterogénea, siendo interesante citar las estrategias de **“suelta y captura”**, en las que el catalizador se libera al medio de reacción en forma homogénea, mejorando las prestaciones catalíticas, y una vez acabada la reacción se retira del medio. Se han utilizado distintas técnicas para lograr esta retirada, como la precipitación selectiva del soporte polimérico (polietilenglicol, poliestireno...), las separaciones líquido-líquido por decantación, el uso de membranas selectivas o el aprovechamiento de las propiedades magnéticas que posee un catalizador de hierro.<sup>18,19</sup>

Dentro de la búsqueda de nuevos catalizadores altamente activos, selectivos, fácilmente recuperables del medio de reacción y reutilizables, ha despertado un gran interés el empleo en catálisis de nanopartículas de metales de transición (NPs). La principal ventaja de la **Nanocatálisis** reside en que la catálisis tiene lugar directamente sobre la superficie del metal, confiriendo a los catalizadores heterogéneos prestaciones típicas de los catalizadores homogéneos, como pueden ser una elevada actividad y selectividad, sin perder a su vez las ventajas propias de la catálisis soportada, al poder inmovilizar las NPs sobre diferentes soportes sólidos y líquidos.<sup>16</sup>

Entre los metales que se han empleado para la preparación de NPs útiles en catálisis sobresale el paladio, gracias a su amplia versatilidad para generar diferentes especies metálicas estables y activas. Por ello, el Pd ha sido responsable de una gran revolución en las reacciones de acoplamiento C-C como atestigua el Premio Nobel de 2010 a Richard Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki, permitiendo acceder sintéticamente de una forma efectiva a muchos productos orgánicos que anteriormente presentaban largos y complejos procedimientos de síntesis.<sup>20-22</sup>



**Figura 1.4. Imágenes tomadas mediante microscopía electrónica SEM (imagen izquierda) y STEM (imagen derecha) de un sistema catalítico basado en NPs de Pd soportadas sobre lapunite.<sup>23</sup>**

Por último la **Biocatálisis**, es decir, la catálisis mediante enzimas, está conociendo un gran desarrollo de la mano del auge de la Biotecnología. Atendiendo a los principios 2, 6, 8 y 9 de la Química Sostenible, la catálisis enzimática puede jugar un importante papel en el proceso de rediseño de las síntesis orgánicas clásicas, ofreciendo reactividad, eficiencia, así como una excelente quimio-, regio- y estereoselectividad. Por supuesto, las enzimas todavía presentan en la actualidad importantes inconvenientes como su elevado coste, su sensibilidad a las condiciones de reacción o los procesos de inhibición por parte del sustrato y/o los productos.<sup>24</sup> Finalmente, señalar que las enzimas también pueden inmovilizarse mediante diferentes procedimientos sobre soportes inorgánicos o poliméricos, generando de esta forma un nuevo tipo de eficaces catalizadores.<sup>25,26</sup>

## 1.4.- Disolventes

En general, se puede considerar que un disolvente es *todo líquido que disuelve, disocia o extrae a otra sustancia que se encuentra generalmente en menor cantidad*, sin provocar ningún cambio químico. La inmensa mayoría de los procesos químicos industriales se basa en el uso de disolventes orgánicos, y actualmente los ratios disolvente/producto empleados en la industria química oscilan entre 100 y 1000 a 1, lo que supone un consumo muy elevado de los mismos.<sup>27</sup> Se calcula que la producción mundial de disolventes es de cerca de 20 millones de toneladas, una tercera parte en la Unión Europea, siendo un sector que emplea a más de 10 millones de personas.<sup>28</sup>

Los disolventes se utilizan en enormes cantidades ya sea en formulaciones de multitud de productos cotidianos (agroquímicos, fármacos, cosméticos, pinturas, adhesivos, barnices, resinas, lacas, tintas, combustibles, etc.), como medios de reacción en síntesis química, o en aquellos procesos en los que se precisa controlar la homogeneidad y las propiedades del medio, como son las recristalizaciones, las extracciones y separaciones, los desengrasados o las limpiezas en seco.

Sin embargo, los disolventes que venían siendo utilizados hasta la fecha, conocidos como **disolventes convencionales** ya sean hidrocarburos, compuestos halogenados u oxigenados, presentan indiscutibles ventajas pero también importantes inconvenientes. Entre ellos se pueden destacar su ecotoxicidad, su alta inflamabilidad y su elevada volatilidad, pudiendo liberarse a la atmósfera como compuestos orgánicos volátiles (COVs) que pueden ocasionar severos daños (agujero de la capa de ozono, smog fotoquímico, efecto invernadero...), además de provenir de fuentes fósiles no renovables, que suelen precisar un refinado costoso energéticamente.

Por todo ello los disolventes presentan un enorme impacto ambiental, por lo que son un claro objetivo de la Química Sostenible, haciéndose necesaria la búsqueda de nuevos disolventes que sean más benignos y seguros. Este proceso de búsqueda de disolventes de sustitución viene incentivado por normativas de evaluación de riesgos de compuestos químicos como el reglamento europeo REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restrictions of Chemicals*). No obstante, hay que tener en cuenta que no va a existir un disolvente universal, si no que va a ser necesario buscar para cada necesidad específica el disolvente más adecuado.

El impacto ambiental que presenta un disolvente o su proceso sintético es un asunto de gran complejidad que requiere el análisis de muchos factores. Para ello existen herramientas entre las que se incluyen las diferentes métricas verdes,<sup>29,30</sup> los sistemas de evaluación de impacto ambiental como el PSR (*Persistence and Spatial Range*),<sup>31</sup> el EHS (*Environmental, Health & Safety*)<sup>32</sup> o el LCA (*Life-Cycle Assessment*),<sup>33,34</sup> y las guías de selección de disolventes.<sup>34,35</sup>

En los últimos años, las guías de selección han cobrado notable importancia ya que analizan las características ambientales, de seguridad y toxicidad de los disolventes.<sup>34</sup> Estos rankings son elaborados por compañías farmacéuticas como *GSK (Glaxo Smith Kline)*,<sup>35-37</sup> *AstraZeneca*,<sup>35</sup> *Pfizer*,<sup>36,38</sup> o *Sanofi*,<sup>39</sup> pero también por grupos especializados como la *Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable (GCI-PR)*,<sup>35</sup> o la *Innovative Medicines Initiative (IMI)*.<sup>36</sup> La finalidad de las guías es ayudar en la elección de disolventes con bajo impacto EHS, restringiendo el uso de los disolventes tóxicos o peligrosos. Sin embargo si las prestaciones como disolvente no son las adecuadas, de nada sirve un disolvente de sustitución sostenible. Es decir, se ha de reemplazar teniendo claro que disolvente sustituido y alternativo deben presentar similares características disolventes, lo que da lugar a una necesidad real de disponer de **disolventes de sustitución**.

A continuación se presentan algunos aspectos interesantes de estas guías de selección:

Preferidos	Utilizables	Indeseables	Undesirable solvents	Alternative
Agua	Ciclohexanos	Pentanos	Pentane	Heptane
Acetona	Heptano	Hexanos	Hexane(s)	Heptane
Etanol	Tolueno	DE, D <sup>i</sup> PrE	Di-isopropyl ether or diethyl ether	2-MeTHF or <i>tert</i> -butyl methyl ether
2-Propanol	TBME	DCM, DCE	Dioxane or dimethoxyethane	2-MeTHF or <i>tert</i> -butyl methyl ether
1-Propanol	Isooctano	Benceno	Chloroform, dichloroethane, carbon tetrachloride	Dichloromethane
AcOEt	Acetonitrilo	CHCl <sub>3</sub> , CCl <sub>4</sub>	Dimethyl formamide, dimethyl acetamide, <i>N</i> -methylpyrrolidinone	Acetonitrile
AcO <sup>i</sup> Pr	THF, 2-MeTHF	NMP, DMAc	Pyridine	Et <sub>3</sub> N (if pyridine used as base)
Metanol	Xilenos	DMF	Dichloromethane (extractions)	EtOAc, <i>tert</i> -butyl methyl ether, toluene, 2-MeTHF
MEK	DMSO	Piridina	Dichloromethane (chromatography)	EtOAc/heptane
1-Butanol	Ácido acético	Dioxano	Benzene	Toluene
t-Butanol	EG	EGDME		

Figura 1.5. Izquierda: Guía de selección Pfizer, organizada en listas de preferencia de utilización.

Derecha: Tabla de sustitución Pfizer de disolventes indeseables (en rojo).<sup>36,40</sup>

	Disolvente	Residuos	Impacto ambiental	Salud	Seguridad	Ránking LCA
Alcoholes	Etilén glicol	4	9	8	9	9
	1-Butanol	5	8	8	8	5
	DEGMBE	5	7	10	9	7
	Alcohol isoamílico	7	7	7	8	6
	2-Etilhexanol	9	6	8	7	6
	2-Butanol	4	7	7	7	6
	1-Propanol	3	7	5	8	7
	Etanol	3	8	10	7	9
	2-Propanol	3	9	9	7	5
	1-Butanol	3	10	7	7	8
Metanol	3	10	5	8	9	

Figura 1.6. Desglose de la sección de alcoholes en la guía de selección GSK.<sup>36</sup>

**Tabla 1.1. Tabla de comparación de los principales rankings de disolventes que existen en la actualidad: AstraZeneca (AZ), GCI-Pharmaceutical Rondtable, Glaxo Smith Kline (GSK), Pfizer y Sanofi.<sup>35</sup>**

Family	Solvent	AZ	GCI-PR	GSK	Pfizer	Sanofi <sup>a</sup>	Issues	Overall <sup>b</sup>
Water	Water	—	—	24	Preferred	Recommended	—	Recommended
Alcohols	MeOH	19	14	14	Preferred	Recommended	—	TBC
	EtOH	16	13	17	Preferred	Recommended	—	Recommended
	i-PrOH	16	16	17	Preferred	Recommended	—	Recommended
	n-BuOH	17	13	18	Preferred	Recommended	—	Recommended
	t-BuOH	20	15	15	Preferred	Subst. adv.	—	TBC
	Benzyl alcohol	—	11	20	—	Subst. adv.	—	TBC
Ketones	Ethylene glycol	—	13	21	Usable	Subst. adv.	—	TBC
	Acetone	21	15	15	Preferred	Recommended	—	TBC
	MEK	21	16	15	Preferred	Recommended	—	TBC
	MIBK	22	17	15	—	Recommended	—	TBC
Esters	Cyclohexanone	—	14	20	—	Subst. adv.	—	TBC
	Methyl acetate	—	14	14	—	Subst. adv.	—	TBC
	Ethyl acetate	18	15	16	Preferred	Recommended	—	Recommended
Ethers	i-PrOAc	18	13	18	Preferred	Recommended	—	Recommended
	n-BuOAc	13	14	21	—	Recommended	—	Recommended
	Diethyl ether	27	21	3	Undesirable	Banned	H224	HH
Hydrocarbons	Disopropyl ether	—	—	4	Undesirable	Subst. adv.	Perox.	Hazardous
	MTBE	24	21	4	Usable	Subst. adv.	—	TBC
	THF	23	16	4	Usable	Subst. adv.	H351	TBC
	Me-THF	24	15	11	Usable	Recommended	—	Problematic
	1,4-Dioxane	28	21	11	Undesirable	Subst. req.	—	Hazardous
	Anisole	18	13	18	—	Recommended	—	Recommended
	DME	21	23	2	Undesirable	Subst. req.	H360	Hazardous
	Pentane	—	—	7	Undesirable	Banned	H224	Hazardous
	Hexane	26	21	1	Undesirable	Subst. req.	—	Hazardous
	Heptane	21	17	14	Usable	Subst. adv.	—	Problematic
Halogenated	Cyclohexane	25	18	14	Usable	Subst. adv.	—	TBC
	Me-cyclohexane	—	17	16	Usable	Subst. adv.	—	Problematic
	Benzene	—	21	1	Undesirable	Banned	H350	HH
	Toluene	22	18	11	Usable	Subst. adv.	H351	Problematic
	Xylenes	19	15	13	Usable	Subst. adv.	—	Problematic
	DCM	20	18	5	Undesirable	Subst. adv.	H351	TBC
	Chloroform	—	18	4	Undesirable	Banned	—	HH
	CCl <sub>4</sub>	—	19	3	Undesirable	Banned	H420	HH
	DCE	—	19	4	Undesirable	Banned	H350	HH
	Aprotic polar	Chlorobenzene	25	16	18	—	Subst. adv.	—
Acetonitrile		24	14	14	Usable	Recommended	—	Problematic
DMF		20	17	7	Undesirable	Subst. req.	H360	Hazardous
DMAc		20	16	4	Undesirable	Subst. req.	H360	Hazardous
NMP		18	16	7	Undesirable	Subst. req.	H360	Hazardous
DMPU		—	—	14	—	Subst. adv.	—	Problematic
DMSO		8	15	14	Usable	Subst. adv.	—	Problematic
Sulfolane		9	13	21	—	Subst. adv.	—	Recommended
Miscellaneous	Nitromethane	—	—	1	—	Banned	Explo.	HH
	Methoxy-ethanol	21	20	3	—	Subst. req.	H360	Hazardous
	Formic acid	20	15	—	—	Subst. req.	—	TBC
Acids	Acetic acid	17	15	17	Usable	Subst. adv.	—	TBC
	Ac <sub>2</sub> O	—	16	15	—	Subst. adv.	—	TBC
Amines	Pyridine	26	16	5	Undesirable	Subst. adv.	—	TBC
	TEA	23	18	3	—	Subst. req.	—	Hazardous

<sup>a</sup> Subst. adv.: substitution advisable; Subst. req.: substitution requested. <sup>b</sup> TBC: to be confirmed; HH: highly hazardous.

Esta completa comparativa extraída del artículo “A survey of Solvent Selection Guides” de Prat *et al.* permite identificar aquellos disolventes que deben ser reemplazados de sus aplicaciones, así como los de uso más recomendable.<sup>35</sup> En ella se analizan numerosos disolventes convencionales tales como alcoholes, alcanos, éteres, ésteres, aminas, nitrilo y nitroderivados, así como disolventes halogenados y aromáticos, pero hay que señalar que también comienzan a incluirse biodisolventes como son los bioalcoholes y 2-metiltetrahidrofurano, entre otros.

Alternativamente, un número creciente de procesos químicos se está desarrollando en ausencia de disolvente, lo que se denomina *solvent-less* o *solvent-free*.<sup>27</sup> Amparados en el quinto principio, parece resultar evidente que un proceso en el que se prescindiera de un agente que está en gran exceso y que no va a pasar a formar parte del producto final sea más sostenible. Sin embargo, la presencia de un disolvente puede ser vital para el óptimo funcionamiento de un proceso químico. Así pues, frecuentemente en presencia de un disolvente ocurren importantes cambios en la cinética y selectividad de la reacción, ya que aumenta la reactividad de los sustratos al facilitarse la transferencia de materia, y se puede incrementar la estabilidad de intermedios y productos debido a las diferencias en la solvatación de las especies reaccionantes, llegando incluso a modificarse la posición del equilibrio.<sup>41</sup> Además, los disolventes optimizan la transferencia de calor, minimizando el consumo energético y el riesgo de accidentes en procesos exotérmicos, así como facilitan los procesos de separación y purificación de los productos de la reacción.

Todo ello provoca un creciente interés de la industria y un activo campo de búsqueda de disolventes alternativos capaces de sustituir a los disolventes convencionales problemáticos.<sup>42</sup> Pero la nomenclatura para denominar a estos nuevos disolventes es confusa. Tras su definición inicial como *green solvents* por imitación directa de la definición de la *Green Chemistry*, los principales términos que se pueden encontrar en la bibliografía son *disolventes alternativos*, en contraposición a los convencionales, *disolventes sostenibles*, en cuanto al objetivo que se persigue con su uso, *disolventes benignos*, en cuanto a sus características deseadas, *disolventes renovables*, debido a su origen no fósil, y finalmente, *disolventes neotéricos*, este último un término griego que se refiere a un “escritor o filósofo moderno e innovador”,<sup>43</sup> aludiendo a la corta existencia de algunos de estos disolventes. ¿Pero, qué características presentan estos nuevos disolventes?



Figura 1.7. Factores que afectan a la elección de un disolvente.

Los requisitos que se van a buscar para estos nuevos disolventes son la fácil disponibilidad en grandes cantidades, que sean líquidos en las condiciones de trabajo habituales, que posean un origen renovable, baja toxicidad, seguridad en su síntesis, almacenamiento, empleo y eliminación, baja volatilidad e inflamabilidad, alta inercia química y buena estabilidad, durante su tiempo de vida útil, no después, para evitar que sean persistentes en el medio ambiente, y por tanto buena biodegradabilidad, y bajo coste, o lo que es lo mismo, que presenten una síntesis sencilla que minimice la generación de residuos. El coste de los disolventes no va a ser un asunto menor para la elección de un material consumido a gran escala. En comparación con un precio promedio de 8-30 €/kg para un disolvente convencional, el desarrollo de algunos disolventes neotéricos puede estar limitado por su coste, como por ejemplo los 2800-6000 €/kg de algunos líquidos iónicos.

Todo lo anteriormente detallado se puede resumir en la lista de los 12 Criterios que debe reunir un buen disolvente alternativo, creada por Yanlong Gu y François Jérôme en el año 2013 en una clara analogía a los Doce Principios de la Química Sostenible: <sup>44</sup>

- 
1. **Disponibilidad:** Debe garantizarse una disponibilidad constante y a gran escala.
  2. **Precio:** Debe ser competitivo y constante para no hacer peligrar la sostenibilidad.
  3. **Reciclabilidad:** Todo disolvente ha de poder ser reciclado tras su uso.
  4. **Pureza:** Se prefiere el grado de pureza técnico evitando posteriores purificaciones.
  5. **Síntesis:** Debe perseguir una alta economía atómica y un ahorro de energía.
  6. **Toxicidad:** La toxicidad de un disolvente alternativo debe ser mínima.
  7. **Biodegradabilidad:** Un disolvente debe biodegradarse en metabolitos no tóxicos.
  8. **Efectividad:** Un disolvente alternativo debe ofrecer iguales o mejores prestaciones que un disolvente convencional para un uso determinado.
  9. **Estabilidad:** Un disolvente debe ser térmica y (electro)químicamente estable.
  10. **Inflamabilidad:** Un disolvente debería no ser inflamable para prevenir riesgos.
  11. **Almacenamiento:** En condiciones sencillas y transportable por cualquier medio.
  12. **Carácter renovable:** La fuente de un disolvente ha de ser renovable.
- 

Los disolventes sostenibles, que reúnen todas o gran parte de las características mencionadas, se han venido clasificando en cinco categorías principales: 1) Agua, 2) Fluidos Supercríticos, 3) Disolventes Fluorosos, 4) Líquidos Iónicos y 5) Disolventes biobasados;<sup>24</sup> a las que hay que añadir una nueva, definida por Abbott *et al.* en 2003, los Disolventes Eutécticos.<sup>45</sup>

El rápido crecimiento en el número de publicaciones referentes a los distintos tipos de *green solvents* es clara muestra del interés que han despertado en la comunidad científica. A continuación se describirán todos ellos, junto con algunas de sus aplicaciones más interesantes.

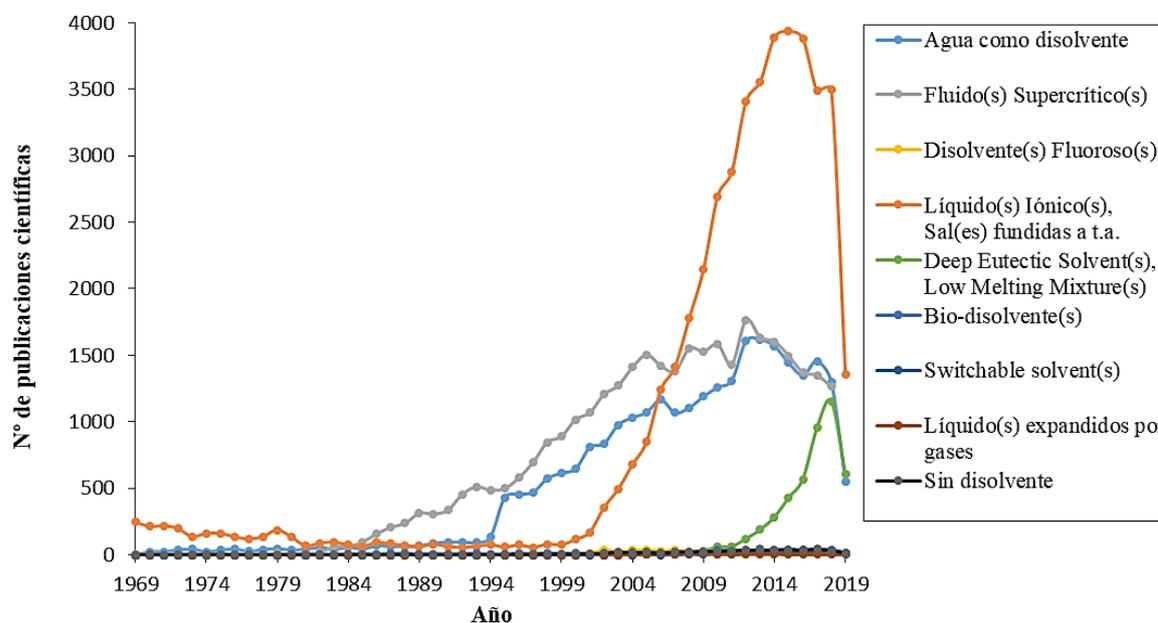


Fig. 1.8. Evolución en el número de publicaciones de los diferentes tipos de *green solvents* durante los últimos 50 años. Datos obtenidos realizando una búsqueda primaria en Scifinder® (a fecha 1/6/2019).

#### 1.4.1.- Agua (W)

“El agua es el disolvente universal”. Tras esta vehemente afirmación repetida frecuentemente en los libros de texto, se esconden múltiples obstáculos del uso de agua como disolvente, fundamentalmente debidos a que una gran parte de los compuestos químicos orgánicos son poco solubles o estables en agua. Sin embargo, el agua es inocua, estable, inodora, incolora, poco volátil, no inflamable y en general, disponible. Además su presencia en los extremos de la escala de polaridad, tensión superficial o hidrofobia le permite ser separada fácilmente de los productos orgánicos o de otros disolventes. Por todo ello, el agua presenta un gran interés como medio de reacción, especialmente en Biocatálisis,<sup>24</sup> así como en reacciones no catalizadas (Diels-Alder y condensaciones), en catálisis bifásica, en procesos industriales como reacciones de hidrogenación, carbonilación, hidroformilación o acoplamientos C-C, o en combinación con otros disolventes alternativos como fluidos supercríticos, líquidos iónicos o fluorosos.<sup>46</sup>

Una forma de mejorar la utilidad del agua como disolvente, de forma que aumente la solubilidad de los compuestos orgánicos, es emplearla a elevada temperatura, entre 200 y 300 °C (WET, *Water at Elevated Temperature*).<sup>47</sup> Este disolvente neotérico ha permitido mejorar tanto reactividad como selectividad en reacciones de Friedel Crafts, acoplamientos, metátesis, etc.<sup>48</sup>

### 1.4.2.- Fluidos Supercríticos y Expandidos

Los fluidos supercríticos (SCFs) son aquellas sustancias sometidas a condiciones de temperatura y presión por encima de su punto crítico. Esto los convierte en híbridos entre los líquidos y los gases, es decir, son fluidos que presentan parámetros de difusión y viscosidad similares a los de los gases, pero conservan la capacidad de solvatación y la densidad de los líquidos.<sup>49</sup> Dado que cada sustancia tiene su propio punto crítico, lo que supone una temperatura y presión características, los SCFs pueden ser seleccionados a la carta para cada aplicación específica. En general, para una buena solubilización de un compuesto en un SCF se busca que el soluto presente baja polaridad, bajo peso molecular y una alta presión de vapor.<sup>49</sup>

**Tabla 1.2. Fluidos supercríticos (SCFs) más comunes y sus propiedades críticas.**

	Agua	CO <sub>2</sub>	Metano	Etano	Propano	Eteno	Propeno	MeOH	EtOH	ACE
<b>T<sub>c</sub> (K)</b>	647,3	304,1	190,4	305,3	369,8	282,4	364,9	512,6	513,9	508,1
<b>P<sub>c</sub> (atm)</b>	218,3	72,8	45,4	48,1	41,9	49,7	45,4	79,8	60,6	46,4
<b>Densidad (g·cm<sup>-3</sup>)</b>	0,348	0,469	0,162	0,203	0,217	0,215	0,232	0,272	0,276	0,278

Desde su primera aplicación en 1985,<sup>50</sup> se ha desarrollado toda una gran variedad de SCFs con diferentes propiedades, como se puede apreciar en la Tabla 1.2, lo que está permitiendo su utilización en numerosas aplicaciones. Entre ellas destaca su uso como medios de reacción, gracias a sus propiedades modificables mediante la presión y la temperatura, lo que permite mejorar la reactividad y la selectividad, así como una efectiva recuperación de los productos y el catalizador tras la despresurización del sistema, cuando el fluido vuelve a su estado de agregación normal. En la literatura existen múltiples ejemplos de reacciones optimizadas en SCFs, como sustituciones o polimerizaciones, muchas de ellas combinando su uso con la catálisis de transferencia de fase.<sup>48</sup> Además, los SCFs son desde sus inicios una útil herramienta en el campo de la biocatálisis,<sup>50,51</sup> especialmente en el caso de las enzimas estabilizadas, ya sean soportadas, con recubrimientos lipídicos, micelas o agregados enzimáticos entrecruzados (CLEAs).<sup>52</sup>

Sin embargo, la principal aplicación de los SCFs está en los procesos de extracción selectiva de solutos (cafeína o aromas) y en la limpieza de grasas, en sustitución de los disolventes convencionales.<sup>28</sup> El dióxido de carbono (scCO<sub>2</sub>) se ha convertido así en el principal disolvente usado en la industria para estos fines debido a sus excelentes prestaciones: es inocuo y no inflamable, poco reactivo, se genera con un consumo energético mínimo (Tabla 1.2) a partir de un gas ampliamente disponible, y se puede separar del medio por simple despresurización.<sup>34,49</sup>

Otras aplicaciones de los fluidos supercríticos que se pueden citar son su utilidad en la preparación de nuevos materiales,<sup>48</sup> en la producción de biodiésel,<sup>34</sup> o la cromatografía de fluidos supercríticos, que permite la separación de compuestos no volátiles o inestables.

Por otro lado, los **fluidos expandidos por gases** (GXLs, de *Gas-expanded liquids*) son mezclas miscibles de un disolvente orgánico con un gas, generalmente CO<sub>2</sub>, a moderadas presiones (entre 3 y 8 MPa). La introducción del gas en disolventes como alcoholes, cetonas, éteres o ésteres, provoca la disminución de la permitividad dieléctrica del medio y por tanto de su polaridad, controlando de forma precisa la solubilidad de un sustrato determinado. Además, se pueden generar in situ ácidos alquilcarbónicos que pueden actuar como catalizadores en diferentes reacciones, como por ejemplo en la hidrogenación de nitrilos a aminas primarias.<sup>28,48</sup>

### 1.4.3.- Disolventes Fluorosos

El término disolvente fluoroso (DF / FS) fue definido por Horváth y Rábai en 1994.<sup>53-55</sup> Se trata de compuestos orgánicos líquidos, como alcanos, éteres o aminas terciarias, en los que se han sustituido enlaces C-H por enlaces C-F. Estos disolventes presentan importantes ventajas como la total inercia química, la estabilidad térmica o la baja inflamabilidad. Además, son miscibles con los compuestos fluorados, pero inmiscibles con el resto de compuestos orgánicos y agua, por lo que se han empleado mucho en catálisis bifásica,<sup>56</sup> donde el catalizador “se disuelve” en el disolvente fluoroso e interacciona solamente en la interfase con los reactivos no fluorados. Frecuentemente la reacción se lleva a cabo en fase homogénea a alta temperatura, retirando tras el enfriado la fase fluorosa ahora inmisible.<sup>55</sup> Por otro lado, los DFs se han empleado en combinación con SCFs debido a sus excelentes propiedades de solubilización de gases. En cambio, su uso en biocatálisis está muy limitado por la baja solubilidad de las enzimas en ellos.<sup>57</sup> Desgraciadamente, su desarrollo como disolventes se ha visto limitado, ya que son ambientalmente persistentes, y en general muy costosos de sintetizar, pese a lo cual se están empleando como retardantes de llama, portadores de gases, agentes antitumorales y medios farmacéuticos.<sup>58</sup>

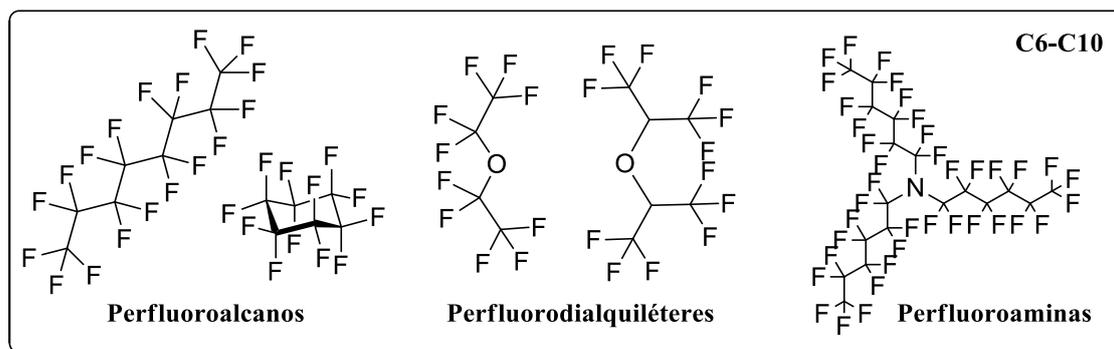


Figura 1.9. Ejemplos de disolventes fluorosos descritos en la literatura (DF).

### 1.4.4.- Líquidos Iónicos

Conocidos ya desde hace más de un siglo (1914), fueron denominados inicialmente *sales fundidas* (*fused salts*) o *fluidos iónicos*. Una vez definida ya la Química Sostenible, dentro de la familia de las sales fundidas a temperatura ambiente surgieron los *líquidos iónicos* (LI, o IL de *Ionic Liquids*), o más específicamente, los “*Room Temperature Ionic Liquids*” (RTILs), convirtiéndose entre los años 2002 y 2017 en los disolventes alternativos protagonistas, tal y como se muestra en el crecimiento exponencial en el número de publicaciones (véase la Figura 1.8), que solamente se ha visto detenido en años recientes tras el cuestionamiento de su benignidad. Actualmente, un líquido iónico se define como una sal o compuesto iónico que se mantiene líquido a temperaturas inferiores a 100 °C, y especialmente si lo es a temperatura ambiente.<sup>59</sup>

Estructuralmente, los iones constituyentes de un LI suelen presentar un alto grado de asimetría e impedimento estérico (Figura 1.10), debilitándose como consecuencia las fuerzas interiónicas con respecto a las sales comunes, lo que disminuye notablemente el punto de fusión y les permite ser líquidos. Se han dado tres generaciones diferentes de LIs: Los de 1ª generación estaban formados por halogenoaluminatos de imidazolio o piridinio y eran muy sensibles al aire y a la humedad. En cambio la 2ª generación permitió la estabilización de los LIs, empleando halogenuros, fosfatos, sulfatos, sulfonatos o boratos de imidazolio [im], amonio [N], fosfonio [P], guanidinio [G], morfolidinio [mor], piperidinio [pip], piridinio [py] o pirrolidinio [pyrr].

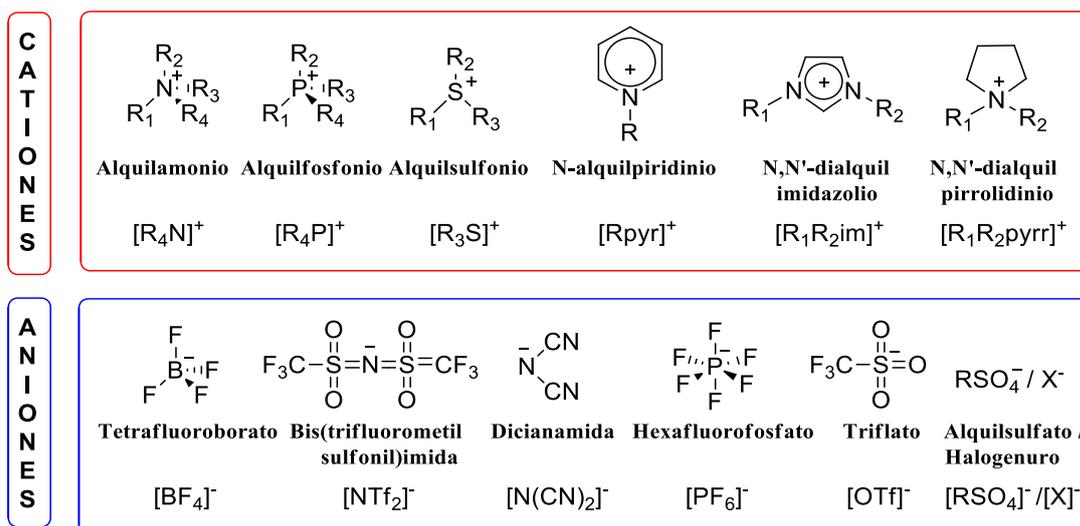


Figura 1.10. Principales componentes presentes en los Líquidos Iónicos (LIs).

Los LIs de 3ª generación, también denominados biobasados, están formados por componentes de origen renovable y más benignos que los de las generaciones anteriores, como pueden ser carboxilatos, alcoholes, amidas o carbohidratos de sales de amonio o fosfonio.

El uso de líquidos iónicos como medios de reacción presenta excelentes ventajas, por lo que ha tenido lugar una verdadera explosión tanto en el número de LIs desarrollados, como en la cantidad de interesantes aplicaciones donde han sido utilizados. Entre estas ventajas se encuentra su versatilidad de diseño, pudiendo modificar sus propiedades variando los componentes que los constituyen, y su capacidad de solvatar un amplio abanico de compuestos orgánicos e inorgánicos, lo que tiene interesantes implicaciones en síntesis. El estar constituidos por iones poco coordinantes los convierte en disolventes polares no-coordinantes, por lo que son inmiscibles con muchos disolventes orgánicos y agua, generando interés en sistemas bifásicos o de extracción.<sup>60</sup> Finalmente, se consideran disolventes no volátiles (presión de vapor muy baja), no inflamables, estables, y que presentan una elevada conductividad. A modo de ejemplos de aplicación de los LIs se pueden citar las reacciones de Diels-Alder, sustituciones bimoleculares, hidrogenaciones, polimerizaciones o acoplamientos C-C, así como su uso como medios de separación, plantillas para nanomateriales, fármacos, electrolitos o agentes de transferencia de calor.<sup>21,60-62</sup>

Pese a todo ello, estos disolventes presentan tres destacados inconvenientes: una síntesis compleja, en especial en la purificación, lo que en muchos casos disminuye su potencial sostenible, un coste elevado, y su ecotoxicidad y baja biodegradabilidad. Si bien los LIs surgieron como una alternativa sostenible e inocua a los disolventes convencionales, cada vez más autores cuestionan su inocuidad y estabilidad, con estudios que muestran su ecotoxicidad, citotoxicidad y actividad antibacteriana. Todos estos inconvenientes están limitando el desarrollo de los mismos.<sup>47,63-67</sup>

Recientemente han surgido los denominados *switchable solvents*.<sup>28,48</sup> Se trata de nuevos disolventes cuyas propiedades alternan entre dos estructuras, un líquido (a menudo iónico) altamente polar y viscoso y un líquido poco polar, pasando de una a otra de forma reversible gracias a un estímulo externo, ya sea gaseoso, térmico, de presión o luminoso. Entre ellos se pueden citar los líquidos iónicos reversibles, como por ejemplo los carbonatos de amonio descritos por Jessop, que son activos en presencia de CO<sub>2</sub>, y los sulfolenos o dienos activados mediante SO<sub>2</sub> (Figura 1.11).<sup>68</sup> Los LIs reversibles se han empleado en reacciones como acoplamientos de Heck, así como en captura de CO<sub>2</sub>, mientras que la piperilensulfona puede constituir una excelente alternativa al disolvente poco volátil dimetilsulfóxido en muchos de sus usos actuales.

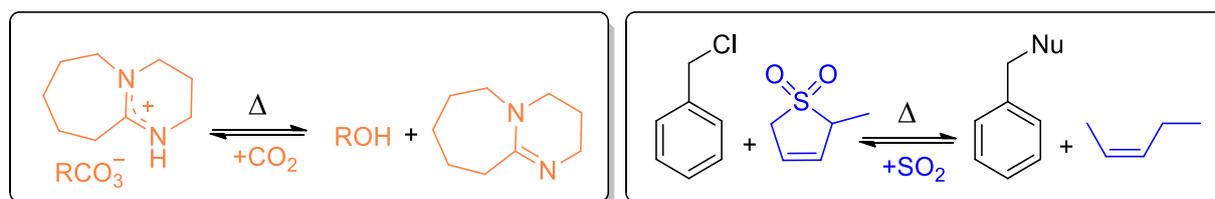


Figura 1.11. Ejemplos de *switchable solvents*: LI reversible de Jessop *et al.* y Piperilensulfona.<sup>48,68</sup>

### 1.4.5.- Deep Eutectic Solvents y Low Melting Mixtures

Los disolventes eutécticos (DES) fueron presentados por Abbott en 2003 como una posible alternativa más sostenible, segura y económica a los líquidos iónicos.<sup>45</sup> Fueron así denominados por el hecho de ser líquidos obtenidos de la mezcla eutéctica de dos o más componentes. El término “eutéctico”, del griego *ευ* (fácil) y *τήξις* (fusión), hace referencia a que estas mezclas presentan un punto de fusión que resulta inferior al de sus componentes puros por separado. En general, los DES son sistemas resultantes de la mezcla entre un ácido de Lewis o de Brønsted (Y) y habitualmente una sal cuaternaria ( $R_4N^+X^-$ ), atendiendo a la fórmula  $[(R_1R_2R_3R_4N)^+X^- z(Y)]$ .<sup>69</sup> Como se aprecia en la Tabla 1.3, existen cuatro tipos que han ido apareciendo de forma sucesiva.

**Tabla 1.3. Clasificación general de los tipos de DES (en función del componente complejante Y).**

	Fórmula	Ejemplos de componentes Y descritos en DES estables
<b>Tipo I</b>	$R_4N^+X^- zMCl_x$	AgCl, CuCl, LiCl, CuCl <sub>2</sub> , FeCl <sub>2</sub> , SnCl <sub>2</sub> , ZnCl <sub>2</sub> , LaCl <sub>3</sub> , SnCl <sub>4</sub> ...
<b>Tipo II</b>	$R_4N^+X^- zMCl_x \cdot yH_2O$	CrCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O, CaCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O, CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O, MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O...
<b>Tipo III</b>	$R_4N^+X^- zRZ$	Alcoholes y azúcares, ácidos carboxílicos, amidas, ureas...
<b>Tipo IV</b>	$MCl_x + zRZ$	Combinación de los tipos I y III, <i>e.g.</i> , ZnCl <sub>2</sub> /urea, etilenglicol...

Los DES de tipo I y II presentan cierta similitud estructural con los LIs de tipo imidazolio, pero incluyen sales de metales de transición que dificultan su gestión post-uso. En similitud con los LIs, sus componentes no simétricos disminuyen su energía de red, provocando una “depresión” de hasta 200 °C en el punto de fusión. En cambio, los DES de tipo III han supuesto una enorme contribución al campo de los disolventes sostenibles, lo que se está manifestando en un crecimiento exponencial sin precedentes en el número de publicaciones relacionadas (Figura 1.8). Esto es debido a que constituyen una verdadera alternativa a los LIs gracias a su síntesis sencilla y efectiva, generalmente mediante la mezcla de sus componentes bajo un calentamiento moderado, logrando un 100% de economía atómica, y siendo biobasados, económicos, disponibles, biodegradables y “no” tóxicos.<sup>70</sup> Las interacciones que determinan la formación y estabilidad de los DES de tipo III son los enlaces de Hidrógeno. A través de ellos ocurre la deslocalización de carga que se produce entre el componente aceptor de enlaces de Hidrógeno (HBA, de *Hydrogen-Bond Acceptor*) y el componente dador de enlaces de H (HBD, de *Hydrogen-Bond Donor*).<sup>69,71–74</sup> Además, los DES son disolventes de diseño, al existir más de 10<sup>6</sup> combinaciones posibles, y presentan amplios rangos de uso y propiedades, siendo muy poco volátiles e inflamables. Sin embargo su, en ocasiones, alta viscosidad y baja conductividad han limitado algunos de sus usos.<sup>75</sup>

El hecho de que no siempre resulte posible demostrar la presencia del punto eutéctico, o que frecuentemente estas mezclas no presenten procesos de fusión si no transiciones vítreas, ha llevado a acuñar términos alternativos poco consolidados como “mezclas de bajo punto de fusión” (LMM, de *Low Melting Mixtures*),<sup>72</sup> de las cuales los DES no son sino una subclase, o “mezclas de baja T<sup>a</sup> de transición” (LTTMs, de *Low-Transition-Temperature Mixtures*).<sup>76</sup> En la literatura aparecen otros términos como Na(*tural*)DES, basados en el uso de componentes biobasados.<sup>77–79</sup> Pese a su corta existencia, y gracias a su capacidad de solvatar compuestos orgánicos, enzimas, óxidos y sales metálicas, los DES se han empleado con éxito en sectores como síntesis, catálisis y biocatálisis, mejorando la reactividad, selectividad y sostenibilidad del proceso,<sup>75,80</sup> y permitiendo acceder a numerosos compuestos orgánicos;<sup>71–73,80</sup> en la preparación de materiales inorgánicos y nanomateriales;<sup>71,81,82</sup> en electroquímica y procesamiento de metales y aleaciones,<sup>69,71</sup> así como en procesos de separación sólido/gas-líquido, como la extracción de óxidos o la captura de CO<sub>2</sub>.<sup>83–85</sup>

#### 1.4.6.- Disolventes Orgánicos Biobasados (Biodisolventes)

Los *biodisolventes* son moléculas orgánicas discretas procedentes de fuentes renovables que son capaces de actuar como disolventes. Son los disolventes alternativos más próximos a los convencionales, ya que comparten varias de sus características, pero presentan indudables ventajas respecto a ellos, destacando su producción sostenible, su baja toxicidad y buena biodegradabilidad. Este tipo de disolvente suele seleccionarse atendiendo a sus propiedades para sustituir de forma específica a un disolvente convencional en una aplicación dada. Además, se trata de la categoría de disolventes sostenibles más amplia, con innumerables ejemplos, entre los cuales podemos citar algunos que se han usado previamente como disolventes convencionales, pero que ya tienen un origen renovable, como los alcoholes de 1 a 4 átomos de carbono.<sup>38</sup> Por supuesto, existen muchos biodisolventes de nuevo desarrollo como el 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF), la  $\gamma$ -Valerolactona ( $\gamma$ VL), el furfural o el cireno, provenientes de azúcares;<sup>28,34,86</sup> derivados del ácido láctico como el lactato de etilo;<sup>44,87</sup> los ésteres metílicos de ácidos grasos, como el oleato o el estearato de metilo;<sup>12</sup> carbonatos preparados con scCO<sub>2</sub>; terpenos como el D-limoneno, el  $\alpha$ -pineno o el p-cimeno;<sup>34</sup> polímeros líquidos como PEG o PPG,<sup>28</sup> y por supuesto, el glicerol y sus diversos derivados.<sup>34,87,88</sup>

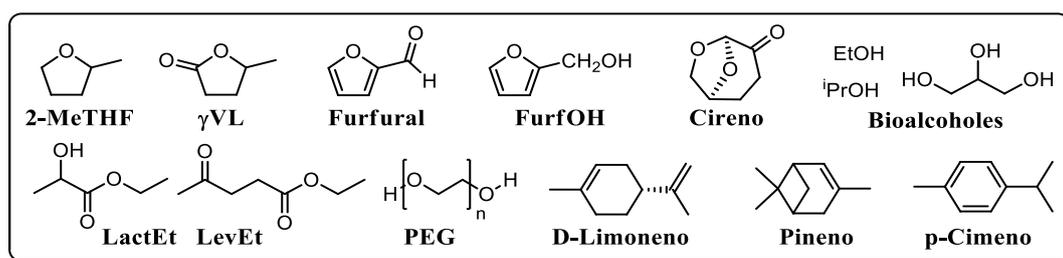


Figura 1.12. Selección de ejemplos de biodisolventes.

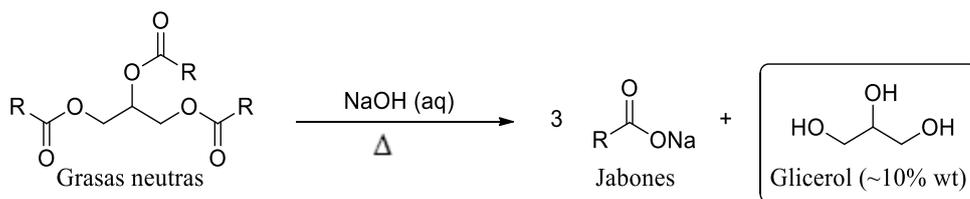
## 1.5.- El glicerol: Fuente renovable de compuestos y disolventes

Uno de los materiales renovables que presentan mayor interés y disponibilidad es el glicerol o 1,2,3-propanotriol ( $C_3H_8O_3$ , CAS 56-81-5, **000**), un líquido incoloro, higroscópico, denso y viscoso que se encuentra de forma natural en los aceites y grasas animales y vegetales.

### 1.5.1.- Descubrimiento y métodos de obtención del glicerol

Esta conocida sustancia fue descubierta en el año 1779 por Carl Wilhelm Scheele cuando estudiaba la saponificación del aceite de oliva, empleando para ello óxido de plomo.<sup>89,90</sup> Su denominación como glicerol se atribuye a Michel-Eugène Chevreul por derivación del término griego *γλυκός*, con el significado de “dulce” debido a su sabor, si bien es también conocida popularmente con el nombre de glicerina. En la actualidad es frecuente denominar glicerina al crudo de extracción impuro e hidratado, y glicerol al compuesto químico puro.

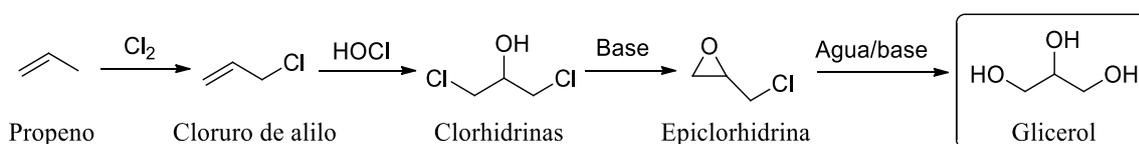
El glicerol se ha obtenido tradicionalmente mediante el método de *saponificación*, proceso fundamental utilizado para la fabricación de jabón (*saponis*) desde la Antigüedad, y que se basa en la rotura de grasas de origen animal con un hidróxido alcalino (sosa o potasa).



**Esquema 1.1. Proceso de saponificación para la obtención de jabón y glicerol.**

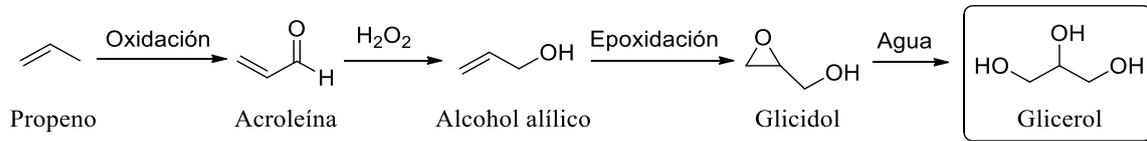
Además de en la industria jabonera, el glicerol tuvo una pronta obtención industrial gracias a la *fermentación de alcoholes*, especialmente etanol, descubierta por Louis Pasteur, así como la *de azúcares*, principalmente glucosa, a partir de la I Guerra Mundial. Sin embargo, a lo largo del siglo XX, el creciente consumo de glicerol para la producción de nitroglicerina obligó a la industria petroquímica a comenzar a sintetizarlo a partir de propeno de origen fósil mediante tres métodos:<sup>90</sup>

*Proceso Farben-Shell:* Antiguo método de síntesis de glicerol (1943) basado en la cloración de propeno a elevadas temperaturas generando cloruro de alilo, que a su vez es transformado en epiclorhidrina, la cual es finalmente hidrolizada en medio básico.



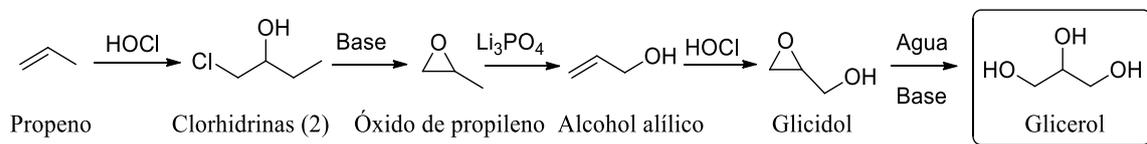
**Esquema 1.2. Proceso Farben-Shell de síntesis de glicerol.**

*Proceso Shell:* Mejora del proceso anterior a partir de propeno, realizando una oxidación en lugar de cloración, lo que genera acroleína que puede ser transformada en glicidol. La hidrólisis de dicho intermedio proporciona glicerol con un rendimiento de casi el 90%.



**Esquema 1.3. Proceso Shell mejorado de síntesis de glicerol.**

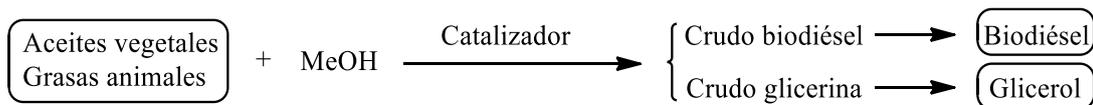
*Proceso de epoxidación:* Larga ruta sintética basada en una doble epoxidación: una inicial a óxido de propileno, seguida de una isomerización a alcohol alílico, y otra hasta glicidol, que a su vez es hidrolizado generando glicerol con un rendimiento del 80%.



**Esquema 1.4. Proceso de síntesis de glicerol por doble epoxidación de propeno.**

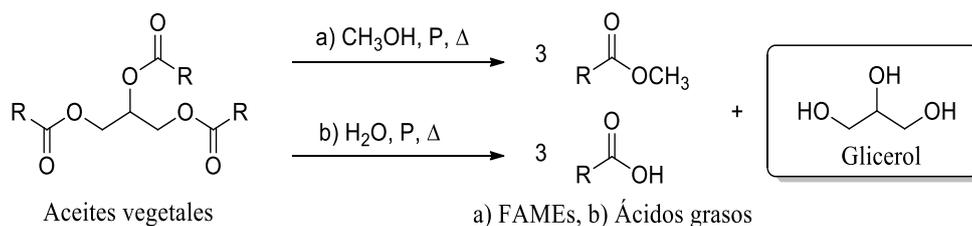
Los métodos anteriores han ido siendo progresivamente sustituidos, especialmente desde finales del siglo XX, por los **métodos de obtención de bioglicerol** a partir de fuentes renovables:

*Transesterificación:* La transesterificación con metanol de grasas y aceites de origen mayoritariamente vegetal para la producción de biodiésel es un importantísimo método que genera entre un 8 y un 15% en peso de glicerol sobre el total de productos, habiendo permitido el uso de catalizadores heterogéneos mejorar la eficacia del proceso y la pureza del glicerol obtenido.<sup>90-93</sup>



**Esquema 1.5. Esquema general de la producción de biodiésel y glicerol.**

*Hidrólisis a alta presión:* Método muy optimizado a escala industrial consistente en la hidrólisis de aceites en un reactor de proceso continuo bajo condiciones de alta presión (2-5 MPa) y temperatura (220-260 °C), y que se utiliza para la obtención industrial de ácidos grasos.<sup>90</sup>



**Esquema 1.6. Diferencias entre los métodos de a) transesterificación, b) hidrólisis.**

Un método alternativo con cierta implantación industrial es la *degradación enzimática de grasas y aceites*, que es llevada a cabo en reactores enzimáticos utilizando enzimas lipasas. Finalmente, mencionar que se ha obtenido bioglicerol mediante *hidrogenolisis de celulosas*, empleando para ello catalizadores basados en diferentes metales como Ni, Cr, Cu o Pd.<sup>94</sup>

En la actualidad, en torno al 80% del glicerol producido procede de fuentes renovables, siendo obtenidas más de dos terceras partes del total por transesterificación de aceites vegetales como un producto concomitante en la síntesis de biodiésel.<sup>92,95</sup> El enorme crecimiento en la producción de este biocombustible está generando ingentes stocks de glicerol que no encuentran salida en el mercado, lo que disminuye su valor económico e incrementa el interés en su valorización (Figura 1.13). De hecho se calcula que la producción mundial de glicerol pronto alcanzará tres millones de toneladas anuales, siendo Asia, Europa y Norteamérica los principales productores (44% / 35% / 12% del total en 2007) y consumidores (35% / 28% / 19%).<sup>92</sup>

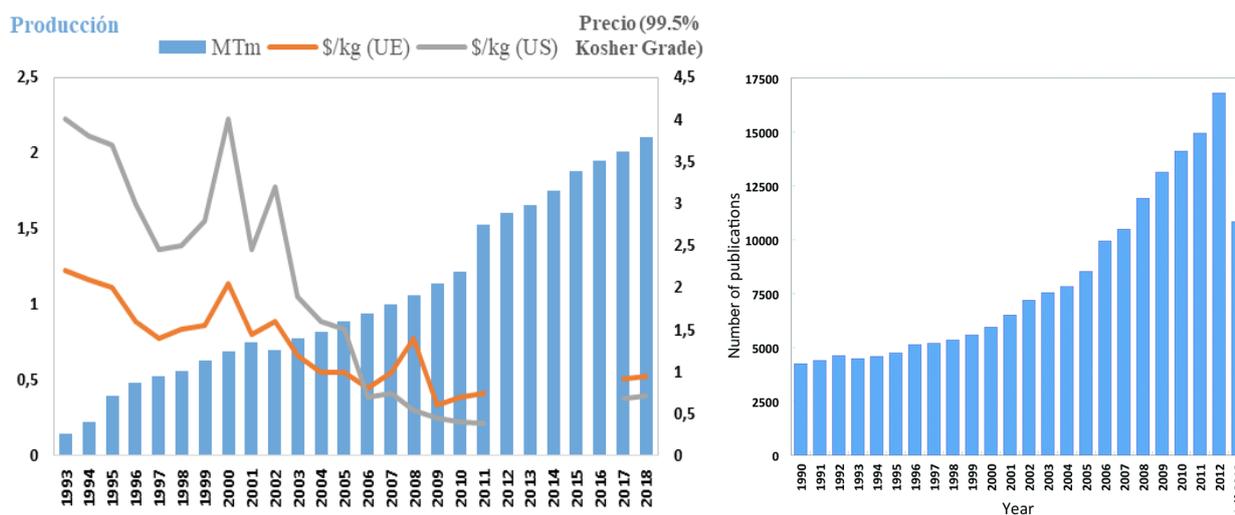


Figura 1.13. Evolución en la producción, precios y número de publicaciones científicas de glicerol.<sup>91-93</sup>

### 1.5.2.- Aplicaciones directas del glicerol.<sup>90</sup> Uso de glicerol como disolvente

El glicerol presenta más de 2000 aplicaciones directas en sectores muy diversos, con un consumo anual que se ha estimado en unos dos millones de toneladas en el año 2015.<sup>92,93</sup>

La industria alimentaria es una gran consumidora de glicerol (11%) debido a su inocuidad, fácil digestión y baja tendencia a la oxidación. El glicerol se considera un “estabilizante no nocivo” (código E-422), y por ello se usa como humectante en productos lácticos y cárnicos, agente espesante en salsas, potenciador del color y sabor en bebidas, edulcorante no azucarado o como retardante de la cristalización en la producción de helados, solamente por citar algunos ejemplos.

El glicerol ha mostrado buenos resultados en su empleo como medio de reacción desde los años 50, aunque no ha sido considerado como un disolvente sostenible hasta 2006.<sup>96</sup> Así, ha resultado ser útil en síntesis orgánicas no catalizadas y reacciones multicomponente, en reacciones de transferencia de hidrógeno, en procesos catalíticos como acoplamiento y metátesis, en la preparación de nuevos materiales, así como en procesos biocatalíticos, mejorando la actividad, selectividad y reciclado del catalizador, así como facilitando la separación de los productos.<sup>88,93,97</sup> Por ello, la industria química general lo ha empleado como disolvente, además de como precursor de compuestos químicos (32%), incluyendo poliéteres, poliuretanos, poliésteres y resinas.

La industria farmacéutica utiliza mucho glicerol (18% del total) como disolvente de principios activos, o debido a sus propiedades lubricantes y humectantes como un excipiente omnipresente en preparados tales como jarabes, expectorantes, elixires y supositorios, así como en preparados oftalmológicos, laxantes y pomadas. Por los mismos motivos es también muy empleado en formulaciones cosméticas (16%) como cremas, pastas dentífricas, jabones, lociones o maquillajes. La industria general (15%) aprovecha sus propiedades como lubricante en líquidos hidráulicos, como surfactante en pinturas y barnices de base acuosa, y es un aditivo en anticongelantes, cartuchos de tinta, etc. La industria tabacalera añade glicerol (6%) al tabaco para evitar su secado y mantener un sabor agradable, la industria textil lo utiliza para el suavizado de los tejidos (2%) y la peletera en el curtido y en la preservación de la piel y el cuero.

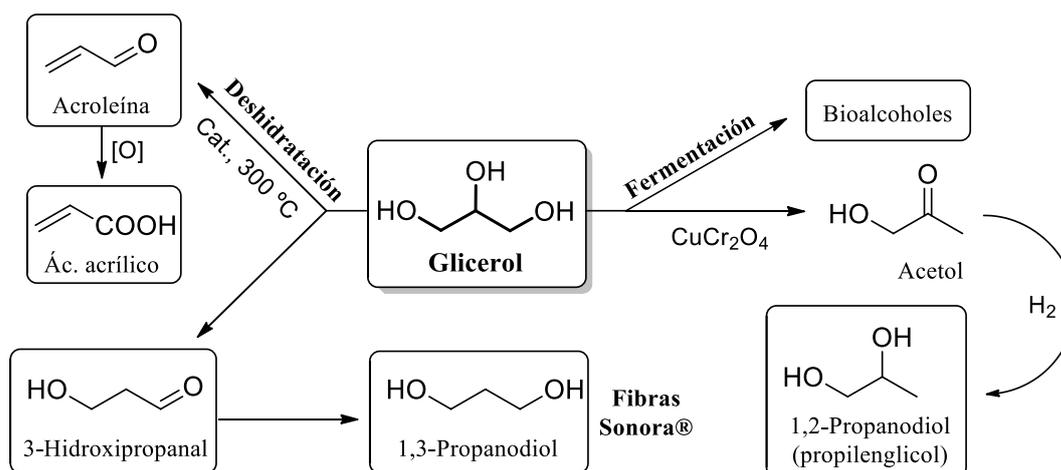
Por último, se ha estudiado la valorización energética del glicerol. Durante años, éste ha sido un residuo para la industria de los biocombustibles, lo que la llevó a proponerlo como posible combustible o aditivo en biocombustibles. Desventajas como su bajo poder calorífico, su elevada viscosidad, la necesidad de una etapa previa de secado y la formación de acroleína desaconsejaron esta posibilidad. Posteriormente se ha investigado su transformación en vectores energéticos como gas de síntesis o hidrógeno, mediante reformado en fase acuosa; en hidrocarburos gracias al proceso Fischer-Tropsch; en bioalcoholes por fermentación anaeróbica o en biocombustibles.<sup>98</sup>

La demanda actual de glicerol no es capaz de absorber íntegramente su producción a pesar de todas las aplicaciones directas que posee, y se prevé que esta situación va a empeorar dado el previsible aumento en su producción gracias a las buenas prestaciones del biodiésel.<sup>99</sup> Todo esto está incentivando la búsqueda de nuevas aplicaciones para él, así como el estudio de su transformación en derivados con mayor valor añadido: moléculas plataforma, disolventes y aditivos. Pese al pequeño tamaño que posee la molécula de glicerol, existen numerosos derivados posibles, pero no todos ellos van a presentar igual interés o aplicación.

### 1.5.3.- Importancia de los compuestos y moléculas plataforma derivados de glicerol

En el siglo XX el glicerol fue protegido por su “interés militar estratégico” ya que servía para fabricar el explosivo que creó una gran revolución bélica, pero también una útil herramienta en ingeniería civil para la construcción de túneles, canales y pasos de montaña: la dinamita. Esta fue de hecho la primera aplicación del glicerol desde que en 1866 Alfred Nobel estabilizara en tierra de diatomeas la **nitroglicerina** obtenida por nitración de la glicerina veinte años atrás.

Actualmente, importantes intermedios sintéticos se obtienen por hidrogenación desde glicerol, como el **1,2-propanodiol** (el fluido refrigerante propilenglicol),<sup>100</sup> o por deshidratación con catalizadores ácidos, como la acroleína, que sirve para la preparación del ácido acrílico,<sup>101</sup> o el 3-hidroxipropanal, que da lugar al **1,3-propanodiol**, componente de las fibras de poliéster de origen renovable Sonora®.<sup>90</sup> Asimismo, la fermentación enzimática de glicerol permite la obtención de **bioalcoholes** como metanol, etanol, butanol o isopropanol.



Esquema 1.7. Productos de la deshidratación, hidrogenolisis y fermentación de glicerol.

El glicerol también puede ser oxidado de forma selectiva generando toda una serie de derivados de interés.<sup>90,102</sup> La oxidación de los grupos hidroxilo primarios genera ácidos como por ejemplo el glicérico o el tartrónico, útiles intermedios en síntesis.<sup>99</sup> En cambio, la oxidación selectiva del hidroxilo secundario del glicerol conduce a la **dihidroxiacetona** (DHA).<sup>103</sup>

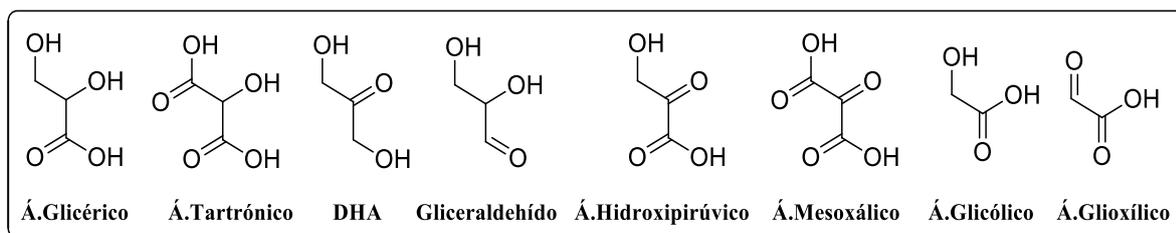
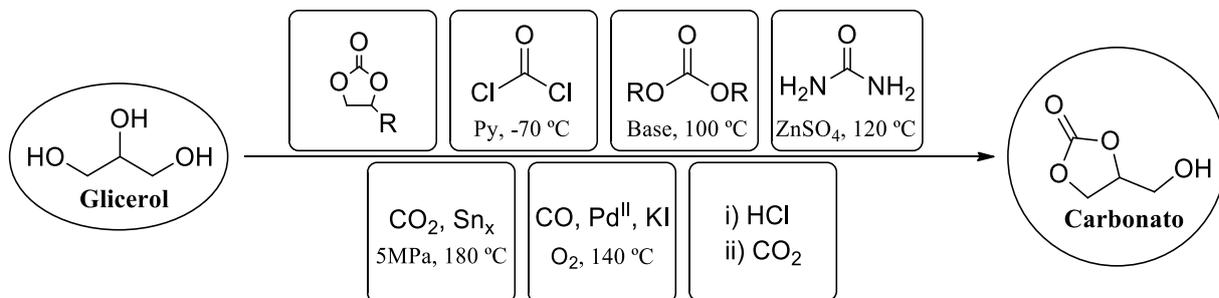


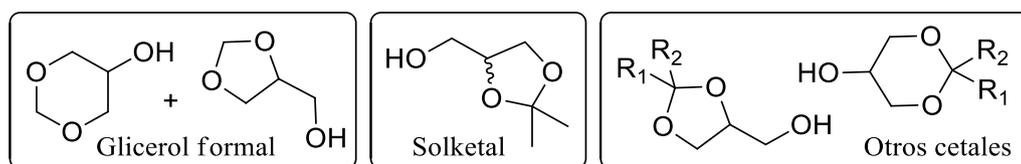
Figura 1.14. Principales moléculas obtenidas por oxidación selectiva de glicerol.

El **carbonato de glicerol** o 4-hidroximetil-2-oxo-1,3-dioxolano es un intermedio químico muy importante en la síntesis industrial de compuestos como glicidol, epiclorhidrina, poliuretanos, etc. Además se usa asiduamente en farmacia y cosmética al ser incoloro, inodoro y poco tóxico. En la literatura existen numerosas rutas sintéticas para obtener el carbonato a partir de glicerol con buen rendimiento,<sup>104</sup> mostrándose en el Esquema 1.8 los principales reactivos y condiciones.



**Esquema 1.8. Principales condiciones descritas para la síntesis de carbonato de glicerol (GC).**

Por otro lado la condensación de glicerol con diferentes aldehídos o cetonas en medio ácido permite obtener una gran cantidad de **acetales y cetales de glicerol**.<sup>105</sup> Entre ellos destacan por su uso comercial el glicerol formal, mezcla de 4-hidroximetil-1,3-dioxolano y 5-hidroxi-1,3-dioxano, y el solketal o 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano (Figura 1.15).<sup>93</sup> El solketal fue obtenido ya en 1895 por tratamiento de una mezcla de glicerol y acetona con HCl, si bien actualmente se usan ácidos como el p-toluensulfónico o se obtiene por transacetalización de 2,2-dimetoxipropano, o mediante condensación de glicidol y acetona en presencia de catalizadores de Fe o Ru.<sup>95</sup>

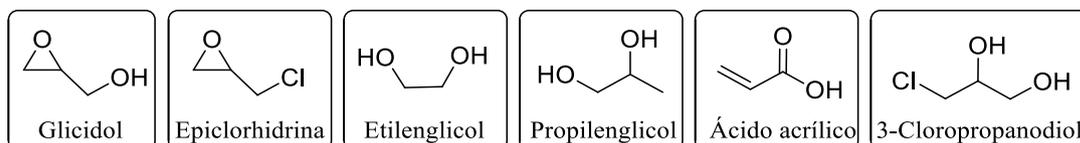


**Figura 1.15. Ejemplos de acetales y cetales de glicerol con interés comercial.**

La esterificación de glicerol con ácidos carboxílicos da lugar a una amplia variedad de **ésteres de glicerol**. En función del sustituyente se denominan [mono/di/tri]-acilglicéridos (con ácidos grasos), acetinas (acetatos), propioninas (propanoatos), butirinas (butanoatos), etc. La selectividad entre los diferentes productos obtenidos depende de la naturaleza del catalizador.<sup>89,93</sup>

Las reacciones de eterificación permiten generar un gran número de **éteres de glicerol**.<sup>95</sup> Estos compuestos presentan atractivas y variadas propiedades que dependen de su estructura: Una baja toxicidad, inercia química y térmica, versatilidad físico-química, carácter hidrotrópico, así como también propiedades biológicas de interés como inmunoestimulación,<sup>106</sup> actividad antimicrobiana,<sup>107</sup> antitumoral,<sup>108</sup> antialérgica,<sup>109</sup> antiinflamatoria o anestésica.<sup>110</sup>

Uno de los principales campos de interés para el aprovechamiento del glicerol surge de su importancia como precursor renovable de diferentes **moléculas plataforma**, como pueden ser el glicidol, la epiclorhidrina, el etilen- y el propilenglicol o el ácido acrílico, entre otras (Figura 1.16). Se denominan de esta forma porque constituyen una plataforma para la síntesis de otros productos químicos que no podrían obtenerse fácilmente a partir del precursor inicial.

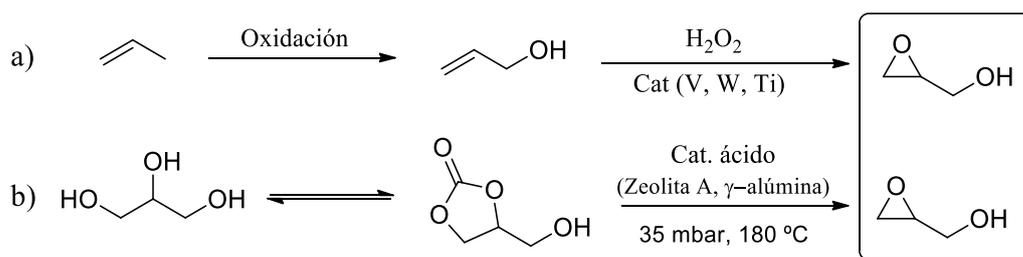


**Figura 1.16. Algunas moléculas plataforma derivadas de glicerol.**

La necesidad de emplear estas moléculas plataforma surge de la baja selectividad que se logra en las síntesis que parten directamente de glicerol, dada la similar reactividad de los tres grupos hidroxilo presentes en la molécula, lo que provoca la generación de residuos adicionales debido a los subproductos formados. El uso de las mencionadas moléculas plataforma permite por tanto controlar la selectividad mejorando la economía atómica del proceso, además de reducir la viscosidad, polaridad e higroscopicidad del glicerol, entre otras ventajas.

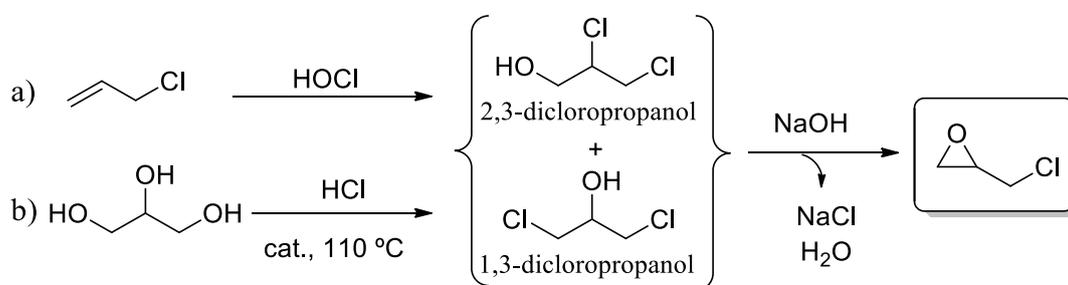
A continuación se muestra la síntesis de tres moléculas plataforma de enorme importancia industrial, y que por sus características han sido seleccionadas como moléculas de partida en la investigación presentada en este trabajo: el glicidol, la epiclorhidrina y el 3-cloropropan-1,2-diol.

El **2,3-epoxi-1-propanol** o **glicidol (Gli)** se ha producido tradicionalmente mediante la epoxidación del alcohol alílico procedente de fuentes fósiles, en presencia de peróxido de hidrógeno y catalizadores metálicos (V, W, Ti...) homogéneos o heterogéneos.<sup>95</sup> La alternativa sintética sostenible utiliza como material de partida bioglicerol, transformándolo en un primer paso en carbonato de glicerol, que posteriormente es descarboxilado en presencia de un catalizador ácido de tipo zeolita generando el glicidol con un 86% de rendimiento.<sup>111</sup> En este caso, la ruta sostenible todavía no es capaz de competir económicamente con la ruta no renovable. Mencionar que el glicidol es un compuesto considerado ligeramente tóxico y carcinogénico.<sup>112,113</sup>



**Esquema 1.9. Ruta a) no renovable (origen fósil) y b) renovable, para la síntesis de glicidol.**

El **1-cloro-2,3-epoxipropano** o **epiclorhidrina (ECH)** es la principal molécula plataforma industrial, produciéndose cerca de dos millones de toneladas anuales. Se obtenía de forma clásica a partir del cloruro de alilo preparado mediante la cloración de propeno de origen fósil, generando una mezcla de dicloropropanoles que finalmente se deshidrocloraba con sosa. Este procedimiento implicaba gran consumo energético, además de la formación de subproductos, por lo que en 2012 fue completamente sustituido por el proceso Solvay.<sup>114</sup> Este nuevo proceso (Esquema 1.10b) implica un primer paso de tratamiento del bioglicerol con cloruro de hidrógeno en un reactor en presencia de un catalizador ácido, y un segundo paso de deshidrocloración con una base inorgánica para generar la epiclorhidrina, que obtenida por este procedimiento, pasa a denominarse comercialmente Epicerol®. Señalar que la epiclorhidrina es un compuesto “CMR”, es decir, presenta ciertos niveles de citotoxicidad, mutagenicidad y reprotoxicidad.<sup>115</sup>



**Esquema 1.10. Ruta a) no renovable y b) proceso Solvay, para la síntesis de epiclorhidrina.**

El **3-cloro-1,2-propanodiol (Cl100)** es un cloropropanol proveniente de la hidrólisis ácida de biomasa vegetal, que se emplea enormemente en industria como molécula plataforma, pero también como disolvente en la preparación de tintes, de acetato de celulosa o dinamita.<sup>95</sup> A partir de fuentes fósiles, la industria petroquímica lo prepara por dihidroxilación del cloruro de alilo. En cambio puede ser preparado con buen rendimiento partiendo de materiales renovables, por ejemplo por tratamiento de glicerol con HCl, o bien por hidrólisis directa de epiclorhidrina.<sup>116,117</sup> Este intermedio debe ser sin embargo convenientemente manipulado debido a que puede presentar efecto carcinógeno, así como infertilidad masculina en ratas y neurotoxicidad leve.<sup>117,118</sup>

Mencionar para terminar que existen diversos fármacos que se preparan a escala industrial a partir de los enantiómeros puros de la epiclorhidrina o el 3-cloro-1,2-propanodiol, como pueden ser los fármacos bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, (R)-carnitina o (S)-ipfenol, entre muchos otros. Industrialmente este tipo de reactivos de partida enantioméricamente puros se obtienen principalmente mediante resolución cinética de la mezcla racémica comercial gracias a la utilización de microorganismos de los géneros *Pseudomonas* o *Rhodococcus sp.*<sup>98</sup>

#### 1.5.4.- Aplicaciones de los derivados de glicerol: aditivos y nuevos disolventes

Existen diversos campos de aplicación de los numerosos derivados de glicerol que se han mencionado anteriormente, especialmente como aditivos, surfactantes y disolventes:

*Aditivos en biocombustibles:* Derivados de glicerol como son mezclas de di- y triéteres sirven para mejorar las prestaciones de los biocombustibles.<sup>119</sup> Otros como el carbonato o los acetales de glicerol no mejoran la combustión, pero disminuyen la viscosidad de la mezcla.<sup>120</sup> La triacetina incluso es un aditivo que es añadido a combustibles sólidos para cohetes.

*Surfactantes, emulgentes y lubricantes:* Los acilgliceroles, las triacetinas, los poligliceroles o los monoéteres de glicerol de cadena media y larga presentan interesantes propiedades surfactantes, emulgentes y lubricantes.<sup>121</sup> Estos solvo-surfactantes aúnan las ventajas de disolventes y surfactantes en pinturas, recubrimientos, desengrasados, etc.<sup>122</sup>

*Fármacos:* Algunos éteres derivados de glicerol como la mefenesina o la metaxalona son relajantes musculares, mientras que la guaifenesina es un antiguo fármaco expectorante.<sup>123</sup>

*Polímeros:* El interés por el poliglicerol y otros polímeros derivados, muchos de ellos ya producidos industrialmente por oligomerización catalítica,<sup>95,124,125</sup> está creciendo debido a la posibilidad de reemplazar a los glicol éteres en sus aplicaciones como cosméticos, humectantes, emulgentes, lubricantes o edulcorantes. El glicidol es útil en la preparación de poligliceroles hiperramificados y resinas epoxi,<sup>89</sup> el carbonato en la síntesis de poliuretanos, y la epichlorhidrina en la preparación de resinas de intercambio iónico y resinas epoxi para recubrimientos y adhesivos.

*Disolventes neotéricos:* Esta es una de las posibilidades más interesantes e importantes que pueden presentar tanto el glicerol,<sup>88</sup> como sus numerosos derivados.<sup>93</sup> En la Figura 1.17 se recogen las principales familias de biodisolventes derivados de glicerol: Carbonatos, sulfatos, acetales, éteres, ésteres, cetonas, biciclos, así como nuevos DES y LIs. Se podría citar una lista interminable de aplicaciones de estos derivados como disolventes o medios de reacción: El carbonato de glicerol en formulaciones de fármacos, adhesivos, cosméticos y fertilizantes, y como alternativa al agua en biotransformaciones; el glicerol formal en inyectables, maquillajes, insecticidas y herbicidas, el solketal en preparaciones farmacéuticas y pinturas; los monoéteres de glicerol en formulaciones de tintas, fármacos, herbicidas o lubricantes, así como en desodorantes, champús, etc.; los diéteres y triéteres en síntesis orgánicas; entre los ésteres, los acilglicéridos como plastificantes y aditivos alimentarios, la triacetina en extracción de cafeína o síntesis de materiales, la tripropionina en extracción de compuestos orgánicos o la tributirina en síntesis de fármacos; la dihidroxiacetona en formulaciones de cremas solares, los biciclos en reacciones en condiciones suaves, etc.<sup>90,93,95,126</sup>



## 1.6.- Objetivos de la Tesis

---

El **objetivo fundamental** de la presente Tesis Doctoral es **el desarrollo de disolventes alternativos derivados de glicerol**, dentro del marco de la línea de investigación del grupo CHESO relativa a la transformación catalítica de materias primas renovables en productos de mayor valor añadido. Para ello, se ha escogido la familia de los **éteres de glicerol** debido a su accesibilidad, inercia química, baja toxicidad y fácil diseño de una gran variedad de estructuras y propiedades mediante la modificación del número y naturaleza de los sustituyentes que presenta. El diseño de un disolvente incluye la planificación de las características que debe poseer, la síntesis del mismo, la caracterización de sus propiedades y toxicidad, y finalmente, su aplicación en procesos de interés. De ahí que los **objetivos particulares** planteados para esta Tesis sean:

Diseño de la **síntesis de mono-, di- y triéteres de glicerol** diferentemente sustituidos desde una perspectiva de sostenibilidad y eficiencia mediante el uso de la catálisis y condiciones suaves de reacción, partiendo de moléculas plataforma de origen renovable, y optimización de los parámetros que afectan a la síntesis.

Preparación de **nuevos disolventes de tipo eutéctico** estables y útiles a partir de los éteres de glicerol previamente sintetizados, completando el estudio de su formación, rangos de estabilidad y características generales.

**Caracterización** y estudio de las principales **propiedades físico-químicas** relevantes como disolventes, tanto de los éteres de glicerol como de los DES.

**Aplicación de los disolventes sintetizados**, fundamentalmente en el diseño de sistemas catalíticos recuperables, así como en biocatálisis o en extracción.

A continuación, se presentarán y discutirán los resultados obtenidos para cada uno de los cuatro objetivos particulares planteados en un capítulo de Tesis diferente:

- ❖ **Capítulo II:** Síntesis de los éteres de glicerol.
- ❖ **Capítulo III:** Preparación de los DES y LTTMs.
- ❖ **Capítulo IV:** Propiedades y clasificación de los disolventes de glicerol.
- ❖ **Capítulo V:** Aplicaciones.

# *Sección de Resultados y Discusión*

*“La ciencia nunca resuelve un problema sin crear otros diez más.”*

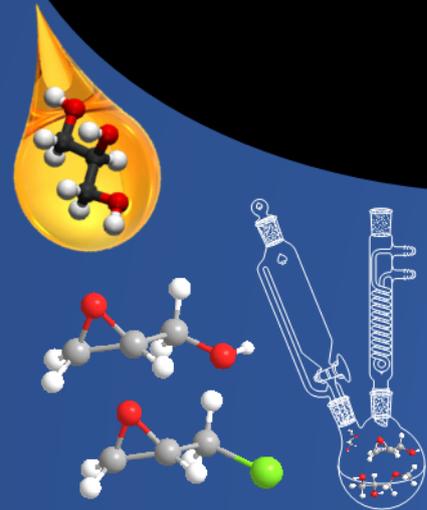
*G. B. Shaw*

*“Sin embargo, si el conocimiento puede crear problemas,  
no es con la ignorancia con lo que podremos resolverlos.”*

*I. Asimov*

## Capítulo II

# Síntesis de los Éteres de Glicerol



*“Química sin catálisis sería como una espada sin un mango,  
una luz sin brillo, una campana sin sonido.”*

*A. Mittasch*

*“¿Qué es importante y qué no lo es? Nunca se puede decir.*

*Hay que fijarse en los menores detalles.”*

*A. Christie*

## CAPÍTULO II: SÍNTESIS DE LOS ÉTERES DE GLICEROL

### 2.1.- Antecedentes del capítulo

Los éteres de glicerol, gliceril éteres o alquigliceroles presentan interesantes características como accesibilidad, inercia química, y especialmente variabilidad estructural. Esto los convertiría en buenos candidatos para el diseño a la carta de disolventes alternativos, proporcionando un amplio abanico de propiedades modificables en función de las características de los sustituyentes introducidos en el glicerol. Además, en el caso de los sustituyentes con más de cinco átomos de carbono, se introducen características anfífilas que los postularía como candidatos para la sustitución de solvo-surfactantes de origen fósil. Por todo lo anteriormente expuesto, se escogieron **los éteres de glicerol** como el eje central del presente trabajo de diseño de disolventes biobasados.

Los éteres de glicerol pueden clasificarse en  **$\alpha$ -monoésteres (R00)**,  **$\beta$ -monoésteres (0R0)**,  **$\alpha,\gamma$ -diésteres** (distinguiendo entre **diésteres simétricos, R0R**, y **no simétricos, R0R'**),  **$\alpha,\beta$ -diésteres (RR0)** y **triésteres de glicerol (RRR)**. En la siguiente figura se presentan los tipos de éteres descritos tanto en la literatura como en el presente trabajo, junto con el sistema de codificación de sus sustituyentes R, establecido con el fin de una mayor claridad en la exposición de los resultados.

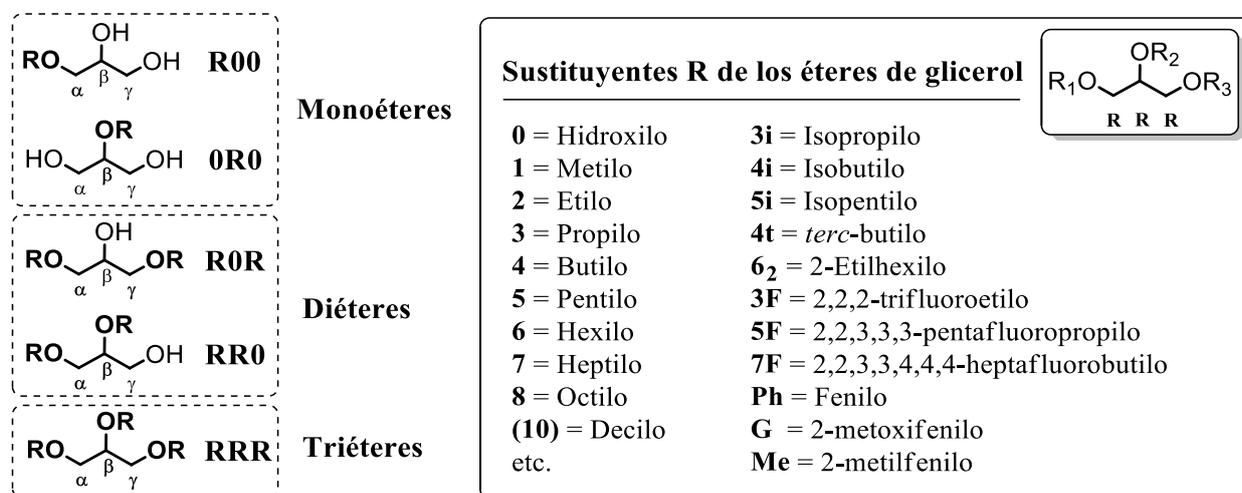


Fig. 2.1. Estructura de los diferentes tipos de éteres de glicerol y código empleado para denominarlos.

En general, existen numerosas estrategias sintéticas para la obtención de éteres. Sin embargo, las peculiares características del glicerol como material de partida hacen que muchas de estas vías no sean adecuadas. De hecho, son escasos los métodos selectivos publicados para la obtención de monoésteres, tal y como recogió Marc Lemaire en su *review* sobre síntesis de éteres de glicerol.<sup>95</sup> En el caso de los di- y triésteres el número de métodos sintéticos es todavía menor, pese a que ya han mostrado su utilidad en diversos campos, *e.g.* como aditivos para biodiésel.

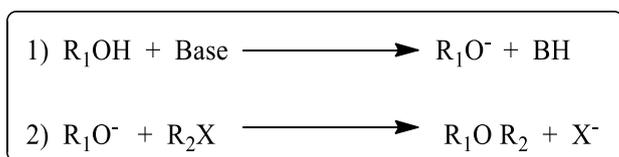
A lo largo del presente apartado se repasará el panorama sintético existente hasta la fecha.

### 2.1.1.- Síntesis de los gliceril éteres a partir de glicerol

Han sido numerosos los esfuerzos para lograr una síntesis directa partiendo de la molécula de glicerol. Sin embargo, pese a la cantidad de trabajos publicados desde mediados del siglo XX, los artículos en general siguen mostrando problemas a la hora de obtener de forma selectiva mono- di- y triéteres de glicerol. Esto se debe a que los tres grupos hidroxilo presentes en la molécula de glicerol poseen similar acidez ( $pK_a$ ) y reactividad. Por otro lado, la alta polaridad y carácter hidrófilo del glicerol dificultan la reacción con reactivos orgánicos hidrofóbicos, mientras que su elevada viscosidad provoca problemas de agitación y de transferencia de materia, lo que no favorece la implementación de muchas de estas metodologías a nivel industrial. A continuación se recogen las principales estrategias aplicadas para la síntesis de gliceril éteres a partir de glicerol.

#### 2.1.1.1.- Síntesis mediante sustitución nucleófila

Una de las principales estrategias utilizada para la preparación de éteres son las reacciones de sustitución nucleófila que suelen llevarse a cabo en condiciones de Williamson.<sup>132</sup> Esta reacción bimolecular de tipo  $S_N2$  se produce entre un alcóxido, formado habitualmente por desprotonación de un alcohol con cantidades estequiométricas de una base, y un halogenuro de alquilo. Pese a que se trata de un proceso con limitada economía atómica, este método, que puede usar como disolvente el propio alcohol o disolventes polares apróticos, suele ser muy efectivo y rápido.



**Esquema 2.1. Esquema general de una reacción  $S_N2$  para la formación de éteres.**

La primera eterificación directa de glicerol por  $S_N2$  fue descrita por Verkade y col. en el año 1956.<sup>95</sup> Para ello, se utilizó yodooctadecano como agente alquilante y sodio como base para generar el alcóxido del glicerol, obteniendo el monoéter (**18**)**00** con un rendimiento aislado de apenas el 30%, debido a los graves problemas de selectividad mencionados anteriormente. Un caso particular en el que el proceso transcurre con gran selectividad es la bencilación de glicerol, que ha sido llevada a cabo en ausencia de base y disolvente por Sirkecioglu *et al.*<sup>133</sup> En este estudio se observa cómo se puede jugar con el exceso de reactivo alquilante para introducir un mayor o menor número de grupos éter (Tabla 2.1, ref. 133). En el caso del trabajo presentado por Chang *et al.*, se ha descrito la preparación de una mezcla de los éteres **101**, **110** y **111**, útil como aditivo para combustibles, empleando sulfato de dimetilo como agente metilante y sosa como base.<sup>134</sup>

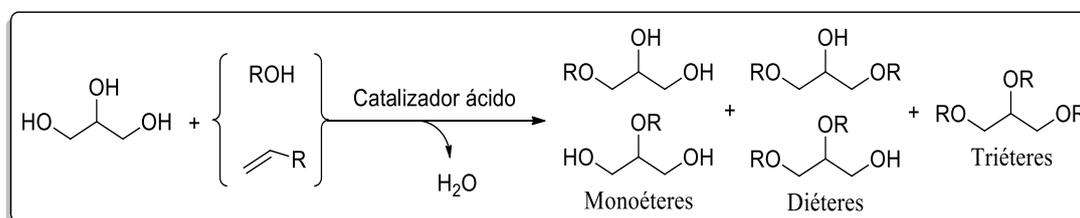
Pese a la muy baja selectividad que en general se logra realizando la sustitución nucleófila directamente sobre el glicerol,<sup>135</sup> lo que incrementa la generación de residuos (empeorando el factor E del método), y teniendo en cuenta la toxicidad así como la peligrosidad de los reactivos empleados ( $\text{Me}_2\text{SO}_4$  / Na), esta metodología puede ser útil en la síntesis por pasos de triéteres de glicerol, en las que se busca la alquilación de todos los grupos hidroxilo.<sup>136</sup> Otros intentos para la preparación de triéteres con buenos rendimientos hacen uso de la catálisis de transferencia de fase, utilizando con dicho fin hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (TBAHS).<sup>136,137</sup>

**Tabla 2.1. Síntesis de éteres de glicerol mediante sustitución nucleófila directa sobre glicerol.**

Éter	Reactivos	Catalizador	Disolvente	Condiciones	Rdtos.	Ref.
(18)00	Yodooctadecano, Na	--	--	Reflujo, 18 h	30%	95
200	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ , Na	--	Etanol/DMSO	78 °C, 2 h	35/40%	95
Bn00	BnCl (1 eq.)	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	--	66 °C, 4 h	70%	133
Bn0Bn	BnCl (3 eq.)	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	--	66 °C, 4 h	74%	133
100	$\text{Me}_2\text{SO}_4$ , NaOH	--	Agua	120 °C, 1 h	59%	135
101	$\text{Me}_2\text{SO}_4$ , NaOH	--	Agua	70 °C, 6 h	50%	134
111	$\text{Me}_2\text{SO}_4$ , KOH	TBAHS	--	25 °C, 24 h	78%	136
11R	$\text{Me}_2\text{SO}_4$ , KOH	TBAHS	--	25 °C, 24 h	72-93%	137

### 2.1.1.2.- Síntesis mediante eterificación con alcoholes en condiciones ácidas

Durante la última década se han publicado numerosos trabajos relativos a la reacción de glicerol con alcoholes (apartado 2.1.1.2) y alquenos (2.1.1.3) en medio ácido para la síntesis de éteres útiles como aditivos para combustibles (Esquema 2.2).<sup>93</sup> Este método de eterificación directa de glicerol con alcoholes o alquenos presenta una buena economía atómica, y por lo tanto, a priori, se trata de un método favorable desde el punto de vista de la química sostenible.



**Esquema 2.2. Síntesis de éteres de glicerol por eterificación de glicerol en medio ácido.**

La catálisis ácida homogénea ha sido poco empleada en la eterificación de glicerol con alcoholes. Un primer trabajo de Jérôme y colaboradores utilizó como alcohol 1-dodecanol, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) como catalizador de transferencia de fase y diferentes ácidos de Brønsted.<sup>138</sup> En este caso el catalizador actúa generando HBr que bromo el dodecanol.

A continuación, el bromododecano generado reacciona con glicerol dando lugar a una mezcla de productos que va a ser característica del uso de la catálisis ácida: un conjunto de éteres de glicerol regioisómeros (Esquema 2.2), el dialquíleter  $R_2O$  formado por eterificación del alcohol consigo mismo y diversos oligómeros (diglicerol y alquildigliceroles). Posteriormente, el mismo grupo ha probado ácidos de Lewis en la eterificación de glicerol con alcoholes de cadena media [C4-6].<sup>139</sup> Tras probar los cloruros de Fe, Al, Bi y Cr, así como los triflatos de Fe, Nd, Sc, In, Gd, Al y Bi, concluyeron que los mejores resultados se obtenían usando  $Bi(OTf)_3$  como catalizador.

Por el contrario, la catálisis ácida heterogénea ha sido ampliamente estudiada en este proceso.<sup>140</sup> Los primeros trabajos fueron realizados por el grupo de Mravec, eterificando glicerol con *terc*-butanol utilizando como catalizadores resinas ácidas y zeolitas.<sup>141</sup> Sin embargo, como se observa en la Tabla 2.2, la selectividad hacia los distintos tipos de éteres es muy baja ya que cualquiera de los tres hidroxilos del glicerol puede atacar al reactivo carbocatión formado por la deshidratación del alcohol en medio ácido. Trabajos posteriores en el campo de aditivos para combustibles también han estudiado la síntesis de *terc*-butil éteres, destacando el uso de resinas ácidas como la Amberlita-15,<sup>142</sup> zeolitas especialmente de tipo  $\beta$ ,<sup>143</sup> resinas y zeolitas combinadas en reactores de flujo,<sup>144</sup> carbones sulfonados,<sup>145</sup> así como heteropoliácidos, con los que la conversión de glicerol cae al 30% pero se logran selectividades del 90% hacia el monoéter.

**Tabla 2.2. Síntesis de éteres de glicerol mediante eterificación de glicerol con alcoholes.**

Éter	Reactivo	Catalizador	Condiciones	Rdtos.	Ref.
(12)00	1-Dodecanol	CTAB, Ác. Brønsted	130 °C, 24 h	22-38%	138
[400 + 040]	Butanol	Ácidos de Lewis	150 °C, 24 h	4-70%	139
[500 + 050]	Pentanol	Ácidos de Lewis	150 °C, 24 h	0-50%	139
[600 + 060]	Hexanol	Ácidos de Lewis	150 °C, 24 h	0-32%	139
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	<i>Terc</i> -butanol	Amberlita-35	60 °C, 8 h	8 / 59 / 30%	141
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	<i>Terc</i> -butanol	Amberlita-15	70 °C, 24 h	54 / 41 / 1%	142
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	<i>Terc</i> -butanol	Zeolita Nanobeta	90 °C, 24 h	0 / 43 / 51%	143
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	<i>Terc</i> -butanol	Carbón SCC-S	70 °C, 24 h	60 / 1 / 19%	145
Mezcla <sup>a</sup> (R 2)	Etanol	Amberlita-15	180 °C, 4 h	78 / 5 / 7%	119
Mezcla <sup>a</sup> (R 2)	Etanol	Amberlita-35	160 °C, 6 h	47 / 5 / 1%	146
Mezcla <sup>a</sup> (R 2)	Etanol	$H_3PO_4W_{12}/SiO_2$	160 °C, 20 h	60 / 27 / 9%	147
Mezcla <sup>a</sup> (R 4)	Butanol	Amberlita-15	160 °C, 6 h	70 / 1 / 0%	148
Mezcla <sup>a</sup> (R 5)	Pentanol	Amberlita-70	130 °C, 96 h	16 / 4 / 0%	149
Mezcla <sup>a</sup> (R 8)	Octanol	Amberlita-70	130 °C, 24 h	2 / 2 / 0%	149

<sup>a</sup> Se obtiene una mezcla de monoéteres [R00+0R0] / diéteres [R0R+RR0] / y triéteres de glicerol [RRR].

El uso de catalizadores ácidos heterogéneos se ha extendido también a la reacción de glicerol con otros alcoholes. Así, en las reacciones con etanol, Pinto y Pariente describen el uso de catalizadores ácidos sólidos como resinas de tipo Amberlita® para preparar éteres para aditivar biodiésel.<sup>119,146</sup> Catalizadores soportados en sílice, como el ácido tungstofosfórico preparado por Yuan,<sup>147</sup> o las zeolitas descritas por Henriques *et al.* han mostrado también buenos resultados.<sup>150</sup> En el caso de las reacciones con butanol, la resina Amberlita-15 ha sido usada de nuevo con excelente selectividad hacia los monoéteres, en este caso utilizando una membrana selectiva para retirar el agua formada durante el proceso.<sup>148</sup> Finalmente, Jérôme y col. han desarrollado una nueva Amberlita, la A-70, que ha dado excelentes conversiones pero baja selectividad en la eterificación con alcoholes de cadena larga como pentanol, hexanol, octanol o 1-dodecanol.<sup>149</sup> Concluyendo, la catálisis ácida es una herramienta interesante en la eterificación de glicerol con alcoholes, pero genera mezclas de todos los regioisómeros, y a pesar de prescindir del disolvente y utilizar catalizadores recuperables, requiere severas condiciones de reacción durante tiempos largos.

### 2.1.1.3.- Síntesis mediante eterificación por adición de alquenos

De forma paralela se ha desarrollado la eterificación de glicerol con alquenos, destacando la adición de isobuteno para la preparación de *terc*-butiléteres para el sector de los combustibles.<sup>151</sup> Para ello se han empleado especialmente catalizadores heterogéneos tales como resinas ácidas,<sup>152,153</sup> zeolitas,<sup>153</sup> zeolitas dopadas con metales,<sup>154</sup> zeolitas o sílices sulfonadas,<sup>155–157</sup> carbones sulfonados,<sup>158</sup> LIs,<sup>159</sup> o aerogeles sulfonados.<sup>160</sup> En general, los autores buscan obtener una mezcla de di- y triéteres que se denomina h-GTBE.<sup>152–158</sup> En la Tabla 2.3 se recogen los resultados descritos, observando que la selectividad mono/di/triéteres depende de la naturaleza y tamaño de poro del catalizador usado así como del disolvente, temperatura y tiempo de reacción.<sup>161</sup>

**Tabla 2.3. Síntesis de éteres de glicerol mediante eterificación de glicerol con alquenos.**

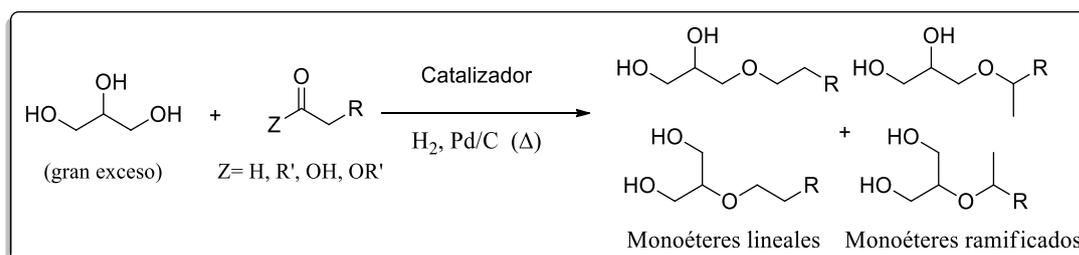
Productos	Reactivo	Catalizador	Disolv.	Condiciones	Rdtos.	Ref.
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	Isobuteno	Amberlita-15	4t00	60 °C, 20 h	28 /67 / 7%	152
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	Isobuteno	Amberlita-35	Dioxano	60 °C, 8 h	11 /65 /24%	153
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	Isobuteno	Zeolita β / Nd	--	70 °C, 2 h	24 /61 / 8%	154
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	Isobuteno	Zeolita β MwS	--	75 °C, 4 h	17 /68 /15%	155
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	Isobuteno	Zeolita S-Z(1.8)	--	MW, 24 h	16 /56 /28%	156
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	Isobuteno	Pr-SBA-15	--	75 °C, 4 h	8 /50 /32%	157
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	Isobuteno	Carbón sulfonado	--	70 °C, 2 h	0 /46 /46%	158
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	Isobuteno	[sbim]OTf	LI	20 bar, 8 h	38 /53 / 9%	159
Mezcla <sup>a</sup> (R 4t)	Isobuteno	Aerogel SMw	--	75 °C, 24 h	56 /16 / 0%	160
Mezcla <sup>a</sup> (R 8)	1-octeno	Zeolita β	--	140 °C, 10 h	15 / 3 / 0%	162

<sup>a</sup> Se obtiene una mezcla de monoéteres [R00+0R0] / diéteres [R0R+RR0] / y triéteres de glicerol [RRR].

Señalar que en general, los catalizadores heterogéneos descritos pueden ser reutilizados durante varios ciclos de reacción, como es el caso del carbón sulfonado desarrollado por Yang y col. a partir de la cáscara del cacahuete,<sup>158</sup> que fue utilizado cinco veces sin pérdida de actividad. Otros alquenos distintos del isobuteno han sido probados en la eterificación de glicerol, *e.g.* olefinas de cadena larga usando ácido trifílico, Amberlita-70 o zeolitas como la H- $\beta$ , que conduce mayoritariamente al isómero ramificado.<sup>162</sup> Finalmente, Gu *et al.* han empleado ácidos sulfónicos soportados en sílice para la eterificación con alquenos cíclicos como norborneno, logrando un 89% de rendimiento de monoéteres.<sup>163</sup> Destacar que la eterificación de glicerol con alquenos presenta una economía atómica del 100%, pero solo es útil en el caso de desear mezclas de éteres de glicerol.

### 2.1.1.4.- Síntesis mediante *O*-alquilación reductora

Este procedimiento implica la reacción de un alcohol, en este caso glicerol, con un compuesto carbonílico para la síntesis de diferentes mezclas de monoéteres de glicerol. Para ello se requiere la presencia de un agente reductor ( $H_2$ ), así como un catalizador heterogéneo, habiéndose probado como agentes alquilantes aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y ésteres.



**Esquema 2.3. Síntesis de éteres de glicerol por *O*-alquilación reductora de glicerol.**

Inicialmente, en la *O*-alquilación de glicerol con aldehídos y cetonas se describieron condiciones muy severas en cuanto a temperatura y presión de hidrógeno. Tulchinsky *et al.* obtuvieron elevados rendimientos de una mezcla de monoéteres utilizando aldehídos C4-7 con un enorme exceso de glicerol.<sup>164</sup> Posteriormente, Lemaire *et al.* añadieron un ácido de Brønsted como cocatalizador, canfosulfónico (ACS), obteniendo mezclas de monoéteres lineal/ramificado, difícilmente separables, pero con buenos rendimientos.<sup>165</sup> Se han propuesto varios mecanismos para esta reacción, en los que tras la condensación del glicerol con el aldehído formando un hemiacetal, éste cicla generando cetales o acetales cíclicos que por hidrogenólisis dan lugar al monoéter. De ahí que se haya intentado controlar la selectividad del proceso a través del aislamiento selectivo del (a)cetal de 5 ó 6 miembros antes de realizar la reducción. Dicha reducción se ha llevado a cabo con  $H_2$  mediante el uso de catalizadores de Pd,<sup>166</sup> así como con hidrosiloxanos, como 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (TMDS), en combinación con Pd/C-ACS.<sup>167</sup>

La *O*-alquilación de glicerol con aldehídos y reducción con H<sub>2</sub> sobre Pd/C es el método que ha permitido recientemente a Aubry la preparación de **400** y **500** con buenos rendimientos.<sup>168</sup> En cambio, más disponibles que los aldehídos y cetonas son los ácidos y ésteres, que pueden ser obtenidos a partir de aceites. Lemaire y col. presentaron en 2012 el uso de un enorme abanico de ácidos carboxílicos para la *O*-alquilación de glicerol, utilizando como catalizador recuperable Pd/C-Amberlita-35.<sup>169</sup> Pese a obtener mezclas de monoésteres, en todos los casos se obtiene como producto mayoritario el monoéter **R00** (el mostrado en la Tabla 2.4), si bien la selectividad hacia este producto disminuye al alargar la longitud de la cadena del ácido. En el caso de emplear ésteres para la *O*-alquilación reductora de glicerol, los mismos autores probaron diversos ésteres metílicos (C5-C18), observando las mismas tendencias pero con rendimientos ligeramente inferiores.<sup>170</sup>

**Tabla 2.4. Síntesis de éteres de glicerol mediante *O*-alquilación reductora de glicerol.**

Éter <sup>a</sup>	Reactivo	Catalizador	Reductor	Condiciones	Rdto. <sup>a</sup>	Ref.
<b>500</b>	Valeraldehído	Pd/C (10%)	H <sub>2</sub> (69 bar)	200 °C, 8 h	73%	164
<b>3i00</b>	Acetona	Pd/C + ACS	TMDS	60 °C, 24 h	78%	167
<b>400</b>	Butanal	Pd/C + ACS	H <sub>2</sub> (10 bar)	140 °C, 24 h	78%	168
<b>400</b>	Ác. butanoico	Pd/C + A-35	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h	68%	169
<b>500</b>	Ác. pentanoico	Pd/C + A-35	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h	73%	169
<b>5i00</b>	Ác. isopentanoico	Pd/C + A-35	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h	72%	169
<b>600</b>	Ác. hexanoico	Pd/C + A-35	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h	72%	169
<b>6200</b>	Ác. <sup>2-Et</sup> hexanoico	Pd/C + A-35	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h	47%	169
<b>800</b>	Ác. octanoico	Pd/C + A-35	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h	57%	169
<b>(18)00</b>	Ác. octadecanoico	Pd/C + A-35	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h	29%	169
<b>500</b>	Valerato de metilo	Pd/C + ACS	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h	71%	170
<b>800</b>	Octanoato de Me	Pd/C + ACS	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h	53%	170
<b>(18)00</b>	Octadecanoato Me	Pd/C + ACS	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h	26%	170

<sup>a</sup> En todos los casos se obtienen mezclas de monoésteres, indicándose el rendimiento del mayoritario (**R00**).

### 2.1.1.5.- Síntesis mediante estrategias de reducción

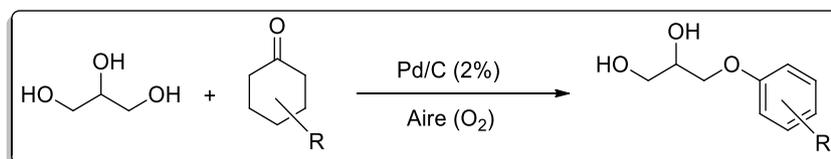
Posteriormente Sutter *et al.* han desarrollado un nuevo método en dos pasos que permite la preparación de monoésteres **R00** de cadena larga a partir de ésteres metílicos de ácidos grasos o incluso de triglicéridos.<sup>170</sup> En primer lugar, se realiza la transesterificación con glicerol utilizando un óxido metálico, como BaO sobre alúmina, obteniendo el monoacilglicerol. A continuación se lleva a cabo la hidrogenación de dicho acilglicerol en condiciones severas (50 bar de H<sub>2</sub> y 120 °C durante 16 h) utilizando el sistema catalítico Pd/C-Amberlita-35 y glicerol como disolvente. Recientemente, Biermann y Metzger han documentado la reducción directa de aceite rico en trioleína al triéter correspondiente usando TMDS como reductor y GaBr<sub>3</sub> como catalizador.<sup>171,172</sup>

**Tabla 2.5. Síntesis de éteres de glicerol mediante estrategias de reducción.**

Éter	Reactivos	Catalizador	Reductor	Condiciones	Rdto.	Ref.
(18)00	Octadecanoato de metilo	i) BaO/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	--	120 °C, 36 h	51%	170
		ii) Pd/C-A-35	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h		
(18)00	Trioleína	i) BaO/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	--	200 °C, 36 h	34%	170
		ii) Pd/C-A-35	H <sub>2</sub> (50 bar)	120 °C, 16 h		
(18)(18)(18)	Trioleína	GaBr <sub>3</sub>	TMDS	n.d.	80%	172

### 2.1.1.6.- Síntesis mediante alquilación deshidrogenativa con cetonas cíclicas

Este método desarrollado por el grupo de Lemaire, constituye una novedosa variante de la *O*-alquilación reductora de glicerol, siendo muy útil para la síntesis de arilmonoéteres de glicerol, compuestos que están siendo muy estudiados debido a sus propiedades hidrotópicas.


**Esquema 2.4. Síntesis de monoariléteres de glicerol por alquilación deshidrogenativa.**

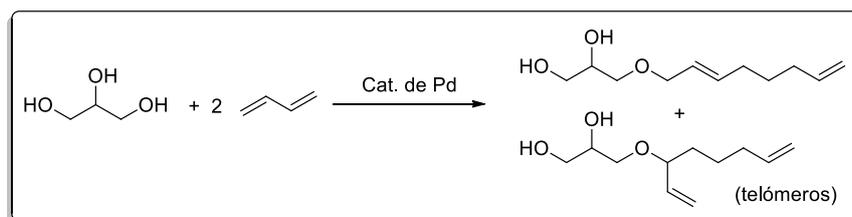
La alquilación deshidrogenativa se realiza con cetonas cíclicas como la ciclohexanona, utilizando como catalizador Pd/C en condiciones oxidantes y en ausencia de disolvente.<sup>173</sup> En este caso la cetona previamente activada por el catalizador formaría un spirocetal con el glicerol, el cual se transformaría en un enoléter que sería deshidrogenado sobre la superficie del Pd.

**Tabla 2.6. Síntesis de éteres de glicerol mediante alquilación deshidrogenativa de glicerol.**

Éter	Reactivos	Catalizador	Oxidante	Condiciones	Rdto.	Ref.
Ph00	Ciclohexanona	Pd/C	Aire	130 °C, 60 h	67%	173
1-Nf00	$\alpha$ -Tetralona	Pd/C	Aire	130 °C, 60 h	69%	173
2-Nf00	$\beta$ -Tetralona	Pd/C	Aire	130 °C, 60 h	48%	173

### 2.1.1.7.- Síntesis mediante *O*-telomerización

La reacción entre un 1,3-dieno y un nucleófilo prótico, en este caso el glicerol, en presencia de un catalizador de Pd, puede ser una aproximación sintética útil para la obtención de monoéteres de glicerol con cadenas insaturadas, pudiendo ser estos dobles enlaces posteriormente funcionalizados o hidrogenados. Sin embargo, y pese a una economía atómica del 100%, en este proceso se obtienen siempre mezclas de regioisómeros, como se observa en el esquema 2.5.



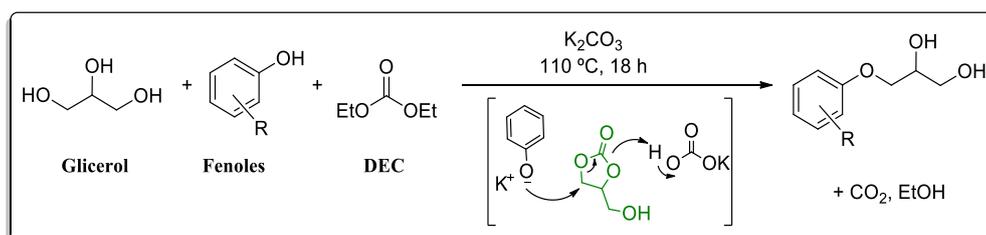
Esquema 2.5. Síntesis de monoéteres de glicerol mediante *O*-telomerización.

Otro inconveniente es la escasa miscibilidad del glicerol con los dienos, para lo que se ha propuesto el uso de sistemas bifásicos basados en catalizadores hidrosolubles o bien heterogéneos. Del primer tipo destacan los trabajos de Behr y Rothenberg con complejos de Pd(acac)<sub>2</sub> con trifenilfosfinas o carbenos. Usando butadieno o isopreno en condiciones medias (80-100 °C, 10-20 bar, 4-24 h) han obtenido mezclas de monoéteres con rendimientos entre el 55 y el 70%.<sup>174,175</sup> Del segundo tipo, citar el uso de Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en scCO<sub>2</sub> logrando una selectividad muy alta.<sup>176</sup>

#### 2.1.1.8.- Estrategias de protección-desprotección a través de carbonato de glicerol (GC)

Una alternativa sintética para la obtención selectiva de éteres implica la protección selectiva de los grupos hidroxilo del glicerol para así controlar la selectividad. Esto obliga a añadir una etapa de protección previa, no demasiado problemática al disponerse de derivados protegidos comerciales, así como una posterior de desprotección. Estas dos etapas adicionales son directamente desaconsejadas por el Principio 8 de la Química Sostenible debido a la generación de residuos adicionales que disminuyen la economía atómica y la eficiencia energética del proceso.

El carbonato de glicerol es uno de los intermedios sintéticos más versátiles y disponibles, siendo obtenido industrialmente a través de multitud de rutas sintéticas (Esquema 1.8).<sup>104</sup> Sin embargo, la eterificación directa del carbonato con un alcohol no es viable debido a la competencia con la reacción de transcarbonatación. Por ello Rousseau *et al.* propusieron la activación del hidroxilo del carbonato mediante la formación del tosilato.<sup>177</sup> Una alternativa consiste en generar el carbonato de glicerol en el propio medio de reacción a partir de glicerol y dietilcarbonato (DEC), método *one-pot* desarrollado por Truscello para preparar con altos rendimientos arilmonoéteres con interés farmacológico (Esquema 2.6).<sup>123</sup> Una estrategia similar ha sido propuesta para la síntesis de **Ph00** haciendo reaccionar ECH con CO<sub>2</sub> usando un LI como medio de reacción.<sup>95</sup>



Esquema 2.6. Ejemplo de síntesis *one-pot* de un monoéter Ar00 a través del carbonato de glicerol.

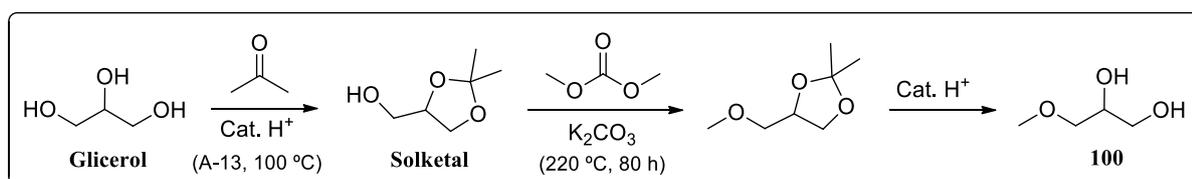
En cuanto a la reacción de carbonato de glicerol con alcoholes alifáticos, cabe mencionar que únicamente una patente de 2013 recoge resultados relevantes al respecto. En ella se describe el uso de un catalizador ácido heterogéneo para la formación directa de los monoéteres de glicerol **R00** a partir de carbonato de glicerol utilizando varios alcoholes de cadena corta (C5-10).<sup>178</sup>

**Tabla 2.7. Síntesis de éteres de glicerol a través del carbonato de glicerol.**

Éter	Reactivos	Catalizador	Condiciones	Rdtos.	Ref.
<b>Ar00</b>	GC, i) TsCl ii) ArOH	DMAP (i)	DMF, 23 h	65%	177
<b>Ph00</b>	Gly, PhOH, DEC	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110 °C, 18 h	82%	123
<b>G00</b>	Gly, <sup>2</sup> -MeO <sup>Ph</sup> OH, DEC	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110 °C, 8 h	78%	123
<b>Me00</b>	Gly, <sup>2</sup> -Me <sup>Ph</sup> OH, DEC	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110 °C, 28 h	78%	123
<b>Ph00</b>	ECH, i) CO <sub>2</sub> ii) PhOH	NaOH aq (ii)	100 °C, 1 h	89%	95
<b>500</b>	GC, pentanol	Amberlita-35	140 °C, 1 h	49%	178

### 2.1.1.9.- Estrategias de protección-desprotección a través de cetales y acetales

La protección de glicerol con acetona formando un cetal de cinco miembros da lugar a la molécula de solketal (SK). Además de actuar como un medio de reacción que facilita la disolución de los reactivos orgánicos con respecto al glicerol, el solketal posee un hidroxilo primario que puede ser eterificado de forma selectiva generando el  $\alpha$ -monoéter protegido. Pese a ello, no existen demasiados trabajos que utilicen este intermedio para la obtención de éteres de glicerol. A partir de solketal se ha descrito la síntesis de 1-alkuiliaciléteres de glicerol y monoéteres bromados o perfluorados con bajos rendimientos.<sup>179</sup> Sin embargo, si se activa el halogenuro de alquilo mediante la formación del tosilato se obtienen mejores resultados. Así, en la síntesis llevada a cabo por Baumann y Mangold se forma el alcóxido de solketal con K sobre benceno, haciéndolo reaccionar con mesilato de alquilo.<sup>180</sup> El procedimiento ha sido revisado introduciendo el uso de una disolución acuosa de KOH y TBAB para la formación de dicho alcóxido.<sup>122</sup> Un ejemplo de síntesis sostenible de un monoéter a partir de solketal es el descrito por Selva *et al.*,<sup>181</sup> utilizando carbonato de potasio como catalizador básico y carbonato de dimetilo como alquilante (DMC). Esto permite la eliminación de las bases fuertes y los peligrosos disolventes y agentes alquilantes usados previamente, aunque pasan a necesitarse altas temperaturas y grandes excesos de DMC.



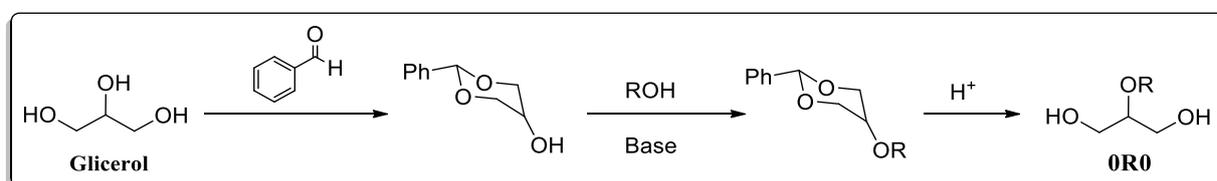
**Esquema 2.7. Ejemplo de síntesis de un  $\alpha$ -monoéter de glicerol (100) a través de solketal.**

La etapa final de desprotección se realiza por hidrólisis en medio ácido, con HCl a temperatura ambiente o reflujo de metanol, aunque hay ejemplos en los que se describe el uso de una mezcla de ácido trifluoroacético y trietilborato en TFE. Trabajos recientes han propuesto la eterificación simultánea a la formación del cetal,<sup>182</sup> o la reducción del solketal sobre Pd.<sup>183</sup>

**Tabla 2.8. Síntesis de éteres de glicerol a través de solketal.**

Éter	Reactivos	Catalizador	Condiciones	Desprotección	Rdtos.	Ref.
<b>R00</b>	Dodeceno	NBS	60 °C, 6 h	HCl 10%, 3 h	70%	179
<b>(10)00</b>	DecMs, K	--	80 °C, 19 h	HCl 37%, 65 °C	89%	180
<b>400</b>	BuBr	KOH, TBAB	100 °C, 24 h	HCl 2 M, 4 h	35%	122
<b>5i00</b>	<sup>i</sup> PnBr	KOH, TBAB	100 °C, 24 h	HCl 2 M, 4 h	48%	122
<b>600</b>	HxBr	KOH, TBAB	100 °C, 24 h	HCl 2 M, 4 h	63%	122
<b>100</b>	DMC	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	220 °C, 80 h	H <sup>+</sup>	67%	181
<b>[3i00+03i0]</b>	<sup>i</sup> PrOH	Al-HMS/Pd	120 °C, 20 <sup>bar</sup>	--	68%	183

Por otra parte, la formación de un acetal de seis miembros a partir de glicerol ha permitido por primera vez la preparación específica de un β-monoéter, el 2-alcoxi-1,3-propanodiol (**OR0**). En este caso (Esquema 2.8), el glicerol se protege con benzaldehído, a continuación se lleva a cabo la eterificación con un alcohol en medio básico y finalmente la desprotección en medio ácido.<sup>95</sup>



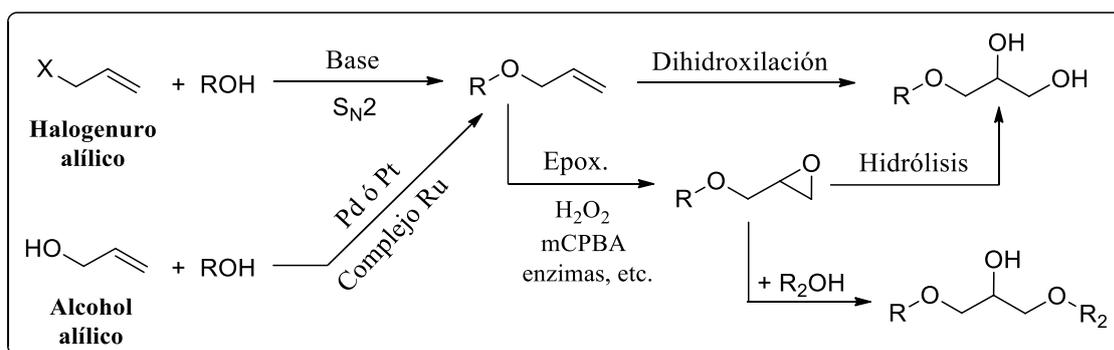
**Esquema 2.8. Síntesis de un β-monoéter de glicerol a través de un acetal de seis átomos.**

### 2.1.2.- Síntesis de los éteres de glicerol a partir de moléculas plataforma

En el capítulo I se ha descrito la utilidad que aporta el empleo de moléculas plataforma para acceder a ciertos compuestos de interés. El hecho de partir de un derivado de glicerol, en lugar del propio glicerol, puede en ocasiones encarecer el producto final o lastrar las métricas verdes del proceso, pero esto no tiene por qué ser así si el rendimiento, selectividad hacia el producto deseado e incluso el tiempo y las condiciones de reacción mejoran con respecto a la síntesis directa partiendo de glicerol. A lo largo del presente apartado se recogen las principales estrategias sintéticas que se han descrito hasta la fecha para la preparación de diferentes éteres de glicerol utilizando para ello distintas moléculas plataforma.

### 2.1.2.1.- Síntesis a partir del halogenuro de alilo y del alcohol alílico

Estos dos intermedios sintéticos producidos en una escala de miles de toneladas anuales son dos agentes alquilantes muy utilizados pese a su origen fósil, su toxicidad y la generación de residuos en aquellos procesos sintéticos en los que intervienen. En el Esquema 2.9 aparecen las principales rutas sintéticas de éteres de glicerol descritas a partir de ellos. Para ello, se han empleado diferentes sistemas catalíticos, especialmente en la síntesis del alil éter intermedio.<sup>184</sup>



Esquema 2.9. Rutas sintéticas de éteres de glicerol a partir del halogenuro o alcohol alílico.

### 2.1.2.2.- Síntesis a partir de 3-cloro-1,2-propanodiol (C100) y otras halohidrinás

El 3-cloro-1,2-propanodiol (**C100**) resulta sumamente útil en la síntesis de monoéteres **R00** de cadena corta en condiciones de Williamson ( $S_N2$ ), aunque presenta inconvenientes como su toxicidad, una menor economía atómica del proceso debido a la formación de sales y su limitación a reacciones con alcoholes de cadena corta por una cuestión de miscibilidad. El primer método descrito de síntesis de un monoéter de glicerol se basó en el uso de esta molécula plataforma, concretamente el **200** por Reboul en 1860, utilizando etóxido de sodio como nucleófilo.<sup>185</sup> Davies *et al.* optimizaron la síntesis en 1930 usando un exceso del alcohol de cadena corta y sodio para formar el alcóxido.<sup>186</sup> La posterior sustitución del cloro por yodo partiendo del tóxico 3-yodo-1,2-propanodiol (**I00**) permitió el uso de alcoholes de cadena más larga pero con bajos rendimientos.

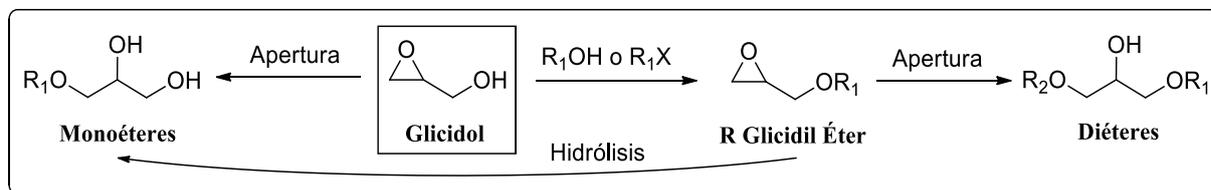
Tabla 2.9. Síntesis de éteres de glicerol a partir de 3-cloro-1,2-propanodiol (C100).

Éter	Reactivos	Disolvente	Condiciones	Rdtos.	Ref.
<b>200</b>	NaOEt	--	200 °C	> 50%	185
<b>400</b>	Butanol, Na	Butanol	118 °C, 18 h	99%	186
<b>Ph00</b>	Fenol, Na	Etanol	78 °C, 1 h	64%	187

Por otro lado, en los años 30 se prepararon los primeros diéteres simétricos **ROR** de forma análoga, a partir de 1,3-dihalohidrinás (**X0X**) y un alcoholato con rendimientos inferiores al 50%.

### 2.1.2.3.- Síntesis a partir de glicidol (Gli)

La molécula de glicidol es precursora directa de los **alquil glicidil éteres**, por alquilación del grupo hidroxilo, así como de los  **$\alpha$ -monoéteres R00**, por apertura del anillo oxiránico.



**Esquema 2.10. Glicidol como molécula plataforma precursora de éteres de glicerol.**

En el primer caso, diversas reacciones han permitido la preparación de distintos alquil glicidil éteres (**RGliÉteres**) con rendimientos variables. Entre ellas se pueden mencionar la  $S_N2$  con halogenuros de alquilo o alcoholes en presencia de una base fuerte, la sustitución nucleófila aromática con halogenuros de arilo y  $t\text{-BuOK}$ , o la útil reacción de Mitsunobu.<sup>188</sup> Como se verá más adelante, estos glicidil éteres pueden a su vez ser transformados en monoéteres de glicerol mediante hidrólisis, o bien ser eterificados generando diéteres de glicerol (Esquema 2.10).

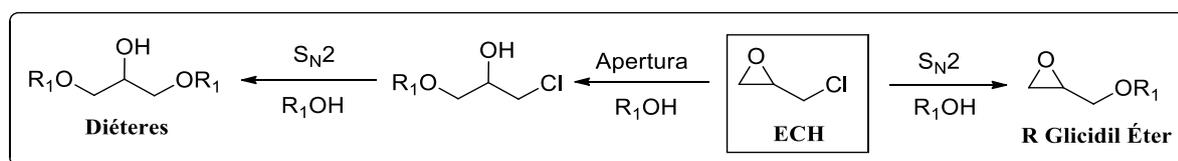
En cambio, la apertura del anillo de glicidol con un alcohol en medio básico, que rendiría el  $\alpha$ -monoéter **R00**, ha sido poco estudiada debido a la formación de oligómeros. De hecho durante años, las reacciones de glicidol en condiciones de Williamson se emplearon casi exclusivamente para la síntesis de poligliceroles con buenos rendimientos.<sup>95</sup> Utilizando alcoholes de cadena larga, apenas una patente de 1981 emplea esta aproximación sintética para la síntesis del monoéter, partiendo de un crudo de glicidol con un 20% de glicerol, y utilizando elevadas temperaturas y tolueno como disolvente.<sup>189</sup> En cambio con alcoholes de cadena corta, hay que destacar el uso de fluoruro de cesio como catalizador básico logrando excelentes resultados.<sup>190</sup> A partir de ahí, las síntesis descritas se han basado en el empleo de la catálisis ácida para limitar la formación de poligliceroles, utilizando para ello catalizadores de Brønsted,<sup>191</sup> o de Lewis, de  $Ti^{IV}$ <sup>192</sup> o  $Sn^{IV}$ .<sup>193</sup> En paralelo al desarrollo del trabajo experimental de esta tesis, Cucciniello y col. han publicado dos trabajos relativos al empleo de ácidos como catalizadores en la reacción entre glicidol y alcoholes alifáticos C1-8 para la síntesis de diferentes mezclas de monoéteres **R00/OR0**, llevando a cabo el primer análisis LCA descrito para este proceso.<sup>194,195</sup> Para ello han probado diversos ácidos de Lewis homogéneos, destacando los cloruros y triflatos de  $Bi^{III}$ ,  $Fe^{III}$ ,  $Fe^{II}$ ,  $Zn^{II}$  y  $Al^{III}$ . Los mejores resultados se obtuvieron para alcoholes de cadena corta usando  $Bi(OTf)_3$  y  $Al(OTf)_3$ , oscilando la selectividad **R00/OR0** entre 67:33 y 100:0 en función del alcohol utilizado. Finalmente mencionar que se ha descrito un único ejemplo de síntesis mayoritaria del regioisómero **OR0** frente al **R00** gracias al empleo de un catalizador heterogéneo, un MOF sulfónico de nuevo desarrollo.<sup>196</sup>

**Tabla 2.10. Síntesis de éteres de glicerol a partir de glicidol (Gli).**

Éter	Reactivos	Catalizador	Disolvente	Condiciones	Rdtos.	Ref.
(12)00	Alc. láurico	(KOH)	Tolueno	155 °C, 3 h	57%	189
(S)-100	Metanol	CsF	Metanol	120 °C, 5 h	99%	190
R00	ROH	TiCl <sub>4</sub>	--	70-75 °C	45-59%	192
(12)00	Alc. láurico	SnCl <sub>4</sub>	AcOHx	90 °C, 1 h	69%	193
[200 + 020]	Etanol	M(OTf) <sub>x</sub>	--	80 °C, 1 h	62-99%	194
[200 + 020]	Etanol	A-15 / K-H <sup>+</sup>	--	80 °C, 1 h	40/30%	195
[R00+0R0]	ROH	Al(OTf) <sub>3</sub>	--	80 °C, 1 h	12-94%	194
[R00+0R0]	ROH	Nafion NR50	--	80 °C, 1 h	6-86%	195
010	Metanol	MIL-101-SO <sub>3</sub> Na(H)	--	25 °C, 24 h	33%	196

#### 2.1.2.4.- Síntesis a partir de epiclorhidrina (ECH)

Análogamente a lo que se ha visto para el caso del glicidol, la molécula de ECH también posee dos posibilidades sintéticas principales, por un lado la sustitución del átomo de cloro, dando lugar a diferentes **glicidil éteres**, y la apertura del epóxido, proporcionando **éteres de glicerol**.


**Esquema 2.11. Epiclorhidrina como molécula plataforma precursora de éteres de glicerol.**

En el primer caso, los alquil glicidil éteres (**RGlicidil Éteres**) pueden obtenerse por sustitución del cloro en medio básico. En general se han usado alcoholes de cadena larga o aromáticos con bases como sosa,<sup>197</sup> carbonato de potasio,<sup>198</sup> hidruro de sodio<sup>199</sup> o aminas terciarias,<sup>200</sup> además de utilizar la catálisis de transferencia de fase,<sup>201,202</sup> la activación mediante microondas (MW),<sup>203</sup> e incluso procedimientos con etapas de protección adicionales con acetona o anhídrido acético.<sup>204</sup> La importancia de esta vía sintética queda avalada por su uso a nivel industrial para la preparación de **6200** (Sensiva®SC50), utilizado en formulaciones de numerosos productos cosméticos.<sup>95</sup>

En el caso de la obtención de éteres de glicerol a partir de ECH, se ha descrito la síntesis directa de 1,3-dialquiléteres de glicerol (**ROR**) mediante S<sub>N</sub>2 en condiciones de Williamson, utilizando para ello alcóxidos formados con una base fuerte en exceso a partir de alcoholes de cadena larga.<sup>205,206</sup> Los mejores resultados han sido obtenidos usando como base sodio metal.<sup>207</sup> Sin embargo, el empleo a gran escala de este reactivo conlleva un elevado riesgo. Hasta la fecha, no se han descrito procesos catalíticos para la síntesis de diéteres a partir de ECH en medio básico.

Por el contrario, la eterificación de epiclorhidrina en medio ácido permite acceder a la síntesis de 1-alcoxi-3-cloro-2-propanoles (**R0Cl**), los cuales posteriormente pueden ser a su vez transformados en mono- y diéteres de glicerol. Con este fin se han utilizado diversos catalizadores ácidos de Lewis homogéneos, generando la clorhidrina correspondiente con diversos resultados.<sup>208</sup> Zhou *et al.* probaron en 2005 el primer catalizador ácido heterogéneo ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  sobre MCM-41) en la eterificación de ECH logrando un 87% de conversión con una selectividad excepcional (95%).<sup>209</sup> Una vez se dispone del compuesto **R0Cl**, se describen dos pasos de reacción adicionales para acceder al monoéter **R00**, la formación del glicidil éter mediante una base fuerte y la posterior hidrólisis con ácido acético,<sup>210</sup> o bien al diéter **R0R**, mediante una  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramolecular con sosa seguida de una eterificación con  $^t\text{BuOH}$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .<sup>211</sup> En este último caso se ha descrito también la obtención del diéter **R0R** por ataque directo del **R0Cl** con un alcóxido en medio básico.<sup>212</sup>

**Tabla 2.11. Síntesis de éteres de glicerol a partir de epiclorhidrina (ECH).**

Éter	Reactivos	Catalizador	Disolvente	Condiciones	Rdtos.	Ref.
<b>G00</b>	Guayacol, NaOH	--	--	80 °C, 16 h; ii) $\text{H}^+$	35%	197
<b>BuGliÉter</b>	Butanol	TBAHS	Agua	25 °C, 4 h	78%	201
<b>ArGliÉter</b>	Fenoles sust.	TBAB (MW)	--	110 °C, 5-17'	65-96%	203
<b>(12)00</b>	Alcohol láurico	NaOH, PTA	Hexano	50 °C, 4 h; ii) $\text{H}^+$	88%	204
<b>6<sub>2</sub>00</b>	2-Etilhexanol	--	(alcohol)	ii) agua	n.d.	213
<b>(16)0(16)</b>	Hexadecanol, NaH	--	--	100 °C, 16 h	61%	205
<b>3F03F</b>	TFE, NaOH	--	Agua	100 °C, 1,5 h	56%	206
<b>R0R</b>	ROH (C1-4), Na	--	(alcohol)	70 °C, 1 h	~85%	207
<b>3F03F</b>	TFE, $\text{K}_2\text{CO}_3$	--	(alcohol)	70 °C, 2 h	85%	207
<b>(12)0Cl</b>	Alcohol láurico	$\text{FeCl}_3$	(alcohol)	160 °C, 18 h	39%	208
<b>4i0Cl</b>	Isobutanol	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{MCM-41}$	Benceno	90 °C, 12 h	83%	209
<b>(12)00</b>	Alcohol láurico	$\text{SnCl}_4$	Tolueno	90 °C, 3 h; ii) $\text{H}^+$	60%	210
<b>4t04t</b>	<i>Terc</i> -butanol	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	--	80 °C, 20 + 30 h	53%	211

#### 2.1.2.5.- Síntesis a partir de alquil glicidil éteres (RGLiÉteres)

Sintéticamente resulta muy interesante partir de diferentes alquilglicidoles comerciales para obtener éteres de glicerol por apertura del epóxido de forma sencilla, rápida y con un alto grado de pureza. Sin embargo, este método implica una total dependencia de la disponibilidad comercial del glicidil éter con el sustituyente deseado. Estos éteres se preparan industrialmente mediante la epoxidación con mCPBA o  $\text{HClO}_4$  de los correspondientes alil alquil éteres procedentes de la industria petroquímica, así como por alquilación de glicidol o distintas clorhidrinas, o mediante la eterificación de epiclorhidrina o epibromhidrina.

Existen dos posibles aperturas del **RGliÉter**, la hidrólisis y la eterificación (Esquema 2.10).

En primer lugar, la hidrólisis simple de los glicidil éteres conduce a los monoéteres **R00**. Con el fin de llevar a cabo dicha hidrólisis se han utilizado diferentes ácidos de Lewis con muy buenos resultados,<sup>214-216</sup> como se aprecia en la Tabla 2.12. La hidrólisis básica apenas ha sido empleada debido a la gran cantidad de subproductos que se forman,<sup>217</sup> salvo que el glicidil éter se acetile o se proteja a modo de cetal.<sup>95</sup> La hidrólisis directa a elevada temperatura ha proporcionado excelentes resultados,<sup>218,219</sup> con un factor E prácticamente nulo. Finalmente cabe mencionar el empleo de la catálisis enzimática para llevar a cabo la hidrólisis del glicidil éter, en la que ha sido casi la única herramienta usada para la preparación de éteres enantioméricamente puros.<sup>95</sup>

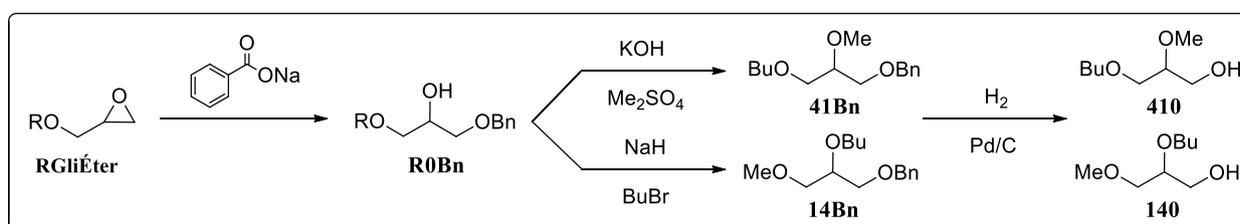
La apertura del epóxido del glicidil éter con un alcohol permite la síntesis de diéteres simétricos **ROR**,<sup>220</sup> pero sobre todo posibilita el acceso a los diéteres no simétricos **ROR'**, siendo ésta la única estrategia descrita para la obtención de estos compuestos. Los primeros resultados fueron publicados en 2010 dentro de nuestro grupo de investigación, utilizando sodio en cantidad estequiométrica para la formación del alcóxido responsable de la apertura del correspondiente **RGliÉter**.<sup>207</sup> Esta es la estrategia que han empleado Lebeuf *et al.* en 2016 para la síntesis de **104** y **104i** mediante la reacción de butil e isobutil glicidil éter con metóxido de sodio.<sup>168</sup> Por otro lado, se ha descrito con buenos resultados el uso de ácidos de Lewis basados en metales como V<sup>IV</sup>, Sn<sup>IV</sup>, Fe<sup>III</sup>, Bi<sup>III</sup> o Zr<sup>IV</sup>, como catalizadores de la eterificación de **RGliÉteres**.<sup>214-216,221,222</sup>

**Tabla 2.12. Síntesis de éteres de glicerol a partir de alquil glicidil éteres comerciales (RGliÉteres).**

Éter	Reactivo	Catalizador	Disolvente	Condiciones	Rdtos.	Ref.
<b>3i/Ph00</b>	<sup>i</sup> Pr/PhGliÉter	I <sub>2</sub> /poli(4-VP)	H <sub>2</sub> O/ACN	65 °C	82 / 94%	214
<b>3i/Ph00</b>	<sup>i</sup> Pr/PhGliÉter	V <sup>IV</sup> (tpp)(OTf) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ACN	82 °C	90 / 92%	215
<b>3i/Ph00</b>	<sup>i</sup> Pr/PhGliÉter	Sn <sup>IV</sup> (tpp)(OTf) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/ACN	82 °C	99 / 99%	216
<b>6200</b>	<sup>2-Et</sup> HxGliÉter	--	NaOH/AcOH	95 °C	78%	217
<b>400</b>	BuGliÉter	--	H <sub>2</sub> O	100 °C	97%	218
<b>6200</b>	<sup>2-Et</sup> HxGliÉter	--	H <sub>2</sub> O (5 MPa)	250 °C	98%	219
<b>505</b>	PnGliÉter	HClO <sub>4</sub>	PnOH	100 °C, 4 h	63%	220
<b>3i/4/4t0R</b>	<sup>i</sup> Pr/Bu/ <sup>t</sup> BuGE	--	ROH / Na	70 °C, 1 h	~85%	207
<b>4i/401</b>	<sup>i</sup> Bu/BuGÉter	--	(MeONa)	n.d.	59 / 82%	168
<b>3i/Ph0R</b>	<sup>i</sup> Pr/PhGliÉter	I <sub>2</sub> /poli(4-VP)	ROH	65 °C	70 / 67%	214
<b>3i/Ph0R</b>	<sup>i</sup> Pr/PhGliÉter	V <sup>IV</sup> (tpp)(OTf) <sub>2</sub>	ROH	Reflujo	85 / 85%	215
<b>3i/Ph0R</b>	<sup>i</sup> Pr/PhGliÉter	Sn <sup>IV</sup> (tpp)(OTf) <sub>2</sub>	ROH	Reflujo	94 / 93%	216
<b>Ph01</b>	PhGliÉter	FeCl <sub>3</sub> / BiCl <sub>3</sub>	MeOH	65 °C, 1,5 h	95 / 98%	221
<b>Ph01</b>	PhGliÉter	ZrO(OTf) <sub>2</sub>	MeOH	65 °C, 0,5 h	99%	222
<b>4i/410</b>	<sup>i</sup> Bu/BuGÉter	i) BnONa    ii) Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> y KOH	iii) H <sub>2</sub> , Pd/C		37 / 44%	168

Los diéteres de glicerol de esta forma sintetizados han sido recientemente alquilados en el grupo hidroxilo central generando así triéteres de glicerol diferentemente sustituidos (**RR'R''**), aunque obteniendo rendimientos que se reducen drásticamente al crecer la longitud de las cadenas del diéter de partida: 79%/**111**, 72%/**112**, 54%/**113**, 34%/**114**, 18%/**222**.<sup>168</sup>

En el año 2016, Aubry y colaboradores han propuesto el primer método selectivo de síntesis de 1-alcoxi-2-alcoxi'-3-propanoles (**RR'0**) a partir de alquil glicidil éteres, en tres pasos, logrando rendimientos del 37 al 46%.<sup>168</sup> En primer lugar, se realiza la apertura básica del epóxido con benzóxido de sodio, formándose el compuesto **R0Bn** (Esquema 2.12). A continuación se metila el hidroxilo con  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  y KOH, formándose el éter **R1Bn**, o bien se desprotona con NaH y alquila con BuBr, generando el éter **R4Bn**. El último paso sintético consiste en la desprotección del grupo hidroxilo eliminando el grupo bencilo por hidrogenólisis sobre Pd/C.



**Esquema 2.12. Primer ejemplo descrito en la literatura de síntesis de diéteres **RR'0**.**

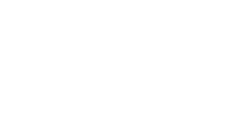
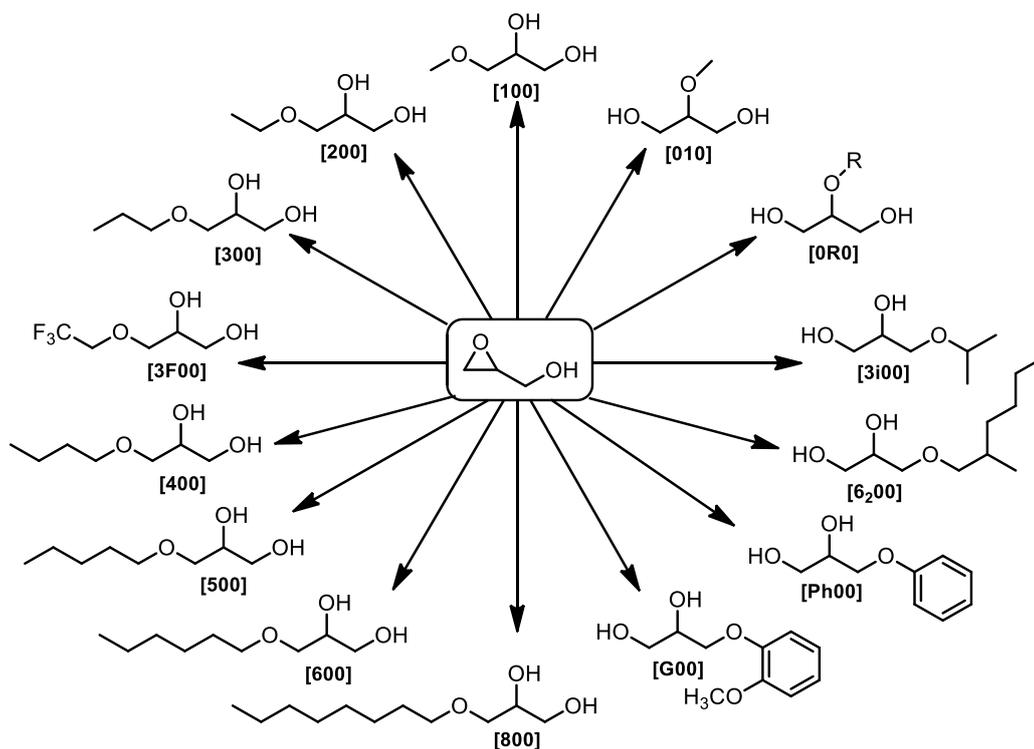
※ ※ ※

En resumen, a lo largo de los antecedentes se han descrito numerosos trabajos relacionados con la síntesis de éteres derivados de glicerol, pero no existe un estudio sistemático sobre la optimización de la síntesis selectiva de mono-, di- y triéteres de glicerol, lo que dificulta el poder disponer de cada una de estas familias de compuestos para el estudio de sus propiedades relevantes, y por lo tanto su empleo como disolventes. Por todo ello, en el presente trabajo de Tesis, se planteó como primer objetivo la puesta a punto de metodologías selectivas de síntesis, a partir de moléculas plataforma biobasadas, para cada una de las familias anteriormente mencionadas, que cumplieran en la medida de lo posible con los criterios de la Química Sostenible, gracias al empleo de la catálisis y al uso de reactivos seguros, y que fuesen fácilmente escalables con el fin de proporcionar el volumen necesario de los compuestos para su utilización como disolventes alternativos.





# Síntesis de los MONOÉTERES DE GLICEROL



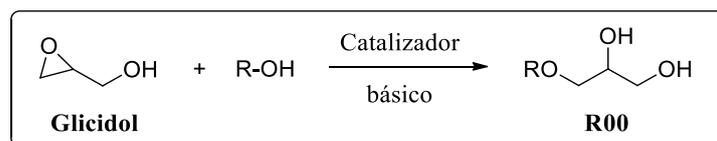


## 2.2.- Síntesis de los Monoéteres de glicerol (3-alcoxi-1,2-propanodiolos)

En primer lugar se optimizó la síntesis de los 3-alcoxi-1,2-propanodiolos o monoéteres de glicerol (**R00**). El propósito de la investigación fue desarrollar un método sistemático para la síntesis selectiva de estos compuestos a partir de glicidol (Gli) como molécula plataforma de origen renovable, evitando la necesidad de emplear un exceso del reactivo de partida, como ocurre en las síntesis descritas a partir de glicerol, así como el uso de co-disolventes, agentes de protección, reactivos tóxicos (como los agentes metilantes descritos) o peligrosos (como el sodio metálico empleado en la formación previa del alcóxido a partir del alcohol), utilizando para ello condiciones suaves de reacción y la catálisis con vistas a minimizar la generación de residuos.

Con el fin de disponer de monoéteres diferentemente sustituidos, y por tanto con diferentes propiedades, se seleccionaron los alcoholes a utilizar en la eterificación de glicidol, teniendo en cuenta, cuando fuese posible, el posible origen renovable de los mismos a través de la fermentación enzimática de los azúcares de Biorrefinería.<sup>223</sup> Por lo tanto se escogieron doce alcoholes, a saber metanol (MeOH), etanol (EtOH), propanol (PrOH), isopropanol (<sup>i</sup>PrOH), 1-butanol (BuOH), 1-pentanol (PnOH), 1-hexanol (HxOH), 2-etil-1-hexanol (<sup>2-Et</sup>HxOH), 1-octanol (OctOH), 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), fenol (PhOH) y 2-metoxifenol, más conocido como guayacol (GOH). Dado que todos ellos son líquidos a la temperatura de trabajo (incluido el fenol, p.f. = 42 °C), el alcohol se añadirá en un exceso tal que actúe, además de como reactivo, como disolvente de la reacción.

Los alcoholes seleccionados van a permitir la síntesis de los monoéteres de glicerol **100**, **200**, **300**, **3i00**, **400**, **500**, **600**, **6200**, **800**, **3F00**, **Ph00** y **G00**, respectivamente. Nótese además que la estrategia sintética planteada para los monoéteres implica una economía atómica del 100%.



**Esquema 2.13. Esquema general de la síntesis de los monoéteres de glicerol (R00).**

Para la optimización de los parámetros de la reacción se escogió el metanol como alcohol test. Posteriormente, se seleccionaron varios alcoholes, además del MeOH, con el fin de realizar los estudios catalíticos, analizando los posibles efectos de factores como la longitud de la cadena del alcohol (EtOH, BuOH), la ramificación de la cadena (<sup>i</sup>PrOH, <sup>2-Et</sup>HxOH) o la acidez del alcohol (TFE, PhOH), tanto en la reactividad como en la selectividad de las reacciones.

Para comenzar los estudios, se realizaron los **blancos de reacción**, es decir, la reacción entre glicidol y alcohol en ausencia de catalizador para evaluar la necesidad real de catálisis.

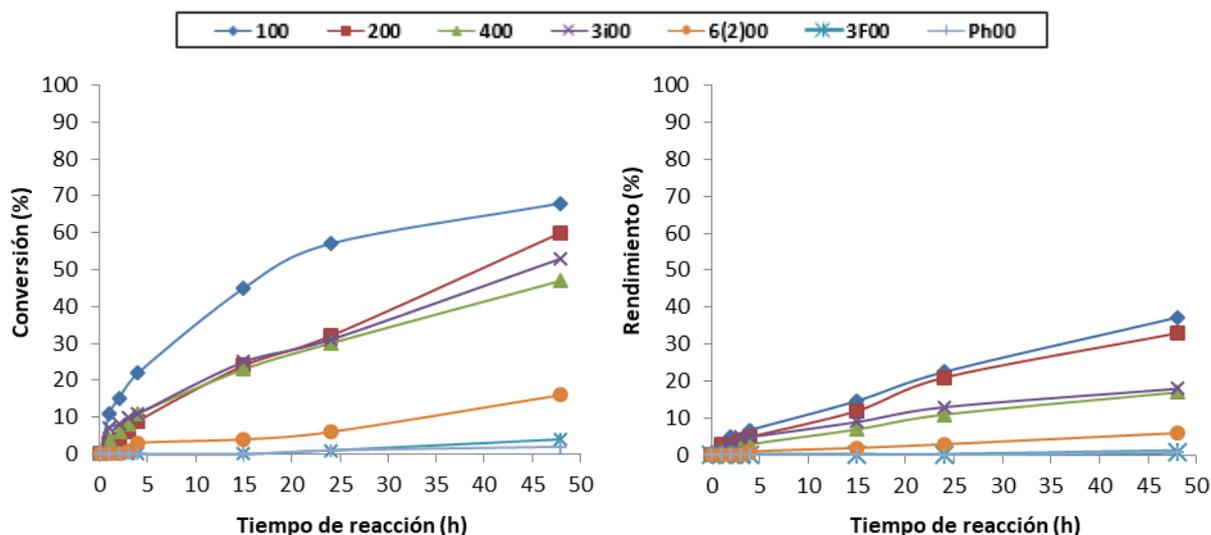


Fig. 2.3. Resultados de la reacción de Glicol con diferentes alcoholes en ausencia de catalizador (65 °C).

Como se observa en la Figura 2.3, en ausencia de catalizador son necesarios largos tiempos de reacción para alcanzar conversiones de glicidol que a las 24 horas están entre el 1% (TFE) y el 57% (MeOH). Esto es debido a la baja nucleofilia de los alcoholes en su forma protonada. Señalar que al aumentar la longitud y la ramificación de la cadena del alcohol disminuye la reactividad del mismo en ausencia de catalizador. En el caso de los alcoholes más ácidos (TFE, PhOH), en ausencia de catalizador la conversión no supera ni siquiera el 5%, demostrando la necesidad del uso de un catalizador. En segundo lugar, se hace necesario controlar la selectividad de la reacción hacia la obtención del monoéter de glicerol deseado. En general, se obtienen rendimientos de **R00** inferiores al 20% a las 48 h de reacción, con la excepción del metanol, con el que se alcanza un 38% de rendimiento de **100**. El resto de subproductos formados son mayoritariamente mezclas de oligómeros de glicerol (28% con MeOH), e incluso el monoéter regioisómero **010** (2% con MeOH), procedente de la apertura del anillo de glicidol por el carbono más sustituido.

Vista la necesidad del empleo de la catálisis, se decidió realizar un estudio de diferentes catalizadores básicos y ácidos, tanto homogéneos como heterogéneos, para la obtención de monoéteres **R00** derivados de glicerol con altos rendimientos y selectividades con el fin de mejorar los resultados descritos hasta la fecha, atendiendo de forma especial a la sostenibilidad del método.

### 2.2.1.- Empleo de la Catálisis Básica

La reacción de glicidol con un alcohol en medio básico entraña la formación del alcóxido correspondiente y la posterior reacción  $S_N2$  sobre el anillo oxiránico del glicidol. Dado que el glicidol también posee un grupo hidroxilo, existe la posibilidad de que tengan lugar reacciones laterales de oligomerización del mismo. Por ello es necesario el estudio de sistemas catalíticos que permitan la obtención de los monoéteres minimizando la generación del resto de subproductos.

### 2.2.1.1.- Empleo de la Catálisis Básica Homogénea

En la eterificación de glicidol con alcoholes se han probado distintos catalizadores básicos homogéneos como hidróxidos y carbonatos inorgánicos, además de dos bases orgánicas.

#### Optimización de los parámetros de reacción

En primer lugar, se han considerado para el estudio de optimización los diferentes parámetros relevantes que afectan a la síntesis: la carga de catalizador, la temperatura de reacción, la concentración de los reactivos en el medio, la presencia de agua y la velocidad de adición del glicidol de partida. Todos los parámetros se han estudiado en la reacción de glicidol con el alcohol test, metanol, utilizando hidróxido de potasio como catalizador de referencia.

La carga catalítica es un factor muy importante a optimizar a la hora de emplear un catalizador, y es común indicarla como un porcentaje en moles con respecto al reactivo limitante, en este caso glicidol. Para su optimización se probaron tres proporciones diferentes: 10%, 20% y 30% mol a la temperatura de reflujo del metanol, 65 °C.

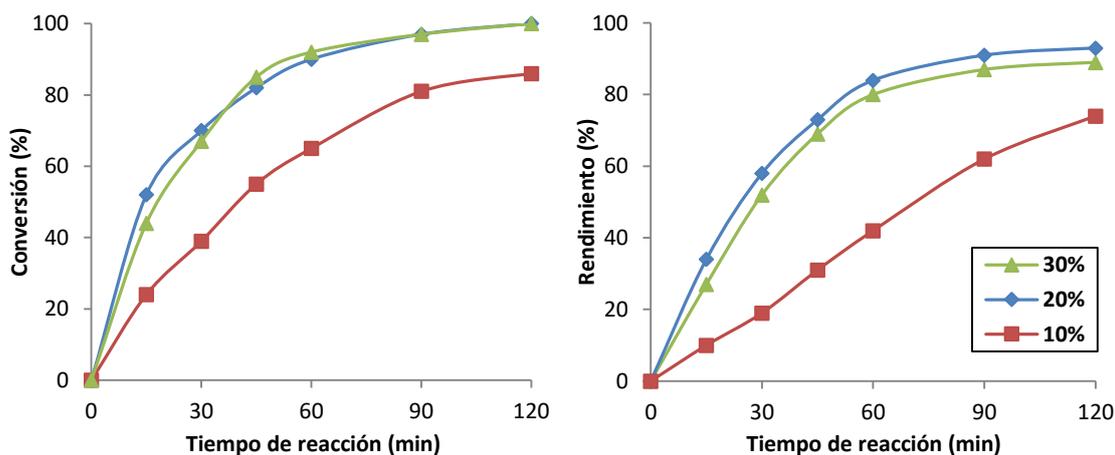


Figura 2.4. Optimización de la carga catalítica (KOH) en la reacción de glicidol con MeOH a 65 °C.

Dada la importancia de asegurar la conversión total de glicidol en un tiempo razonable para evitar la generación de residuos y la presencia en el tratamiento de una especie con cierta toxicidad, parece necesaria una carga superior al 10% mol. En estas condiciones se logran conversiones totales de glicidol en un tiempo de 2 h usando 20 y 30% mol de KOH. Observando los resultados obtenidos, una carga del 20% mol parece ser la proporción óptima de catalizador, ofreciendo prácticamente la misma rapidez que una carga mayor (30%), pero con una selectividad ligeramente superior, alcanzándose un rendimiento máximo del 93% de **100** tras 2 horas de reacción.

En segundo lugar se evaluó el efecto de la temperatura en la reacción estudiada. Para ello se probaron tres temperaturas: 65, 45 y 25 °C, para una carga de KOH del 20% mol.

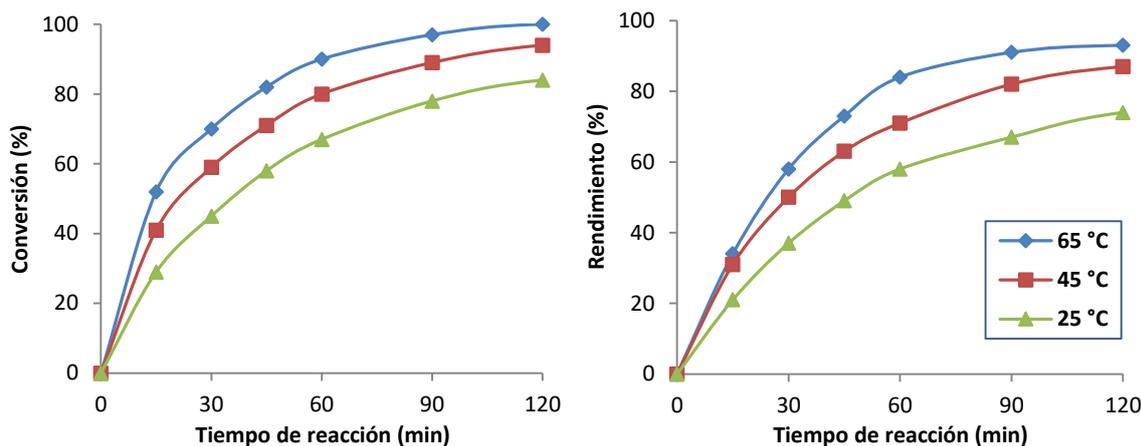
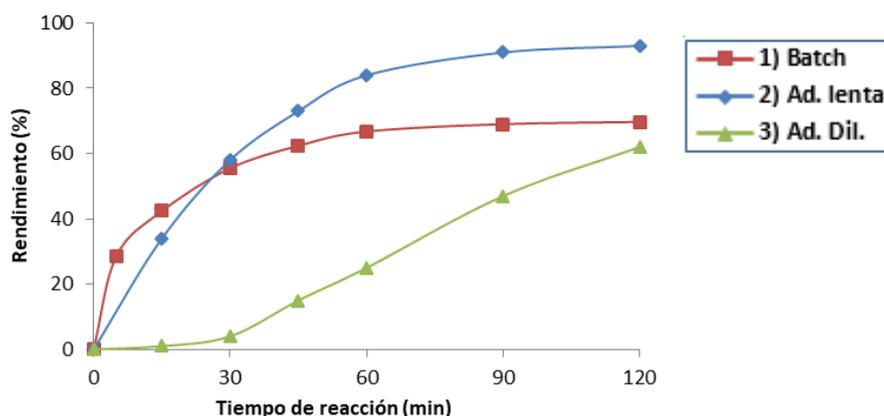


Fig. 2.5. Optimización de la temperatura en la reacción de Gli con MeOH catalizada por KOH (20%).

Observando la Figura 2.5, parece evidente que un aumento en la temperatura de la reacción implica un incremento proporcional en la reactividad en la eterificación de glicidol con metanol utilizando KOH como catalizador, y no solo eso, si no que la selectividad hacia la formación del producto deseado también se ve positivamente afectada por dicho aumento de temperatura. Es decir, una temperatura de 65 °C supondría una mayor velocidad de reacción, así como un mayor rendimiento final de **100**, con respecto a temperaturas menores. Además se puede considerar una temperatura moderada (el reflujo de metanol) que permite cierto ahorro energético con respecto a las temperaturas habitualmente utilizadas en la eterificación de glicerol (véase sección 2.1).

En tercer lugar, se analizó el efecto de la concentración de los reactivos en la síntesis del monoéter **100**. Para ello se redujo el exceso usado de alcohol hasta la mitad ( $7,5 \text{ mol} \cdot \text{mol}_{\text{Gli}}^{-1}$ ), utilizando KOH (20%) a 65 °C. Al aumentar la concentración, a costa de disminuir drásticamente el volumen de reacción, se incrementa la velocidad de apertura de glicidol, alcanzándose la conversión total en 90 min. Sin embargo, se produce asimismo una caída en la selectividad hacia el éter deseado, reduciéndose el rendimiento final de **100** de 93 a 83%. Señalar que todas las reacciones de alcoholisis de glicidol se han llevado a cabo utilizando material seco, alcoholes secados sobre  $\text{CaH}_2$  y atmósfera de argón, ya que se comprobó que la adición de pequeñas cantidades de agua no afectaba a la reactividad, pero sí a la selectividad de la reacción, detectándose en CG la formación de una mayor cantidad de oligómeros, así como especialmente de glicerol.

Finalmente, se tuvo en cuenta el modo de adición del glicidol al medio de reacción. Se plantearon para ello tres escenarios diferentes, 1) la mezcla simultánea de todos los reactivos (“batch”), 2) la adición lenta de glicidol sobre la disolución de KOH en metanol, en 15 minutos a una velocidad de  $1,2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ , y por último, 3) la adición lenta del glicidol previamente diluido en el metanol (0,3 mL en 2,4 mL) durante un tiempo total de dos horas a la misma velocidad.



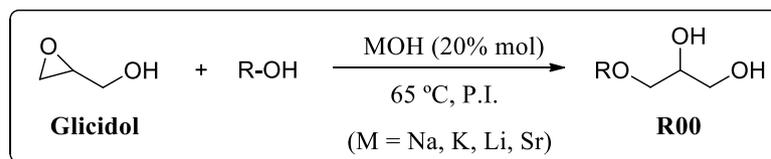
**Figura 2.6. Optimización del modo de adición de glicidol al medio de reacción.**

El empleo de la adición lenta de glicidol ralentiza ligeramente la reacción, si bien la selectividad de la apertura hacia el monoéter deseado **100** aumenta notoriamente (Figura 2.6-2). Esto es debido a que al mezclarse simultáneamente los reactivos (Fig. 2.6-1), la concentración inicial de los mismos es mayor, lo que se traduce en un aumento de reactividad hacia todos los procesos posibles, incluyendo la oligomerización de glicidol. Por otro lado, la adición del glicidol diluido (Fig. 2.6-3) implica tiempos de reacción más largos sin apreciarse mejoras significativas en la selectividad final. Los rendimientos finales de **100** fueron respectivamente 70, 93 y 71%.

Por lo tanto, se puede concluir que los parámetros de reacción óptimos para la reacción de glicidol con metanol utilizando KOH como catalizador básico, son una carga catalítica del 20% mol, 65 °C de temperatura, un exceso de alcohol de 15 mol·mol<sub>Gli</sub><sup>-1</sup>, atmósfera y material seco y una velocidad de adición de glicidol de 1,2 mL·h<sup>-1</sup> (en 15 min a la escala de estudio).

#### *Estudio de la actividad de hidróxidos metálicos como catalizadores*

Para llevar a cabo el estudio catalítico de distintos hidróxidos metálicos en la síntesis de los monoéteres de glicerol se utilizaron las condiciones optimizadas y cuatro hidróxidos metálicos con diferente basicidad: hidróxido de potasio KOH (pK<sub>a</sub> = 13,5), de sodio NaOH (pK<sub>a</sub> = 13,8), de litio LiOH (pK<sub>a</sub> = 14,6) y de estroncio Sr(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O (pK<sub>a</sub> = 16,2).



**Esquema 2.14. Síntesis de los monoéteres de glicerol catalizada por hidróxidos metálicos.**

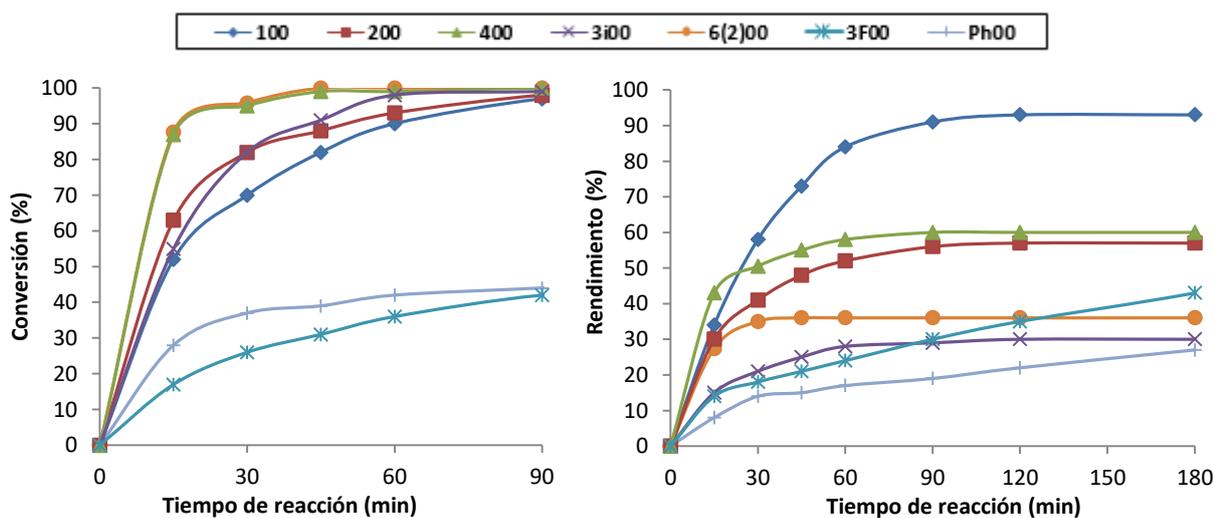
El efecto de la naturaleza del catalizador se estudió para los siete alcoholes seleccionados mediante el seguimiento de la cinética de las reacciones hasta la conversión total de glicidol. Los datos obtenidos en dichos estudios se muestran en las figuras 2.7-10, así como en la Tabla 2.14.

El empleo de **KOH** como catalizador básico en las condiciones optimizadas permite en general lograr con rapidez una conversión cuantitativa de glicidol, con tiempos de reacción de entre una y dos horas para la mayoría de los alcoholes estudiados. Hay que tener presente que los distintos alcoholes presentan distinta reactividad debido a cuestiones electrónicas y estéricas. Parece existir un aumento en la reactividad al alargar o ramificar la cadena del alcohol, lo que podría ser explicado de forma sencilla teniendo en cuenta el efecto dador inductivo de densidad electrónica del sustituyente R al átomo de oxígeno del alcohol. Esto está en definitiva relacionado con una mayor basicidad del alcohol, y por tanto se va a traducir en un aumento en el carácter nucleófilo del alcóxido formado. De hecho, el orden de reactividad observado experimentalmente coincide aproximadamente con la acidez relativa que presenta cada uno de los alcoholes estudiados, tal y como se puede comprobar en la siguiente tabla (fuente Scifinder®):

**Tabla 2.13. Orden de acidez (en agua) de los diferentes alcoholes empleados en el estudio.**

	PhOH	TFE	MeOH	EtOH	BuOH	<sup>i</sup> PrOH	<sup>2</sup> -EtHxOH
<i>pK<sub>a</sub></i>	10,0	12,4	15,5	15,9	16,0	17,1	~18

Por otro lado, si se observa la gráfica 2.7 con los rendimientos de **R00**, se aprecia una diferencia en la selectividad hacia el monoéter deseado dependiendo de la naturaleza del alcohol. Si bien con metanol la selectividad es excelente, se aprecia un descenso moderado en el rendimiento de **R00** al emplear alcoholes más largos, descenso aún más acentuado si el alcohol es ramificado. El empeoramiento de la selectividad está relacionado en general con la diferente solvatación de reactivos y productos en los diferentes alcoholes, efecto que resulta predominante cuando se emplean disolventes polares. Además, cuanto menor es la acidez del alcohol y cuanto peor se disuelve el hidróxido se produce una menor disponibilidad del alcóxido correspondiente.



**Figura 2.7. Resultados de la reacción de glicidol con diferentes alcoholes catalizada por KOH (20%).**

Esto facilita en el caso de los alcoholes largos la competición de los alcóxidos provenientes de la desprotonación de glicidol o incluso del propio producto de la reacción, fomentando la concurrencia de reacciones laterales de oligomerización, lo que será discutido posteriormente. Además, existe cierto efecto estérico que dificulta la apertura del glicidol con los nucleófilos de los alcoholes más impedidos. En el caso de emplear alcoholes más ácidos, como TFE y fenol, y por tanto peores nucleófilos, la reacción transcurre lentamente, alcanzando la conversión total en 24 h, pero la selectividad es muy alta, cercana a la obtenida utilizando metanol. Así, el rendimiento final de **3F00** es 88%, mucho mayor que el 57% de su homólogo sin átomos de flúor (**200**).

Cuando se emplea **NaOH** como catalizador, apenas ligeramente más básico que el **KOH**, los resultados obtenidos son muy similares a los comentados anteriormente. No se aprecian diferencias significativas de reactividad, y por tanto tampoco en los tiempos a los que se alcanza la conversión total de glicidol para cada alcohol. Por otro lado, las tendencias de selectividad son prácticamente idénticas a las obtenidas con **KOH**, con una significativa excepción, los alcoholes más ácidos. Así pues, mientras que los rendimientos finales son en general cercanos a los obtenidos con **KOH**, en el caso del TFE o **PhOH**, éstos pasan del 88 al 93%, y del 73 al 87%, respectivamente.

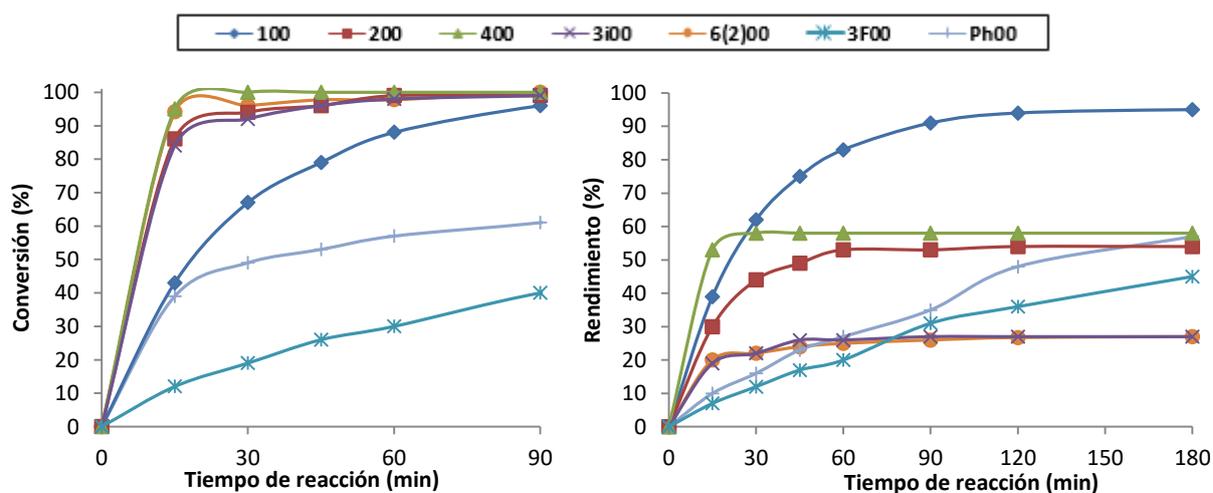


Figura 2.8. Resultados de la reacción de glicidol con alcoholes catalizada por **NaOH** (20%).

En el caso de emplear **LiOH**, las diferencias fundamentales que se van a apreciar para los distintos alcoholes vienen determinadas por la mayor basicidad de este hidróxido y por el menor tamaño del catión  $\text{Li}^+$ . Observando la Figura 2.9, no se aprecian diferencias significativas de reactividad entre los alcoholes probados, lo que contrasta con los resultados obtenidos con **NaOH** y **KOH**, especialmente para TFE y fenol. En estos casos, el empleo de **LiOH** permite reducir el tiempo de reacción de 24 a 6 h. Se puede postular que una mejor solvatación del catión  $\text{Li}^+$  debido a su menor tamaño favorece la disponibilidad del alcóxido, lo que se traduce en un aumento muy significativo en el rendimiento de monoéter, que, en el caso del **3F00**, alcanza el 89% a las 2 h.

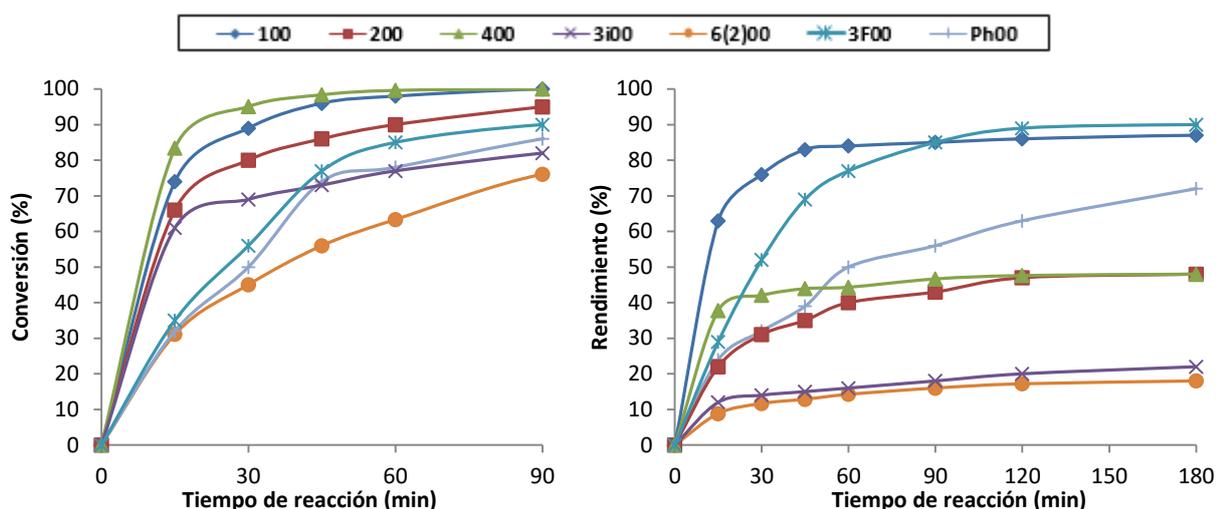


Figura 2.9. Resultados de la reacción de glicidol con alcoholes catalizada por LiOH (20%).

En último lugar se probó como catalizador  $\text{Sr}(\text{OH})_2$ , seleccionado por presentar una basicidad muy alta. En este caso, se observó un aumento de reactividad para el empleo de metanol, así como el efecto contrario en el caso de los alcoholes ramificados. Estos resultados se pueden atribuir a una peor solvatación del catión  $\text{Sr}^{2+}$  debido al tamaño del mismo, así como a la menor solubilidad de esta base en alcoholes de cadena larga o ramificada. Además, las selectividades empeoran con respecto a los hidróxidos alcalinos, salvo para los alcoholes ácidos, donde se mantienen, a semejanza con lo observado para el otro hidróxido fuertemente básico, el de litio.

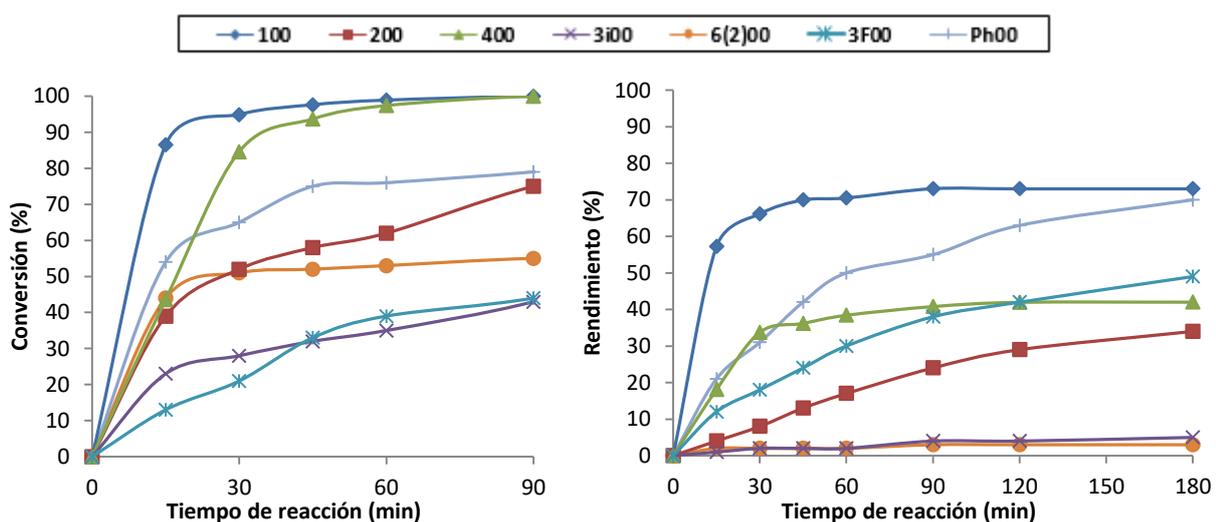


Figura 2.10. Resultados de la reacción de glicidol con alcoholes catalizada por  $\text{Sr}(\text{OH})_2$  (20%).

Una vez analizados los resultados obtenidos en la eterificación de glicidol con alcoholes para cada uno de los hidróxidos probados, se puede realizar la comparativa de catalizadores, a fin de encontrar el más adecuado en función de la naturaleza del alcohol. Para ello en la Tabla 2.14 se recogen los resultados de conversión y selectividad para todos los alcoholes y bases a un tiempo de reacción de 2 h, así como los rendimientos obtenidos al tiempo de conversión total de glicidol.

**Tabla 2.14. Conversiones (%), rendimientos (%) y selectividades (entre paréntesis) en la reacción de glicidol con alcoholes catalizada por los cuatro hidróxidos a 2 h y a tiempo final. <sup>a</sup>**

		KOH		NaOH		LiOH		Sr(OH) <sub>2</sub>	
<b>Tiempo 2 h</b>		Conv.	Rdto.	Conv.	Rdto.	Conv.	Rdto.	Conv.	Rdto.
MeOH	<b>100</b>	100	93(93)	100	92(92)	100	86(86)	100	73(73)
EtOH	<b>200</b>	100	57(57)	100	54(54)	99	47(47)	83	29(35)
BuOH	<b>400</b>	100	60(60)	100	58(58)	100	48(48)	100	42(42)
<sup>i</sup> PrOH	<b>3i00</b>	100	30(30)	100	27(27)	86	20(23)	56	4(7)
<sup>2-Et</sup> HxOH	<b>6<sub>2</sub>00</b>	100	36(36)	100	27(27)	80	17(21)	55	3(5)
TFE	<b>3F00</b>	44	35(80)	46	36(78)	91	89(98)	53	42(79)
PhOH	<b>Ph00</b>	46	22(48)	66	48(73)	92	63(68)	83	63(76)
<b>Conversión total Gli</b>		t (h)	Rdto.	t (h)	Rdto.	t (h)	Rdto.	t (h)	Rdto.
MeOH	<b>100</b>	2	<b>93</b>	2	92	1,5	86	1,5	73
EtOH	<b>200</b>	2	<b>57</b>	2	54	2	48	4	39
BuOH	<b>400</b>	1	<b>60</b>	0,5	58	1	48	1,5	42
<sup>i</sup> PrOH	<b>3i00</b>	2	<b>30</b>	2	27	4	24	6	13
<sup>2-Et</sup> HxOH	<b>6<sub>2</sub>00</b>	1	<b>36</b>	1,5	27	6	22	24	10
TFE	<b>3F00</b>	24	88	24	<b>93</b>	6	<b>91</b>	6	76
PhOH	<b>Ph00</b>	24	73	24	<b>87</b>	6	<b>85</b>	6	82

<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 20% mol hidróxido metálico, 65 °C, 15:1 ratio molar de alcohol a Gli, adición lenta de glicidol (15 min), atmósfera de Ar, calibración CG usando un P.I. (15% wt).

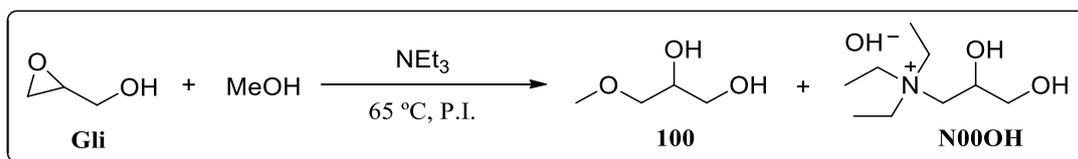
Así, la selectividad depende fuertemente de las características del alcohol usado. Se puede concluir que KOH es el mejor catalizador, seguido por NaOH, permitiendo ambas conversiones totales en menos de 2 h. La excepción son los alcoholes más ácidos, para los que tanto NaOH como LiOH conducen a rendimientos del 90%, siendo más rápida la reacción cuando se usa LiOH. Por otra parte, Sr(OH)<sub>2</sub> presenta baja actividad catalítica y ofrece en general bajos rendimientos.

#### ***Estudio de la actividad del carbonato de potasio***

En un intento por mejorar los resultados en el caso de la reacción de glicidol con TFE, se planteó la posibilidad de emplear una base con menor basicidad que los hidróxidos anteriores, el carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, pK<sub>a</sub> = 11,6), con el fin de controlar mejor la selectividad hacia el producto, en este caso **3F00**. Sin embargo, la baja solubilidad del carbonato forzó al empleo de un codisolvente, el THF, logrando apenas un 58% de conversión y un 32% de rendimiento tras 4 h. Parece repetirse el comportamiento ya descrito que cuanto menor es la basicidad de la base empleada, peor es la selectividad al usar alcoholes ácidos, debido a un aumento en la concurrencia de reacciones laterales. Se probó a utilizar el carbonato en cantidad estequiométrica para promover la reacción, obteniendo en este caso resultados moderados (65% rendimiento a las 5 h). Por tanto parece que los carbonatos inorgánicos no son buenas bases para la eterificación de glicidol, no pudiendo competir en reactividad, selectividad ni en sostenibilidad con los hidróxidos estudiados.

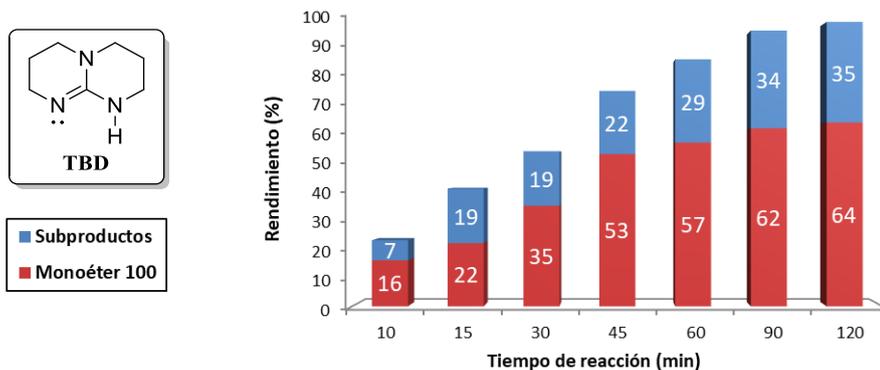
*Estudio de la actividad de bases orgánicas como catalizadores*

Para comparar con las bases inorgánicas anteriores, se probaron dos bases orgánicas como catalizadores homogéneos en la reacción de glicidol con el alcohol test, metanol, en las mismas condiciones de reacción (65 °C, ratio 15:1, 20% mol). En primer lugar se probó una base orgánica de uso común como es la **triethylamina**, con una basicidad ( $pK_a = 10,8$ ) similar a la del  $K_2CO_3$ . Como ocurre con la mayoría de las bases orgánicas, posee cierto carácter nucleofílico, por lo que podría ser capaz de competir con el alcóxido procedente del alcohol con el que se pretende realizar la apertura de glicidol para la obtención del monoéter. El análisis por cromatografía de gases (CG) reveló la presencia del producto deseado junto con la aparición de un pico correspondiente al producto de apertura de glicidol con  $NEt_3$ , el *N,N,N*-triethyl-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (**N00**). La conversión de glicidol concluye en 24 h obteniéndose una proporción molar de 2,5:1 (**100** vs **N00**). Por tanto esta base no es adecuada para el propósito de síntesis de monoéteres de glicerol.



**Esquema 2.15. Reacción entre glicidol y metanol en presencia de trietilamina.**

Para evitar el problema anterior, se buscó una base orgánica no nucleofila, y entre ellas se seleccionó una que dispusiera de versiones comerciales soportadas, el **1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-eno o TBD**. Esta es una base de Lewis de tipo guanidina, considerada por su alta basicidad como una “superbase” orgánica debido a su gran estabilización por resonancia ( $pK_a = 15,2$ ).<sup>224</sup> Al comparar los resultados con los obtenidos con el KOH tomado como referencia, al 20%, se observó que la TBD es un catalizador ligeramente menos activo en la apertura de glicidol. Además, la selectividad hacia el producto deseado, el monoéter **100**, disminuyó sensiblemente (65% vs 93%), lo que implica un aumento en la concurrencia de reacciones laterales indeseadas.



**Figura 2.11. Resultados de la síntesis de 100 utilizando TBD como catalizador (20%).**

### 2.2.1.2.- Empleo de la Catálisis Básica Heterogénea

Una vez estudiados los catalizadores básicos homogéneos, se pasó a considerar el empleo de la catálisis heterogénea como una herramienta para mejorar la sostenibilidad de la síntesis. De esta forma se introduce la posibilidad de separar de forma sencilla los productos del medio de reacción, además de recuperar fácilmente el catalizador por simple filtración, lo que permitiría, además de su reutilización, evitar la generación de residuos en la eliminación del mismo (como es el caso de los hidróxidos) y reducir el consumo de disolvente durante el tratamiento de la reacción.

#### *Estudio de la actividad de bases orgánicas soportadas como catalizadores*

En primer lugar se probaron como catalizadores heterogéneos las versiones comerciales soportadas de la TBD. Existen dos soportes de diferentes características para inmovilizar covalentemente esta base, uno inorgánico como es la sílice (TBD/Si), y otro un polímero orgánico, poliestireno (TBS/PS) entrecruzado al 1-2% con divinilbenceno. Aunque en la literatura se han descrito buenos resultados para el uso de estos catalizadores, *e.g.* en la tiolisis de un epóxido,<sup>224</sup> en el caso de emplearlos para la metanolisis de glicidol la reacción transcurre muy lentamente. Ambos catalizadores soportados presentaron una actividad casi idéntica, alcanzándose un 94-95% de conversión en 24 h. Sin embargo, se observa una influencia de la naturaleza del soporte en la selectividad de la reacción. Así, si bien la TBD/Si ofrece una selectividad hacia **100** del 66%, frente al 65% de la TBD homogénea, la TBD/PS permite alcanzar una selectividad final del 80%. Terminada la reacción se recuperó el catalizador y se reutilizó en un segundo ciclo de reacción, observándose una pérdida apreciable de la actividad catalítica, como se aprecia en la Figura 2.12, pero sobre todo de selectividad (cayendo a las 24 h del 66% al 30% en el caso de la TBD/Si). Por tanto, aunque la TBD soportada en PS mejora la selectividad en la reacción estudiada, con respecto a la TBD homogénea, no es capaz de competir con el KOH ni en rapidez ni en selectividad.

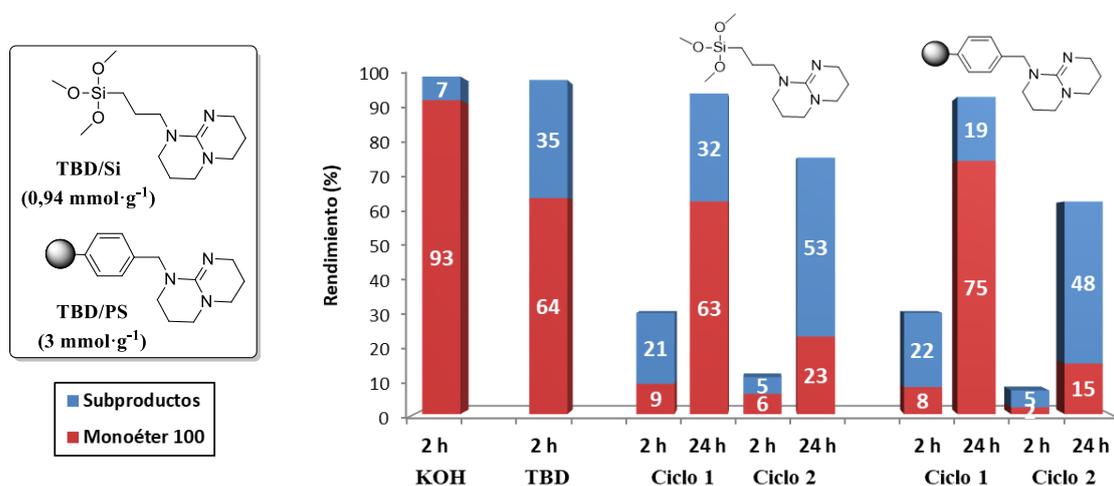
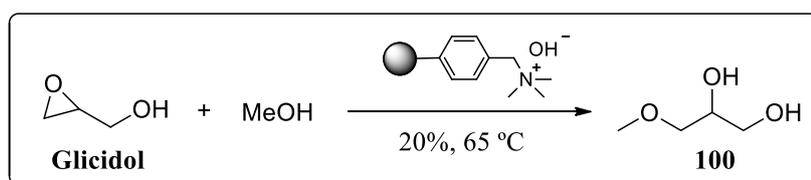


Figura 2.12. Resultados en la síntesis de 100 catalizada por bases homogéneas y soportadas.

### *Estudio de la actividad de la Amberlita® IRA-400*

Por otro lado, se decidió probar una resina de intercambio aniónico como catalizador básico heterogéneo en la reacción estudiada. Se eligió para ello la Amberlita® IRA-400, una resina fuertemente básica de tipo I que posee en su estructura grupos hidroxiamonio, siendo el soporte un copolímero orgánico de estireno y divinilbenceno (DVB) con un entrecruzamiento del 8%. Debido a su contenido en agua del 45% en peso, este catalizador fue sometido a un proceso de secado a 55 °C y vacío durante 7 días. Para la determinación de la funcionalización de la resina se intentaron valoraciones directas con un patrón primario, la valoración de la disolución de lavado tras intercambiar los OH<sup>-</sup> por Cl<sup>-</sup>, así como una valoración por retroceso con HCl, obteniendo valores dispares. Finalmente, se pudo determinar la cantidad de sitios activos de la Amberlita mediante análisis elemental, en base al porcentaje de N, siendo la funcionalización obtenida de 3,8 mmol [OH<sup>-</sup>].g<sup>-1</sup> para la resina seca, y 2,6 mmol [OH<sup>-</sup>].g<sup>-1</sup> para la resina sin secar (húmeda).

En primer lugar, se estudió la reacción test de glicidol con metanol utilizando una cantidad de IRA-400 equivalente a un 20% mol de OH<sup>-</sup>, con el resto de los parámetros experimentales optimizados para los hidróxidos. Los resultados obtenidos fueron buenos, logrando un 78% de conversión de glicidol a las 2 h de reacción y el 100% en menos de 4 h. Esta menor reactividad parece característica del uso de catalizadores heterogéneos, pero a diferencia de los catalizadores probados anteriormente, la selectividad hacia la obtención del monoéter **100** fue muy elevada, del 96% al final de la reacción, permitiendo lograr un rendimiento final del 96% de **100**.



**Esquema 2.16. Síntesis del monoéter de glicerol 100 catalizada por Amberlita® IRA-400.**

Tras este buen resultado, se llevó a cabo la recuperación del catalizador, ensayándose su reutilización durante tres ciclos de reacción (Figura 2.13). En el segundo ciclo el catalizador mantuvo su actividad, si bien la selectividad disminuyó ligeramente a lo largo del tiempo (78%). Sin embargo, en el tercer ciclo se observó una notable caída de su actividad, y en menor medida, de selectividad hacia el éter deseado (69%), lo que supone tener que aumentar el tiempo de reacción para alcanzar las mismas conversiones. En este punto, se probó la regeneración del catalizador por tratamiento con una disolución acuosa de NaOH. Los resultados muestran que el catalizador recupera gran parte de su actividad proporcionando conversiones y rendimientos (84%) intermedios a los obtenidos entre un primer y un segundo ciclo de reacción.

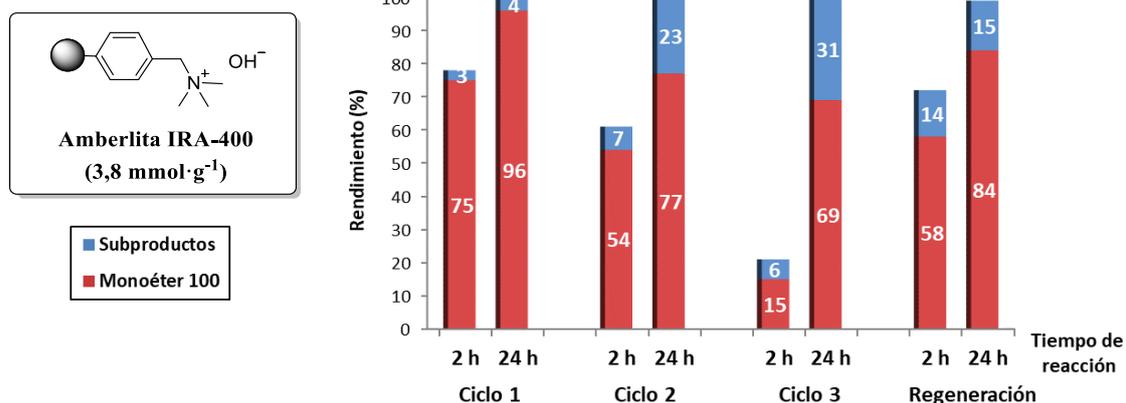


Figura 2.13. Resultados en la síntesis de 100 catalizada por la Amberlita IRA-400 (20%).

Disponiendo ya de un buen catalizador heterogéneo para la metanolisis de glicidol, se extendió el estudio al resto de alcoholes, tal y como se había hecho con los hidróxidos anteriores. A pesar de que al utilizar este catalizador las reacciones son ligeramente más lentas con respecto al uso de KOH, se mantienen las tendencias de reactividad para los diferentes alcoholes. En cuanto a las selectividades, son menores en todos los casos salvo con metanol. Comparando los rendimientos máximos obtenidos con IRA-400 frente a KOH, éstos son comparables para el caso del MeOH (96 vs 93%), pero disminuyen con los alcoholes largos, EtOH (31 vs 57%) y BuOH (34 vs 60%), ramificados, <sup>i</sup>PrOH (15 vs 30%) y <sup>2-Et</sup>HxOH (29 vs 36%), y ácidos, TFE (41 vs 88%) y PhOH (59 vs 73%). Esto posiblemente se debe a que el metanol es capaz de acceder fácilmente al centro activo del catalizador, mientras que los alcoholes más largos o impedidos tienen dificultades para ello, facilitándose en estos casos las reacciones competitivas de oligomerización. Por otro lado, al recuperar y reutilizar la IRA-400 con otros alcoholes como etanol o butanol, se observó un gran descenso tanto en la conversión como en el rendimiento. Así pues, se puede concluir que la IRA-400 es un excelente catalizador recuperable solamente para el caso de la síntesis de **100**.

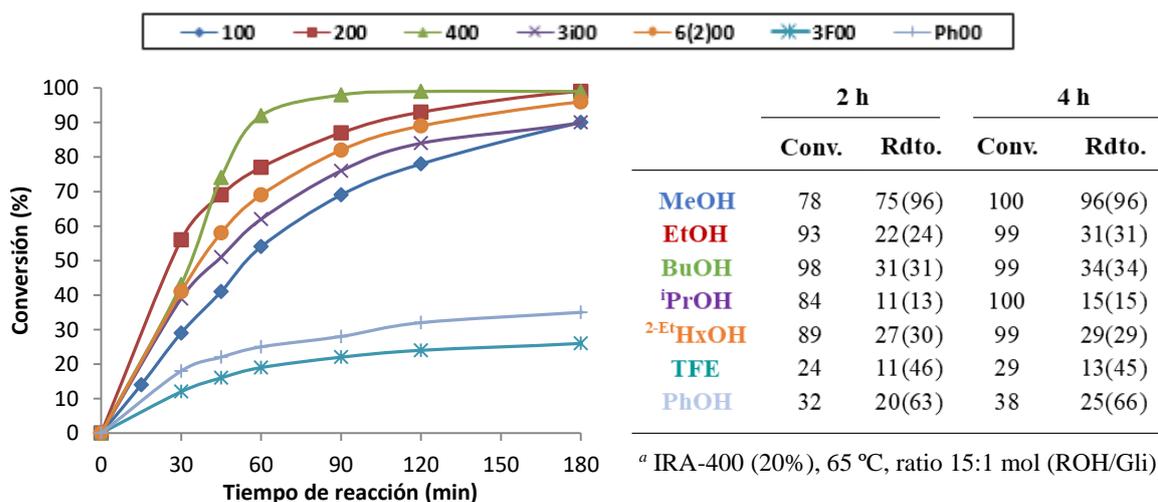
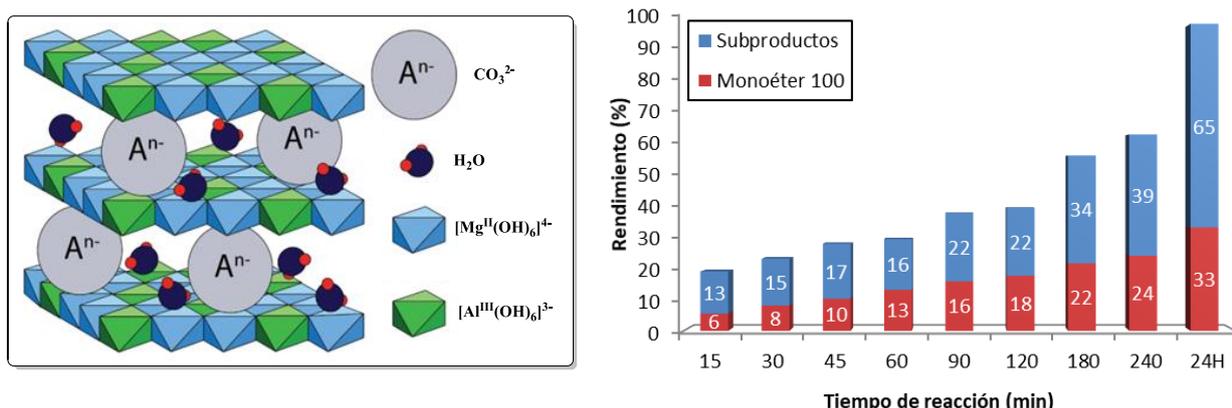


Figura 2.14. Resultados en la reacción de glicidol con distintos alcoholes catalizada por IRA-400.

**Estudio de la actividad de óxidos metálicos y óxidos mixtos**

En un intento por mejorar los resultados obtenidos con los catalizadores heterogéneos anteriores se decidió ensayar tanto un óxido metálico como un óxido mixto como catalizadores básicos en la reacción de glicidol con metanol. Como óxido metálico se probó **óxido de magnesio**, el cual presenta cierto carácter básico ( $pK_a = 10,8$ ). El óxido fue activado por calcinación para eliminar el agua y se utilizó en un 20% mol para poder comparar con el resto de catalizadores. Desgraciadamente, la actividad catalítica del MgO fue muy reducida, alcanzando apenas un 11% de conversión en 24 horas de reacción, con una selectividad final hacia **100** del 64%.

Las hidrotalcitas (HT) son hidróxidos mixtos de magnesio y aluminio con una composición general  $[Mg_{1-x}Al_x(OH)_2](CO_3)_{x/2} \cdot H_2O$  (donde  $0,25 < x < 0,33$ ). Su calcinación a elevadas temperaturas proporciona óxidos mixtos que presentan carácter básico. En este trabajo se ensayó una hidrotalcita comercial, la HYCITE 713 Mg/Al, con un tamaño de partícula de 160-320  $\mu m$  y cuya basicidad, previamente determinada en el grupo de investigación, es de  $0,33 \text{ mmol} \cdot g^{-1} \cdot 225$



**Figura 2.15. Estructura de las hidrotalcitas Mg/Al y resultados de su aplicación en la síntesis de 100.**

Dada la escasa funcionalización, fue imposible trabajar con la misma proporción de catalizador empleada en los apartados anteriores (20% mol), ya que esto supondría trabajar con más de 2 g de catalizador en tan solo 2,6 mL de disolvente, quedando los reactivos embebidos en el sólido, dificultándose la agitación e impidiendo la toma de muestras a distintos tiempos. Por eso se decidió emplear el doble de la cantidad en peso de resina IRA-400, lo que supone un 4% mol de catalizador. Cuando la HT fue ensayada en la reacción estudiada, se obtuvo una conversión del 39% a las 2 h con una selectividad moderada (46%). La conversión total se alcanzó a las 24 h con una selectividad final de **100** del 34% (Figura 2.15). Además, el tamaño de partícula del catalizador tras la reacción fue demasiado pequeño como para poder recuperar el catalizador, por lo que éste no pudo ser reutilizado. Así pues, ni los óxidos básicos ni los mixtos (HT) parecen ser catalizadores adecuados para la síntesis de monoésteres de glicerol a partir de glicidol.

### *Optimización de la catálisis heterogénea*

Dado que el único catalizador heterogéneo que ha mostrado buenos resultados y recuperabilidad aceptable en la síntesis de los monoéteres es la Amberlita IRA-400, se llevó a cabo con ella un estudio de la carga de catalizador para optimizar su recuperabilidad. En la Tabla 2.15, se pueden observar los resultados de conversión y selectividad que se obtienen al emplear tres proporciones distintas de catalizador (40, 20 y 10%) en la reacción de glicidol con metanol.

**Tabla 2.15. Resultados de la reacción de glicidol y MeOH catalizada por la resina IRA-400.** <sup>a</sup>

	Ciclo 1			Ciclo 2			Ciclo 3		
	40%	20%	10%	40%	20%	10%	40%	20%	10%
<b>1 h</b>	77(44)	54(80)	26(77)	32(75)	20(95)	16(75)	25(88)	13(69)	9(78)
<b>2 h</b>	90(58)	78(96)	46(94)	57(88)	54(89)	27(71)	43(84)	21(95)	19(84)
<b>3 h</b>	94(61)	90(98)	65(95)	67(86)	66(90)	41(91)	73(55)	34(94)	33(88)
<b>4 h</b>	98(62)	99(97)	84(96)	70(81)	69(96)	54(90)	85(59)	45(98)	44(87)

<sup>a</sup> **Condiciones:** 65 °C, 15:1 ratio molar de alcohol a Gli, adición lenta de glicidol (15 min), conversiones y selectividades (entre paréntesis, %) obtenidas mediante CG usando un P.I. (15%wt).

De este estudio se pueden extraer varias conclusiones: En primer lugar se comprueba que la carga óptima de catalizador heterogéneo también es un 20% mol, apenas más lenta que usando un 40%, pero con una selectividad similar o incluso mejor que empleando un 10%. Además se aprecia claramente que la selectividad hacia el monoéter **100** no es constante a lo largo del tiempo de reacción, si no que crece, alcanzando el máximo a conversión completa. En cuanto a la recuperabilidad, la actividad del catalizador, así como la selectividad, disminuyen de forma progresiva al reutilizarlo, debido a la pérdida de grupos amonio en el calentamiento, agitación mecánica, etc., si bien parece que el mejor comportamiento se observa para una carga del 20%.

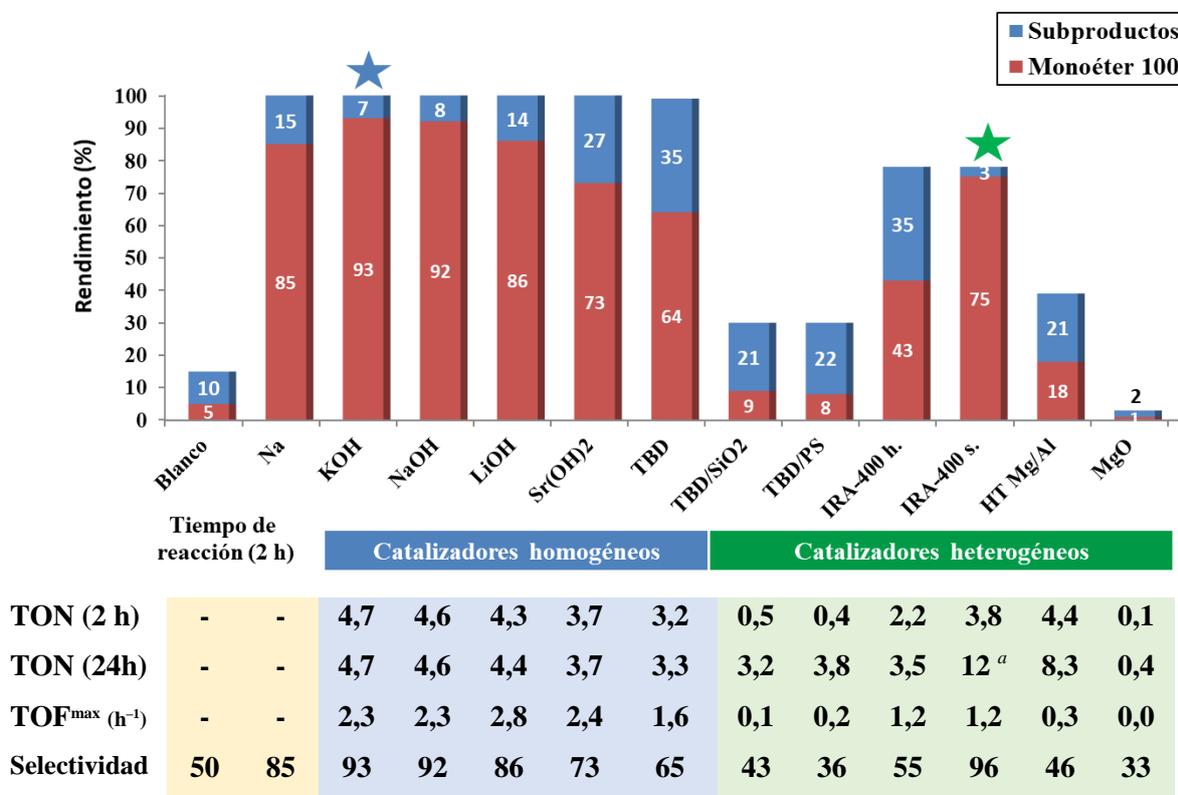
#### *2.2.1.3.- Comparación de todos los catalizadores básicos estudiados*

Una vez probados todos los catalizadores básicos en la reacción de glicidol con los distintos alcoholes, se va a realizar una comparativa en términos de actividad, productividad catalítica y recuperabilidad. Para ello resulta interesante comparar los valores de conversión y selectividad, así como el número de recambio, que a un tiempo dado indica la eficiencia del catalizador (TON, Ecuación 2.1) y la frecuencia de dicho número catalítico de recambio (TOF, Ecuación 2.2).

$$TON \text{ (Turnover Number)} = \frac{\text{moles producto}}{\text{mol catalizador}} \quad \text{Ecuación 2.1}$$

$$TOF \text{ (Turnover Frequency)} = \frac{\text{moles producto}}{\text{mol catalizador} \cdot \text{tiempo (h)}} \quad \text{Ecuación 2.2}$$

En la Figura 2.16 se recoge la comparación de todos estos parámetros para todos los catalizadores ensayados en la reacción entre glicidol y metanol, para un tiempo de referencia de 2 horas, e incluyendo también el blanco de reacción y el uso estequiométrico de sodio metálico.



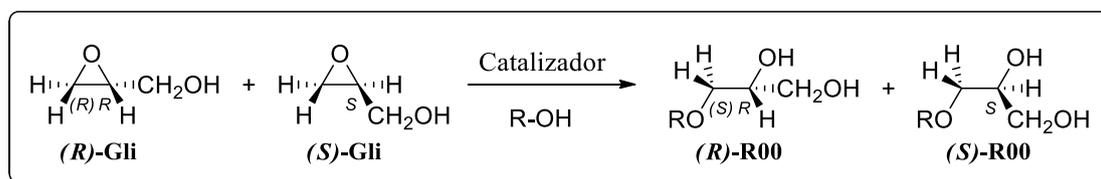
<sup>a</sup> TON acumulado a lo largo de tres ciclos.

Fig. 2.16. Comparativa de los catalizadores básicos estudiados en la síntesis de 100 a partir de glicidol.

Se puede concluir que los catalizadores homogéneos son en general muy activos en la reacción estudiada, alcanzándose conversiones totales en menos de 2 h y valores máximos del número de recambio de 5, moderados debido al empleo de un 20% mol de carga de catalizador. En general los valores de selectividad son muy buenos, salvo para el caso de las bases orgánicas, obteniéndose rendimientos máximos en el caso de usar KOH y NaOH, que permiten mejorar los descritos previamente con Na, que además era usado en cantidades estequiométricas.<sup>207</sup> Por otro lado, los catalizadores heterogéneos son en general menos activos que los homogéneos, lo que se comprueba en la reducción de sus valores de TOF. Pese a ello, la Amberlita IRA-400, al poder ser recuperada permite alcanzar en 3 ciclos un TON acumulado casi tres veces superior al de los hidróxidos ensayados. Además, mediante el uso de la IRA-400 se alcanza el mayor valor de selectividad de todos los casos estudiados. En cambio los óxidos no han resultado ser catalizadores activos, selectivos ni recuperables. Hay que señalar por último, que estos datos obtenidos con metanol no serían extrapolables a la reacción de glicidol con otros alcoholes, lográndose menores rendimientos y selectividades en comparación con los obtenidos utilizando los hidróxidos.

### 2.2.2.- Estudio de la selectividad de la reacción: identificación de los subproductos y consideraciones mecanísticas

La reacción estudiada consiste en una sustitución nucleófila bimolecular ( $S_N2$ ) para la apertura de un anillo oxiránico con un alcóxido. A priori existen dos posiciones electrófilas que son susceptibles de recibir un ataque nucleofílico: una  $\alpha$  terminal menos sustituida y una  $\beta$  más sustituida.<sup>226</sup> Por otro lado, la apertura de un oxaciclopropano con un nucleófilo es un proceso estereoespecífico, ya que transcurre con inversión de la configuración, pero no enantioselectivo, mostrándose en el Esquema 2.17 los dos enantiómeros que se forman en igual proporción debido a que se parte de glicidol racémico. Si se parte de (*R*)- o (*S*)-glicidol se mantiene la configuración del carbono asimétrico, como se comprobó en la síntesis de (*R*)- y (*S*)-**Ph00** usando fenol y KOH. En cualquier caso, ambos enantiómeros no precisan ser separados para una aplicación disolvente.



Esquema 2.17. Formación de los dos R00 enantiómeros a partir de glicidol racémico.

En ausencia de catalizador se vio que el ataque de los diferentes alcoholes transcurría muy lentamente dada la baja nucleofilia de un alcohol en su forma protonada, y poco selectivamente debido a dos causas principales: Por un lado la posibilidad del ataque a dos carbonos distintos lo que conduce a la formación de dos regioisómeros (**R00** y **OR0**), aunque muy mayoritariamente al  $\alpha$  debido al menor impedimento estérico (ratio 23:1), y por otro lado la competición de los diferentes nucleófilos que se pueden formar: el alcohol, el glicidol de partida y el producto **R00**.

El empleo de la catálisis básica ha permitido un control total de la regioselectividad en cuanto al ataque al epóxido en el carbono menos sustituido, no observándose en ningún caso la formación del  $\beta$ -monoéter (**OR0**). Sin embargo, la competición entre los diferentes nucleófilos existentes en el medio de reacción hace que la selectividad hacia el producto deseado dependa de las condiciones de reacción: temperatura, dilución, velocidad de adición de glicidol y % de base, así como de la naturaleza del alcohol. Por ello se estimó interesante realizar un estudio mecanístico del proceso para intentar explicar la formación de los distintos subproductos detectados.

El estudio mecanístico de la síntesis de los monoéteres resulta un tanto complejo debido a todos los procesos que pueden tener lugar en el medio de reacción. Uno de los principales factores que determinan la selectividad en la formación del monoéter deseado va a ser la acidez relativa del alcohol utilizado con respecto a la del glicidol de partida y los monoéteres generados.

Esto posibilita o no la formación de los alcóxidos competitivos que van a generar toda una serie de subproductos resultantes de la oligomerización de glicidol consigo mismo, además de oligómeros que provienen del ataque del alcóxido del alcohol de partida o del producto. En particular, el glicidol tiene un  $pK_a$  más bajo que el de los alcoholes utilizados, por lo que su oligomerización va a producirse con facilidad, generando moléculas muy variadas (Figura 2.17).

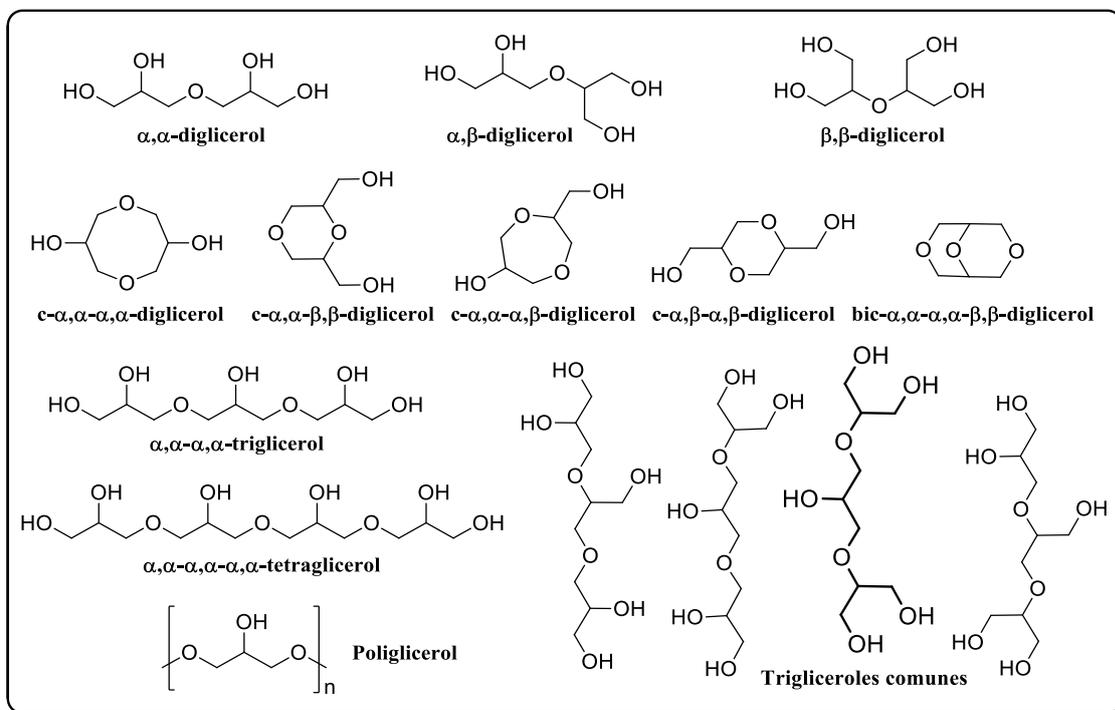


Figura 2.17. Principales moléculas procedentes de la oligo- y polimerización de glicidol.

Los principales oligómeros que se generan en la reacción de glicidol con alcoholes fueron identificados, aislados mediante cromatografía en columna y caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectrometría de Masas de alta resolución (HRMS). En la Parte Experimental se recoge dicha caracterización, junto a las condiciones utilizadas para su aislamiento. Los cromatogramas de la reacción estudiada muestran dos grupos principales de picos a tiempos mayores que el del monoéter, correspondientes a distintos oligómeros. A modo de ejemplo, la Figura 2.18 muestra los dos grupos de señales de dímeros referidos anteriormente, el primero en torno a 12 min, correspondiente a los compuestos  $\alpha,\alpha$ -diglicerol,  $\alpha$ -glicidilglicerol y a sus variados isómeros, y el segundo correspondiente a los dímeros alquilados (alquildigliceroles), especialmente el dímero lineal **R0o00**, en torno a 14 min, identificándose en pequeña proporción el dímero ramificado **0(o0R)0**. Se forman también oligómeros de tres unidades o más, e incluso poligliceroles en mucha menor medida, que apenas van a ser detectados por CG debido a su escasa volatilidad. Las señales correspondientes a una compleja mezcla de trigliceroles aparecen en este caso en torno a 18 min, solamente habiéndose podido aislar el compuesto  $\alpha,\alpha-\alpha,\alpha$ -triglicerol.

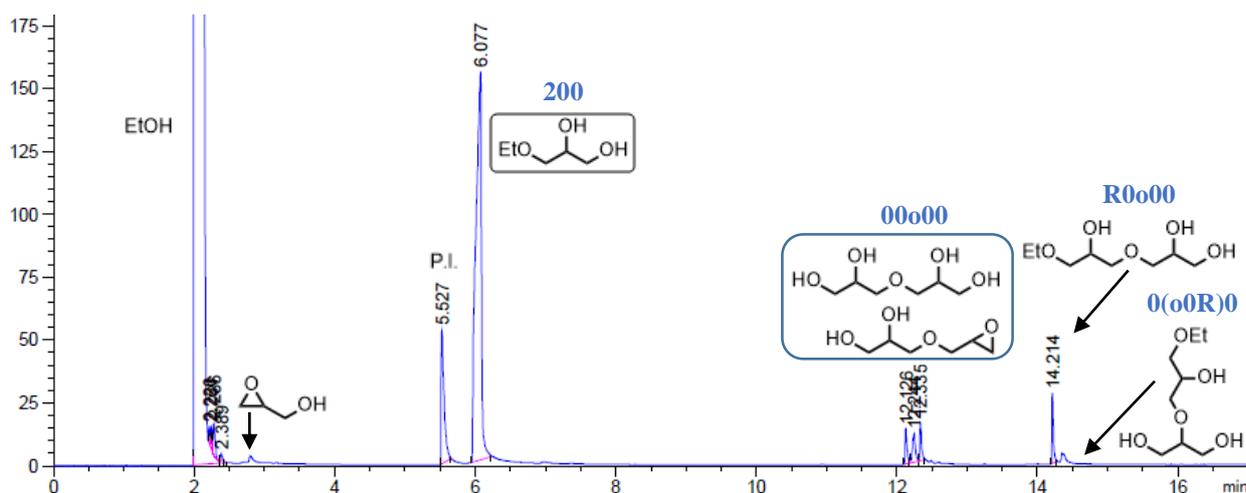


Figura 2.18. Cromatograma de la reacción de glicidol con etanol a un tiempo de 2 h.

La cuantificación de los diferentes oligómeros es una tarea muy compleja. Si bien la suma de los mismos puede ser fácilmente calculada por diferencia entre la conversión de glicidol y el rendimiento de **R00**, su cuantificación individual es muy difícil por CG, en primer lugar porque no volatilizan de forma cuantitativa en el inyector, además de porque son moléculas muy similares y los picos se superponen en los cromatogramas. La purificación de un crudo de reacción de glicidol con etanol mediante cromatografía de columna permitió realizar un balance de masas entre el monoéter **200** y la suma de los oligómeros, cuya proporción se corresponde al 57% vs 43% cuantificado mediante CG utilizando un patrón interno. Tres oligómeros son mayoritarios, especialmente el dímero alquilado **R0o00**, en una proporción del 80% sobre el total de dímeros, junto con  $\alpha$ -glicidilglicerol y  $\alpha,\alpha$ -diglicerol. Reacciones detenidas a diferentes tiempos permitieron comprobar que la concentración de  $\alpha$ -glicidilglicerol va disminuyendo drásticamente con el tiempo en favor de  $\alpha,\alpha$ -diglicerol, debido a la hidrólisis de dicho epóxido. En estas pruebas se tuvo en cuenta además que el glicidol de partida tiene una pureza del 96% *wt*, por lo que inicialmente hay un 4% de una mezcla de  $\alpha$ -glicidilglicerol y  $\alpha,\alpha$ -diglicerol en proporción 5,8:1.

Finalmente, se probó a cuantificar los diferentes dímeros mediante derivatización de los grupos hidroxilo, con el fin de convertir a los oligómeros en especies que pudieran ser cuantitativamente volatilizadas en el inyector. Para ello, se realizó la acetilación de  $\alpha,\alpha$ -diglicerol, de  $\alpha,\alpha,\alpha$ -triglicerol, y finalmente del crudo de la reacción. La acetilación se llevó a cabo a 90 °C en 2 h, utilizando anhídrido acético en piridina y 4-dimetilaminopiridina. Tras extraer el crudo derivatizado, los dímeros derivatizados se observaron en la fase orgánica, solapando los picos correspondientes a los compuestos **R0o00** y  $\alpha,\alpha$ -diglicerol, ya que una vez acetilados la semejanza estructural entre ellos es casi total. Finalmente se calibró la mezcla de dímeros acetilados, lo que permitió calcular un rendimiento de dímeros del 44%, coincidente con el 43% obtenido por CG.

Una vez identificados los subproductos mayoritarios de la reacción estudiada, inclusive el glicerol, se plantearon los posibles ciclos catalíticos que pueden dar lugar a los mismos, además de a la formación del producto principal de la reacción, el monoéter **R00** (Figura 2.19).

En primer lugar, el ciclo I corresponde a la formación del  $\alpha$ -monoéter de glicerol. Esta tiene lugar por el ataque nucleofílico del alcóxido **3**, procedente de la desprotonación inicial en medio básico (KOH) del alcohol elegido **2**, a glicidol **1**. A través del Estado de Transición (ET) **4** se genera el precursor desprotonado del monoéter **R00**. Esta molécula **5** se va a protonar con facilidad en el medio de reacción fuertemente prótico, generando el 3-alcoxi-1,2-propanodiol **8 (R00)**.

El resto de los ciclos corresponden a la formación de diferentes oligómeros, concretamente los ciclos II, III y V con los oligómeros alquilados, y el IV y VI con el diglicerol. Así pues, la prototropía del compuesto **5** a través del ET cíclico **6** va a generar el compuesto **7**, capaz de atacar a una molécula de glicidol, generando tras la protonación de **10** el dímero lineal **R0o00 11** (Ciclo II). Por otro lado, el compuesto **5** es un posible nucleófilo que también puede reaccionar con glicidol, generando tras la protonación de **13** el dímero ramificado **0(o0R)0 14** (Ciclo III). Es muy probable que todos estos ET estén estabilizados mediante un enlace de hidrógeno entre el oxígeno oxiránico y el grupo hidroxilo del glicidol, tal y como se observa en la figura de los mecanismos. Además, estos productos de oligomerización son termodinámicamente más estables.

Asimismo, la base puede desprotonar como se ha visto ya al glicidol, de forma análoga y competitiva a la formación de **3**, siendo el glicidóxido **15** susceptible de atacar a otra molécula de glicidol, generando tras la protonación de **17** el oligómero **18** identificado por RMN (Ciclo IV). Este compuesto intermedio **18** posee un reactivo anillo oxiránico que puede ser atacado a su vez por cualquiera de los nucleófilos presentes en el medio, principalmente: el alcoholato **3**, que permite generar de nuevo el dímero lineal **11** (Ciclo V); un  $\text{OH}^-$  libre, que a través de la protonación de **22** va a constituir la principal ruta de formación de  $\alpha,\alpha$ -diglicerol **23** (Ciclo VI); un nuevo glicidóxido **15**, dando lugar al trímero  $\alpha,\alpha,\alpha$ -triglicerol **27**; e incluso por los nucleófilos **5** ó **7**, abriendo la posibilidad de formación de los trigliceroles alquilados (véase la Tabla 7.12). Finalmente, señalar que en presencia de agua en el medio de reacción, puede tener lugar también el ciclo VII, por el que el glicidol es hidrolizado formando el intermedio **25**, precursor del glicerol que solamente ha sido detectado en aquellas reacciones en las que no se trabajó en ausencia de humedad o se empleó el catalizador Amberlita<sup>®</sup> IRA-400 sin secar. Además hay que señalar que la presencia de agua también se debe a su formación en la desprotonación del alcohol de partida, lo que podría contribuir a incrementar las reacciones laterales indeseadas.

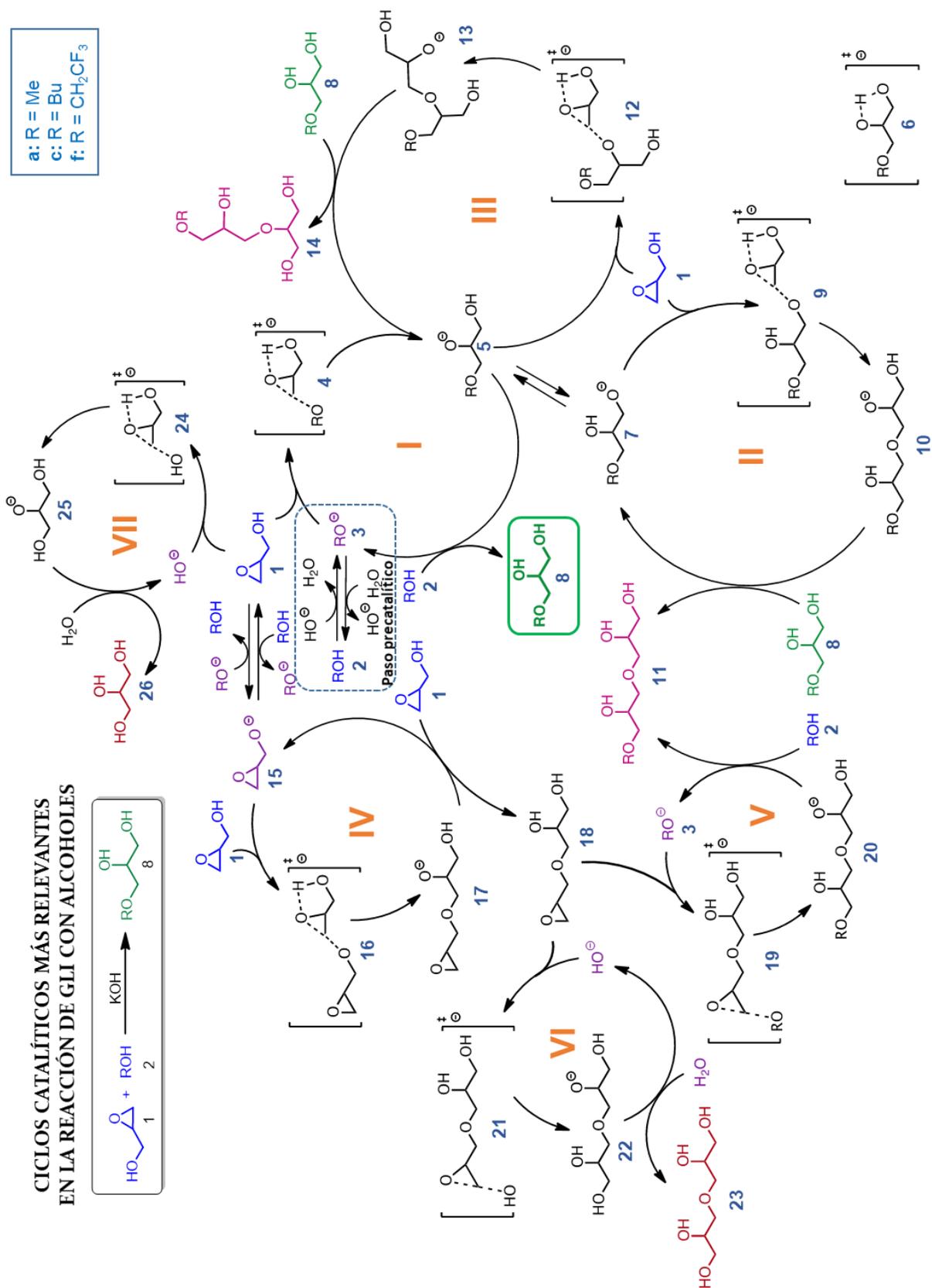


Figura 2.19. Ciclos catalíticos de la reacción de glicidol (1) con un alcohol ROH en medio básico.

Con la finalidad de explicar la formación de los diferentes productos de la reacción, se realizó un estudio computacional calculando las energías para la reacción de formación de los monoéteres **R00**, y los tres principales dímeros **11**, **14** y **18**, para los siguientes tres alcoholes tipo: a) metanol, b) butanol y c) 2,2,2-trifluoroetanol. Todos los reactivos, intermedios, ET y productos de reacción han sido calculados utilizando el nivel teórico PCM(solvent)/B3LYP/6-311++G(d,p). Los datos completos de energías se pueden consultar en el Apéndice 8.2. Como es lógico, al trabajar con la mezcla racémica de glicidol, en las dimerizaciones se generarán dos pares de diastereómeros, hecho que también se tuvo en cuenta en los cálculos realizados. Para comenzar la discusión es necesario estudiar la formación del alcóxido **3**. Se trata de un equilibrio previo al ataque a la molécula de glicidol para la generación del producto deseado. La constante del equilibrio calculada fue de 1,16 para MeOH (a) y 0,68 para BuOH (b). Sin embargo, es preciso tener en cuenta que el alcohol se encuentra en un enorme exceso molar, 75:1 con respecto a la base, lo que desplaza el equilibrio hacia la formación del correspondiente alcóxido **3**. Esto es aún más claro en el caso del TFE (c), donde la constante de equilibrio es de  $1,85 \cdot 10^{11}$ . Por lo tanto, el equilibrio va a estar desplazado cuantitativamente hacia el alcóxido, quedando en el peor de los casos menos de un 2% de  $\text{OH}^-$ , especie con un papel despreciable en la formación de subproductos.

Los perfiles de reacción mostrados en la página siguiente presentan las energías de activación de los distintos caminos de reacción a través de los principales ciclos implicados: el I (en azul), el II (en naranja), el III (en rojo), el IV (en morado) y el V (en naranja a la izquierda), descartando para el estudio los ciclos VI, VII y VIII, que implican reacciones con el  $\text{OH}^-$  libre, que tal y como se ha comentado es una especie muy minoritaria en el sistema. Por otro lado, hay que tener en cuenta que los ciclos II, III y V requieren la formación previa de los compuestos **5** (I) y **18** (IV), por lo que la discusión se centrará en la competición entre la formación de estos dos compuestos, como precursores de los **R00** y los dímeros, respectivamente.

En el caso a) se observa que la reacción de glicidol **1** con metóxido **3a** para dar lugar al monoéter desprotonado tiene una barrera de activación más baja que la reacción de glicidol con el glicidóxido **15** ( $20,7$  vs  $21,9$  kcal·mol<sup>-1</sup>), que conduce a la formación del dímero **18** desprotonado. Sin embargo, el glicidol tiene un pK<sub>a</sub> más bajo que el del metanol, por lo que en las condiciones de reacción el equilibrio entre **1** y **15** se va a encontrar desplazado hacia la especie desprotonada de glicidol **15** (con una constante de equilibrio calculada de 84 a 65 °C). Dadas estas condiciones de equilibrio de tipo Curtin-Hammett, la relación de productos obtenidos va a depender de las energías de los ET de los productos, siendo la barrera de activación efectiva de la reacción entre **1** y **3a** mayor que la de la reacción de dimerización por 1,8 kcal·mol<sup>-1</sup>.

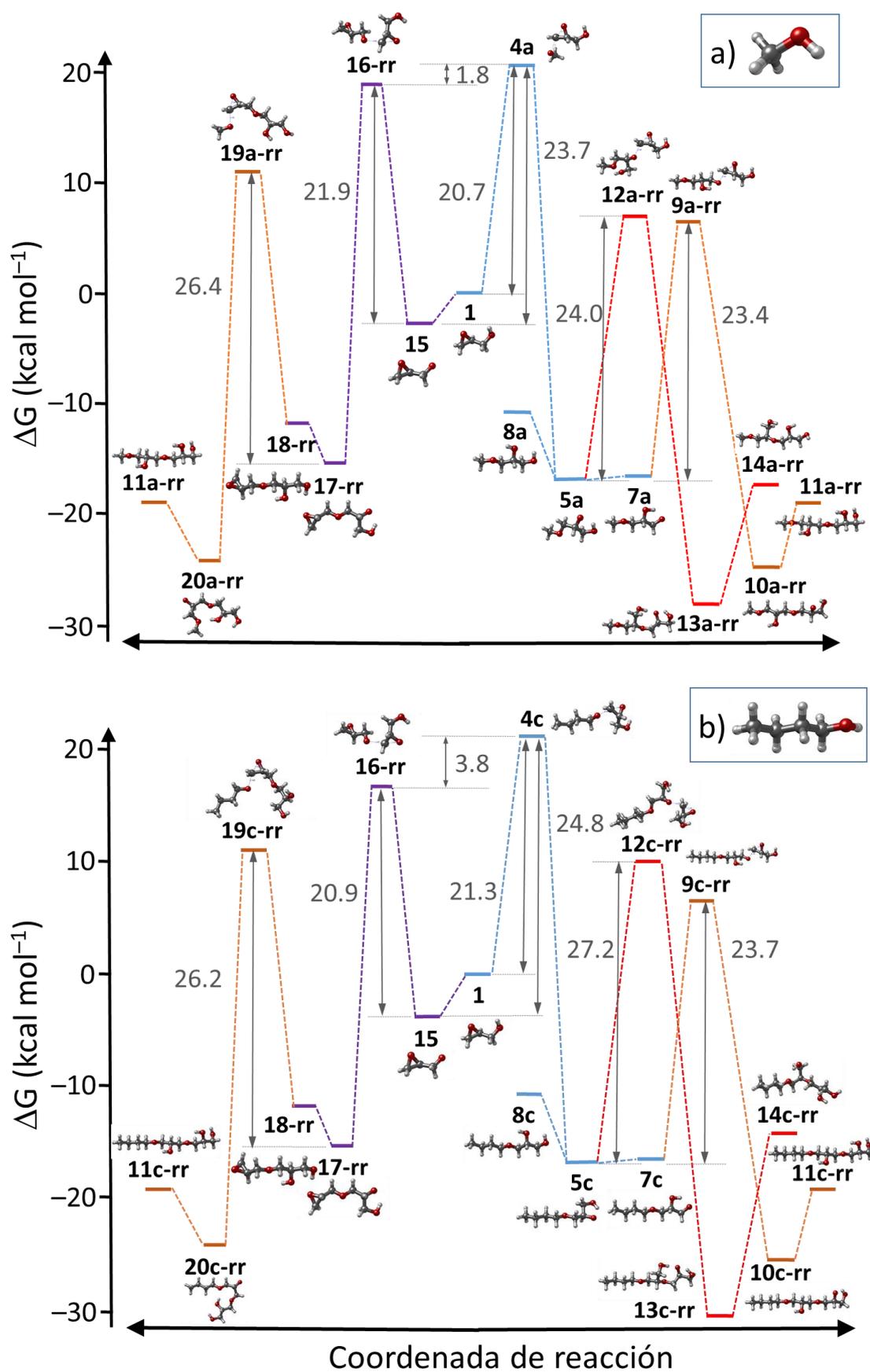


Figura 2.20. Perfiles energéticos calculados para la reacción de glicidol con a) metanol y b) butanol.

En el caso b) ni siquiera las barreras de activación intrínsecas favorecen la reacción de formación de **5c**. Además, el equilibrio entre **1** y **15** está aún más desplazado hacia la desprotonación de glicidol (con una constante de equilibrio de 185), por lo que la diferencia de barreras de activación efectivas aumenta hasta  $3,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Esta parece ser la explicación de la disminución observada de la selectividad de **R00** al pasar de metanol a alcoholes de cadena larga como el BuOH (de 93 a 60%). En ambos tipos de alcoholes se puede observar que una vez formado **5** (en rápido equilibrio con **7**) la energía de activación de la formación de **11** (desprotonado) es mayor que la de **14**, que como se ha visto prácticamente no se forma experimentalmente. Por otro lado, utilizando estos alcoholes alquílicos, la protonación para formar el producto final es siempre un proceso endotérmico (véase el paso de **5a** a **8a**, o también el paso de **5c** a **8c**).

En el caso c) se aprecia que el equilibrio entre **1** y **15** está completamente desplazado hacia el glicidol protonado, por lo que las barreras efectivas son  $23,5$  frente a  $29,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , estando así la formación del monoéter **3F00** favorecida por  $6,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  con respecto a la dimerización. Este hecho, sumado a que la protonación de **5f** va a ser exotérmica, retirando del medio el alcóxido del producto formado, explicaría la alta selectividad observada al utilizar alcoholes más ácidos como el TFE (90%). Sin embargo, la barrera de activación sigue siendo mayor que en el caso del metanol, observándose como consecuencia tiempos de reacción más largos (24 h vs 2 h).

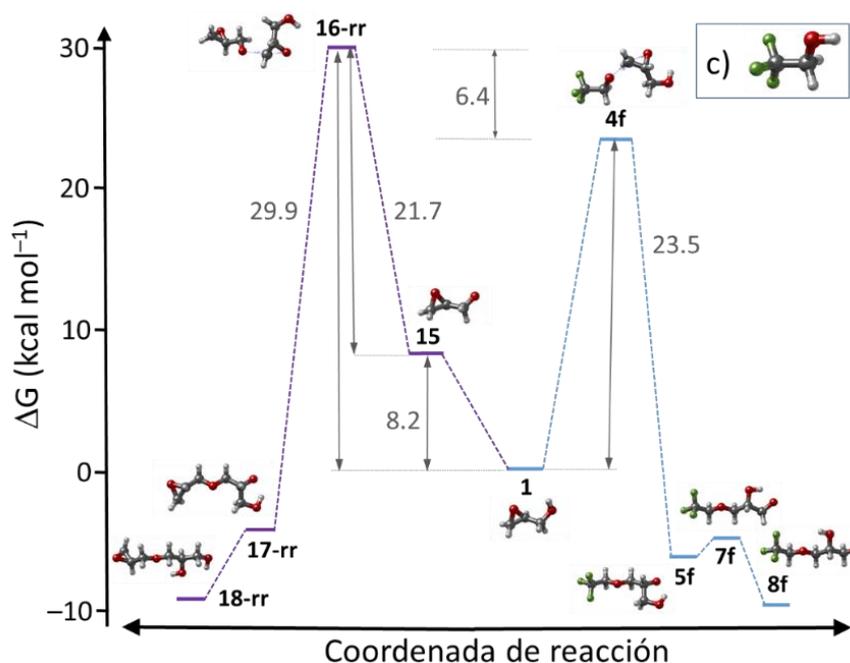
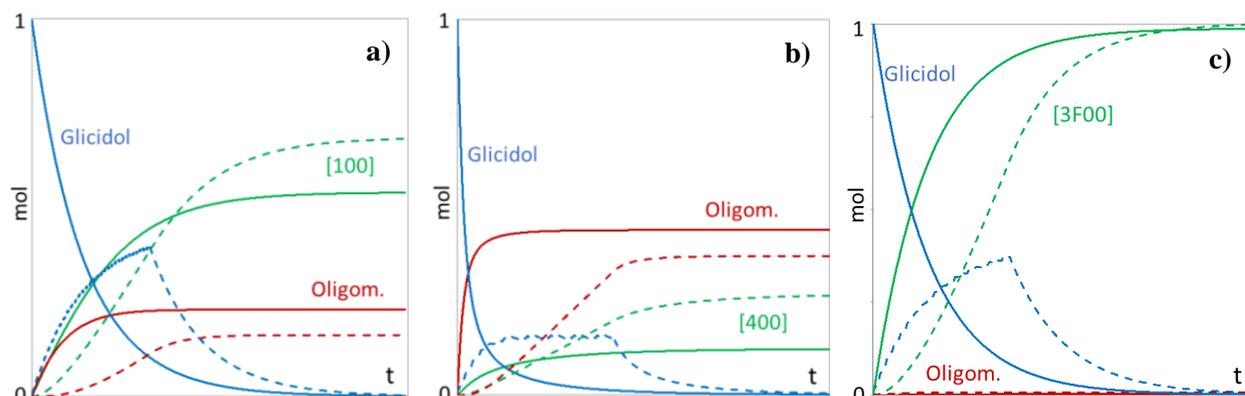


Figura 2.21. Perfil energético calculado para la reacción de glicidol (**1**) con c) TFE.

Es preciso tener en cuenta que el estudio computacional anterior simplemente incluye representaciones de energías, obviando los efectos de concentración, que en este caso pueden llegar a ser muy importantes, dado el exceso utilizado de alcohol con respecto a glicidol.

Por ello se realizó la simulación semicuantitativa de la cinética de reacción para los 3 casos. Las constantes de velocidad empleadas para representar las cinéticas de la Figura 2.22 fueron calculadas según la Ecuación de Eyring (Eq. 2.3) a partir de las energías de activación efectivas (teniendo en cuenta la concurrencia de reacciones laterales) y las  $K_{eq}$  calculadas anteriormente.

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad \text{Ecuación 2.3}$$

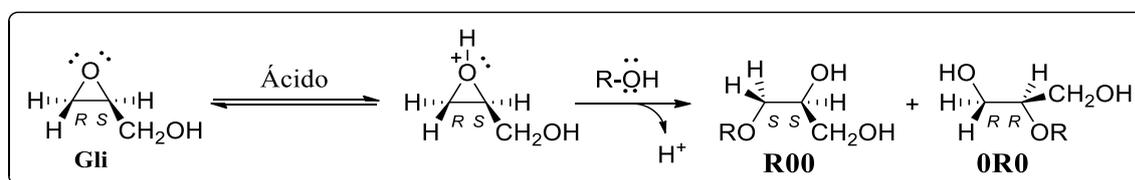


**Figura 2.22. Simulaciones cinéticas de la reacción estudiada de glicidol con los tres diferentes alcoholes: a) Metanol, b) Butanol, c) Trifluoroetanol. La línea discontinua indica adición lenta de glicidol.**

Observando la variación de las concentraciones de glicidol, **R00** y digliceroleos con el tiempo, en el caso a) la cantidad de glicidol disminuye progresivamente generándose simultáneamente ambos productos. En cuanto a la selectividad hacia el producto deseado, es de apenas el 54% con respecto al glicidol inicial, pese a la menor energía de activación, lo que demuestra la importancia del efecto de concentración. Sin embargo, cuando se considera una adición lenta del glicidol (líneas discontinuas) la selectividad hacia **100** se incrementa hasta casi el 70%, lo cual es razonable debido a que la dimerización es de orden 2 con respecto a glicidol. En el caso de la reacción con BuOH b) se observa una conversión más rápida de glicidol con el tiempo, tal y como se observó experimentalmente, y en el caso de la adición lenta se consume aparentemente a la misma velocidad con la que es adicionado. Pese a esta situación idónea, la desfavorable energía de activación hace que la selectividad hacia **400** no alcance ni siquiera el 30%, predominando por lo tanto la formación de oligómeros. Los valores calculados son aún menores que los experimentales (42% *batch*, 60% adición lenta), debido a la estimación de las constantes de velocidad directamente a partir de las barreras calculadas, y a la simplificación de las reacciones laterales, pese a lo cual coinciden con las tendencias observadas experimentalmente. Finalmente, en el caso de la reacción con trifluoroetanol c), las elevadas energías de activación de los procesos laterales de oligomerización se traducen en una excelente selectividad hacia el producto **3F00**, apenas afectada por el modo de adición del glicidol (99%).

### 2.2.3.- Empleo de la Catálisis Ácida

En los libros de química orgánica básica se afirma que la apertura de un oxaciclopropano en medio básico se produce por ataque a la posición menos sustituida, como se ha visto anteriormente, mientras que en medio ácido el ataque tiene lugar en la más sustituida. Una vez se dispuso de buenos catalizadores básicos para la síntesis de los monoéteres **R00**, se planteó el empleo de la catálisis ácida para abordar la síntesis de los **OR0**. En este caso, la reacción seguiría el mecanismo recogido en el Esquema 2.18, según el cual el epóxido se protona por acción del catalizador ácido, aumentando así el carácter electrofílico del anillo y favoreciendo el ataque del nucleófilo, que se produciría mayoritariamente en el carbono más sustituido. Además, las posibles reacciones laterales requerirían el ataque del glicidol o del producto formado a una molécula de glicidol, lo que estaría a priori desfavorecido dado su menor carácter nucleófilo con respecto al alcohol ROH.



Esquema 2.18. Formación de los dos regioisómeros por reacción de Gli con un alcohol en medio ácido.

Sin embargo, las primeras pruebas realizadas en la reacción de glicidol con metanol catalizadas por diferentes ácidos homogéneos mostraron la formación de ambos regioisómeros (Figura 2.23) siendo el mayoritario el compuesto **100**, procedente de la apertura del anillo por el carbono menos sustituido, frente al **010**. En este caso, la presencia del grupo CH<sub>2</sub>OH unido al anillo oxiránico en la molécula de glicidol parece alterar la regioquímica de la reacción, con respecto a lo comúnmente descrito para la apertura de epóxidos en medio ácido.

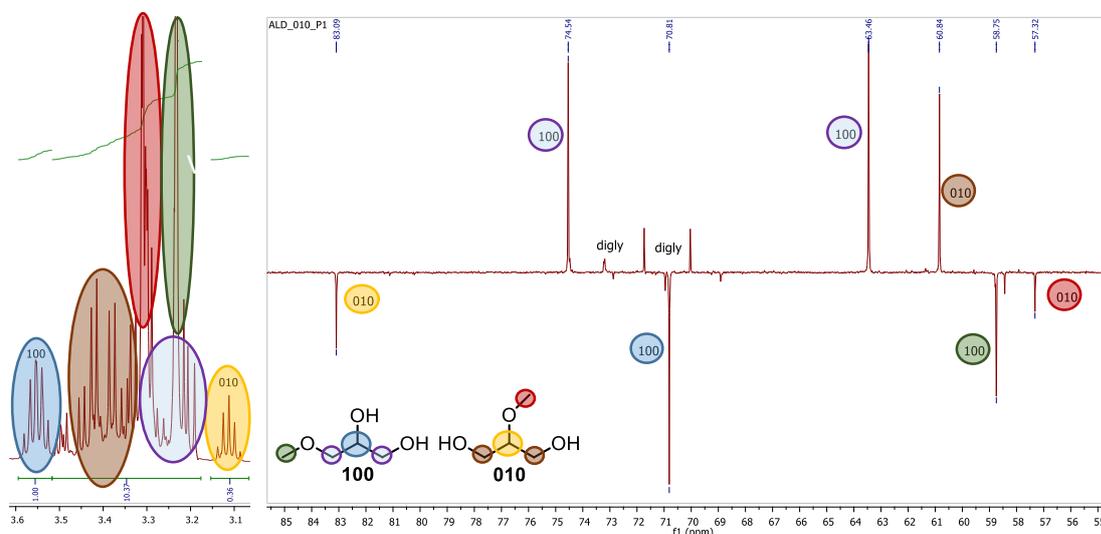


Fig. 2.23. <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C RMN de un crudo de la reacción de glicidol con MeOH catalizada en medio ácido.

A pesar de este contratiempo se prosiguió con el ensayo de catalizadores ácidos con el fin de soslayar los problemas de selectividad en las reacciones llevadas a cabo con catálisis básica.

### 2.2.3.1.- Empleo de la Catálisis Ácida Homogénea

En primer lugar se decidió emplear la catálisis ácida homogénea, en el estudio de la reacción entre glicidol y metanol, como alcohol test y disolvente de la reacción. Ya se vio que en ausencia de catalizador se obtenían ambos regioisómeros (**100/010**) en una proporción 23:1 a las 24 h. Al emplear catalizadores ácidos homogéneos de Brønsted como sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) o trifluorometanosulfónico (tríflico,  $\text{HSO}_3\text{CF}_3$ ) se obtienen mezclas de ambos regioisómeros. Hay que tener en cuenta que al emplear la catálisis ácida es conveniente trabajar a bajas temperaturas para evitar reacciones de eliminación o de condensación del alcohol de partida, y favorecer así la reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  deseada. Utilizando un 10% mol de ácido a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (con un exceso de alcohol con respecto a glicidol 15:1 mol), se produce la conversión completa del producto de partida en 5 h con  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , obteniéndose un 95% de rendimiento de una mezcla de monoéteres en proporción 77:23 (**100/010**), mientras que con ácido tríflico se produce en 15 min un 78% de rendimiento de la mezcla de **100** y **010** en proporción 74:26. Con este segundo ácido, mucho más reactivo, se acorta sensiblemente el tiempo de reacción sin modificarse la proporción entre los dos monoéteres, pero a costa de disminuir el rendimiento de mezcla (95 a 78%) por la formación de subproductos. En un intento por acortar los tiempos de reacción, en el caso de utilizar  $\text{H}_2\text{SO}_4$  se ensayaron sendas reacciones a 25 y  $65\text{ }^\circ\text{C}$ . En estos casos el tiempo necesario para la conversión total de glicidol se redujo a la mitad pero se observó una disminución creciente de la selectividad con la temperatura. Así los rendimientos de monoéteres pasaron del 95% a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  al 79% a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  y 74% a  $65\text{ }^\circ\text{C}$ , manteniéndose una ratio **100/010** de en torno a 70:30 en todos los casos estudiados.

Una vez ensayados los ácidos de Brønsted homogéneos, se pasaron a ensayar distintos sólidos con este mismo tipo de acidez con el propósito de evaluar su actividad en la reacción test. El uso de **catalizadores heterogéneos** permitiría una mejor separación del catalizador y una menor pérdida de producto en el tratamiento de la reacción, mejorando la sostenibilidad del proceso.

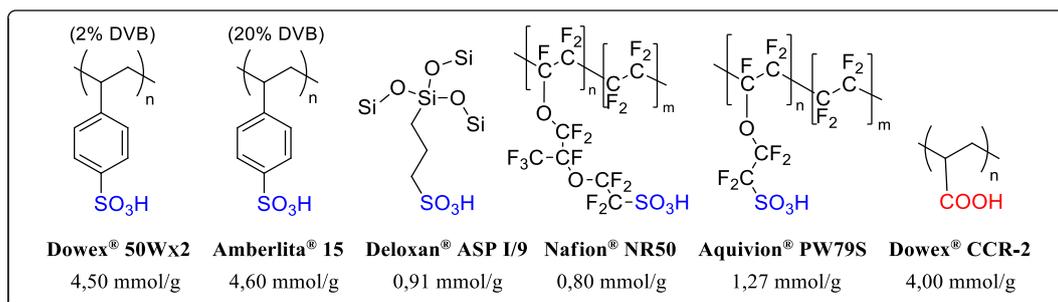


Figura 2.24. Estructura y funcionalización de las resinas ácidas de Brønsted utilizadas.

### 2.2.3.2.- Empleo de la Catálisis Ácida Heterogénea de Brønsted

Como ácidos heterogéneos de Brønsted se seleccionaron varias resinas con grupos sulfónicos ya sean arilsulfónicas con diferentes grados de entrecruzamiento como Dowex<sup>®</sup> 50WX2 y Amberlita<sup>®</sup> A-15, alquilsulfónicas como Deloxan<sup>®</sup> ASPI/9, perfluorosulfónicas como Nafion<sup>®</sup> NR50 y Aquivion<sup>®</sup> PW79S, así como un Carbón Hidrotermal Sulfonado obtenido a partir de glucosa.<sup>227</sup> Asimismo se probó una resina con grupos carboxílicos, Dowex<sup>®</sup> CCR-2 (Figura 2.24). Además de las resinas mencionadas, se probaron como catalizadores heterogéneos ácidos de Brønsted distintos aluminosilicatos (Figura 2.25). Se escogieron para ello la Montmorillonita K10-H<sup>+</sup>, así como dos zeolitas de estructura de poro definido y alta superficie (H-β y ZSM-5), todos ellos catalizadores selectivos ya empleados en la eterificación de glicerol con etanol.<sup>119</sup> La acidez de Brønsted de estos sólidos va a provenir de los protones intercambiables de su estructura.

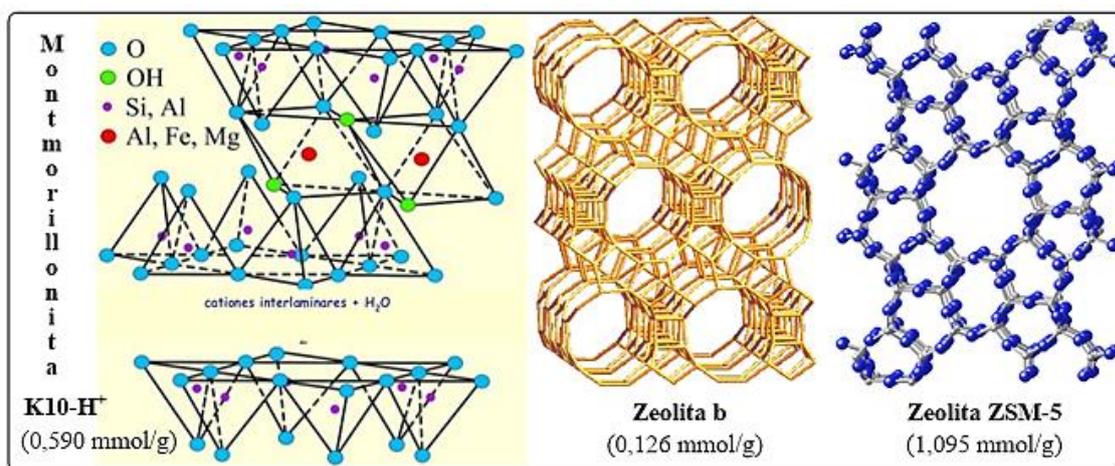
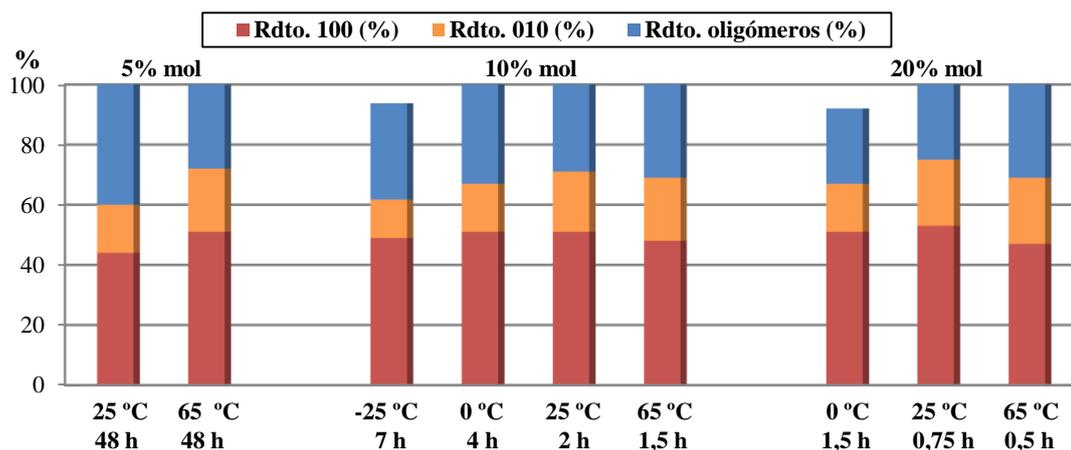


Figura 2.25. Estructura y funcionalización de los aluminosilicatos ensayados.

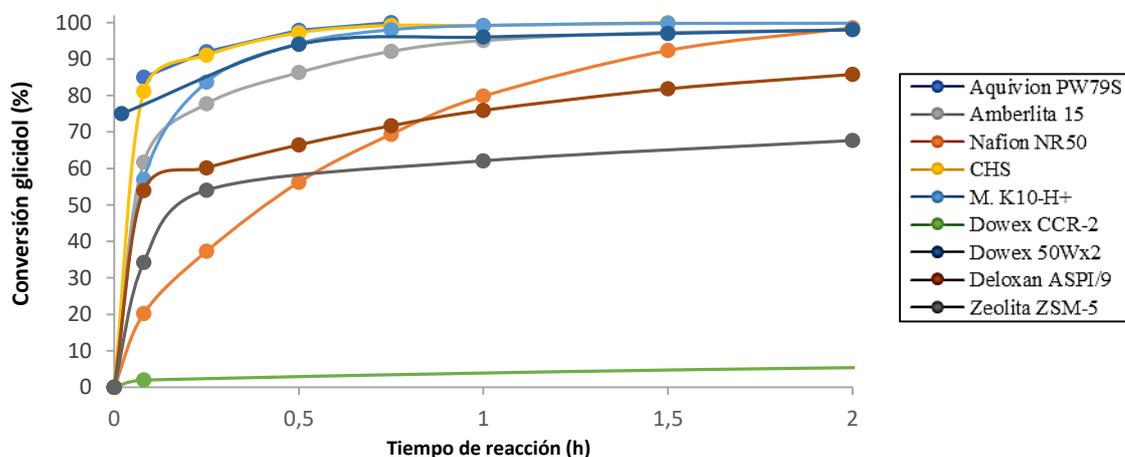
En primer lugar se optimizaron las condiciones para la reacción test entre glicidol y metanol empleando como catalizador **Dowex<sup>®</sup> 50WX2**. Esta resina está altamente funcionalizada con grupos arilsulfónicos anclados a una matriz de poliestireno con bajo grado de entrecruzamiento (2% de divinilbenceno, DVB), y ha sido muy empleada en procesos de catálisis sostenible.<sup>228</sup> Para ello se realizaron las reacciones a las temperaturas -25, 0, 25 y 65 °C, con cargas catalíticas del 5, 10 y 20% mol (con respecto a glicidol). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 2.26. Se observa una gran dependencia de la reactividad, es decir del tiempo al que se alcanza la conversión total de glicidol, con ambos parámetros experimentales, especialmente con la cantidad de catalizador. Con un 20% dichos tiempos oscilan entre 0,5 y 1,5 h (de 65 a 0 °C), dependiendo poco de la temperatura de reacción. No es el caso del 10% mol, donde cambian de 1 a 4 h, llegando a 7 h si se disminuye la temperatura de reacción hasta -25 °C. Finalmente, con un 5% mol el tiempo necesario para transformar todo el glicidol es de 48 h para las dos temperaturas estudiadas.



**Figura 2.26.** Estudio de la influencia de la carga catalítica y la temperatura en la reacción entre glicidol y metanol catalizada por Dowex® 50WX2 (ratio de alcohol 15:1 con respecto a glicidol).

En cuanto a las selectividades, la regioselectividad no se ve en absoluto afectada por la carga de catalizador, con ratios de 70:30 en todos los casos, aunque sí se observa una ligera mejora de la ratio **100/010** a temperaturas bajas (76:24 a 0 °C y 79:21 a -25 °C). Por el contrario, la selectividad hacia la formación de monoéteres depende mucho de los parámetros experimentales, incrementándose con la carga, pero sobre todo con la temperatura, hasta alcanzar un máximo a 25 °C, con rendimientos entre el 71 y el 75%. Dado que la ratio entre productos es más o menos constante, y lo que se desea evitar es la formación de oligómeros, obteniendo la mezcla de monoéteres en un tiempo razonable, se eligió una carga de 10% mol a una temperatura de 25 °C, como las condiciones óptimas a aplicar con el resto de catalizadores seleccionados. Esta decisión se ve además beneficiada en términos de sostenibilidad por la reducción del exceso de catalizador, así como por el ahorro energético que puede suponer trabajar a temperatura ambiente.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción se procedió a ensayar los distintos catalizadores heterogéneos ácidos de Brønsted seleccionados (Figura 2.27).



**Figura 2.27.** Comparativa de los ácidos de Brønsted ensayados en la reacción de glicidol con MeOH.

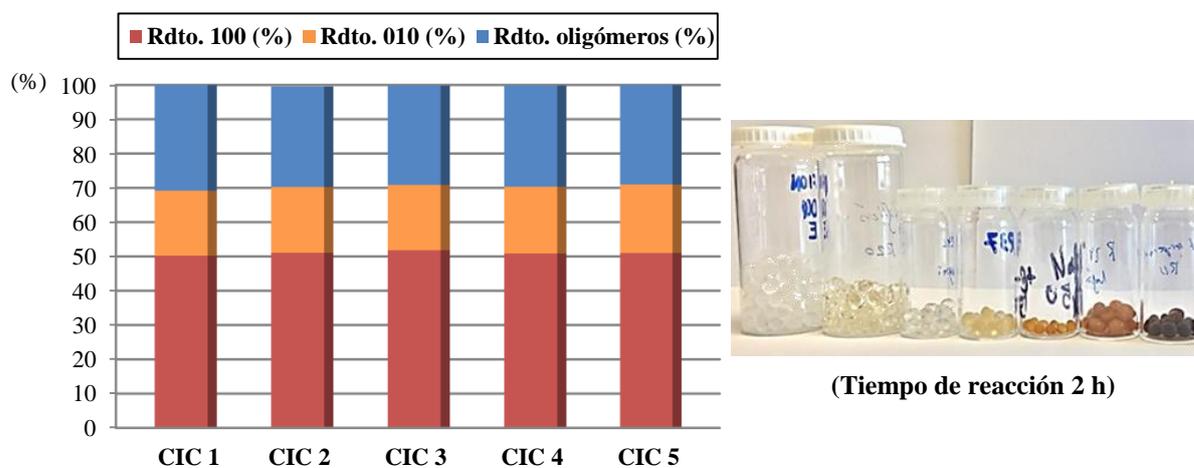
La **Amberlita® A-15** es un catalizador heterogéneo cuya única diferencia con la resina anterior es el mayor grado de entrecruzamiento (20% DVB), lo que puede modificar reactividad y selectividad por la diferente accesibilidad a los sitios activos. Utilizando un 10% mol de este catalizador se logró la conversión completa de glicidol en 3,5 h con un 66% de rendimiento de monoéteres en proporción 73:27. Esto supone casi el doble tiempo de reacción que en el caso de usar **Dowex® 50WX2**, lo que se debe al mayor entrecruzamiento del soporte, que dificulta el acceso de los reactivos a los grupos sulfónicos. En cambio la selectividad apenas se ve modificada. La resina **Deloxan® ASP I/9** posee un soporte más hidrófilo, un organopolisiloxano con grupos propilsulfónicos. Al usar un 10% mol de este catalizador son necesarias 6 h para alcanzar la conversión total de glicidol, pudiéndose atribuir este incremento en el tiempo de reacción a la menor acidez de los grupos alquilsulfónicos de la resina. El rendimiento de éteres fue del 70% con una ratio **100/010** de (73:27), lo que supone una selectividad casi idéntica al caso de la A-15. Entre las resinas fluorosulfónicas, al utilizar al 10% mol y 25 °C la resina **Nafion® NR50**, basada en un soporte polimérico perfluorado, se consigue completar la conversión de glicidol en 2 h de reacción, obteniéndose un 69% de rendimiento de monoéteres (ratio 73:27). Esta alta reactividad se debe a la gran acidez de los grupos fluoroalquilsulfónico con los que está funcionalizada esta resina (al 10-20%). Aún así, no es capaz de competir con el catalizador homogéneo, ácido triflico en este caso, debido a una cuestión de accesibilidad de los reactivos a los sitios catalíticos. Por otro lado, el catalizador **Aquivion® PW79S**, un composite formado por un copolímero de tetrafluoroetileno y sulfonil fluorovinil éter y sílice amorfa, es muy activo en la reacción estudiada, terminando la reacción en menos de 45 min, debido a la mayor acidez de sus grupos fluorosulfónicos, de forma similar a lo observado al pasar del sulfúrico al triflico. Desgraciadamente la selectividad hacia los monoéteres es muy baja, con un 57% de rendimiento, siendo la regioselectividad (69:31) ligeramente menor que la obtenida con ácidos no fluorosulfónicos. Como catalizador renovable se probó un **carbón hidrotermal sulfonado (CHS)** que ya ha sido aplicado por ejemplo en la esterificación de glicerol. En el caso de la reacción de glicidol con metanol, el CHS muestra una buena actividad, consiguiendo la conversión total en una hora y logrando un 63% de rendimiento de monoéteres en la mayor proporción de **100** observada (75:25). También se probó una resina de poliacrilato cuyos sitios activos no son grupos sulfónicos si no carboxílicos, **Dowex® CCR-2**, resultando ser un catalizador muy poco activo en la reacción de glicidol con metanol (14% de conversión en 24 h) debido a la escasa acidez de sus sitios activos. Por último entre los aluminosilicatos, se probó en primer lugar la **Montmorillonita K10**, una arcilla natural de estructura laminar de gran superficie (260 m<sup>2</sup>/g, relación Al/Si de 1,5:1), en su forma ácida, completándose la conversión de glicidol en apenas 1 h y logrando un 75% de

rendimiento de una mezcla de **100** y **010** en proporción 80:20. Así pues, se trata de un catalizador activo y selectivo (quimio- y regioselectivamente), pero además reproducible y estable térmica y mecánicamente. Con respecto a las zeolitas seleccionadas, aunque la **zeolita  $\beta$** , con una superficie de 408 m<sup>2</sup>/g y una relación Al/Si de 40:1, muestra una conversión rápida y buena selectividad, presenta problemas de reproducibilidad en los resultados dado que el P.I. y los productos se absorben en la gran cantidad de sólido utilizado debido a su baja funcionalización. Por el contrario, la **zeolita ZSM-5**, con una superficie de 564 m<sup>2</sup>/g y una relación Al/Si de 19:1, resultó ser un catalizador poco activo, alcanzándose el 68% de conversión de glicidol en 2 h, pero selectivo hacia la formación de los monoéteres (69% rendimiento de **100/010** en proporción 75:25).

### *Estudio de la recuperación y reutilización de los catalizadores ácidos de Brønsted*

Cuando los catalizadores de Brønsted fueron considerados para su recuperación, en varios de los casos ello no fue posible, como con Deloxan<sup>®</sup> y Aquivion<sup>®</sup>, donde los catalizadores gelifican en metanol imposibilitando su filtración posterior, y por tanto su reutilización. En el resto de los casos ensayados se recuperó y se reutilizó el catalizador heterogéneo. Tanto la A-15 como el carbón sulfonado mostraron una desactivación parcial en el segundo ciclo, con rendimientos del 48% (25 h) y 73% (120 h), pero sin modificarse la regioselectividad con respecto al primer ciclo. En cambio, tanto el Nafion<sup>®</sup> NR50 como la K10-H<sup>+</sup>, han resultado ser catalizadores reutilizables.

En el primer caso, el formato en esferas del Nafion<sup>®</sup> NR50 facilita su manipulación, incrementa su estabilidad y permite su recuperación una vez terminada la catálisis. Concretamente, se han podido realizar cinco ciclos de reacción sin pérdida de actividad o de regioselectividad, y lo que es muy importante, sin un aumento en la formación de subproductos (Figura 2.28).



**Figura 2.28.** Resultados obtenidos en la reacción de glicidol con MeOH catalizada por Nafion<sup>®</sup> NR50.

En cambio la arcilla K10-H<sup>+</sup> pudo ser recuperada y utilizada tres veces (Figura 2.29). En el segundo ciclo se logra en 2 h un 78% de rendimiento de monoéteres (ratio 83:17), mientras que en el tercero comienza la desactivación, bajando al 47% de rendimiento para el mismo tiempo.

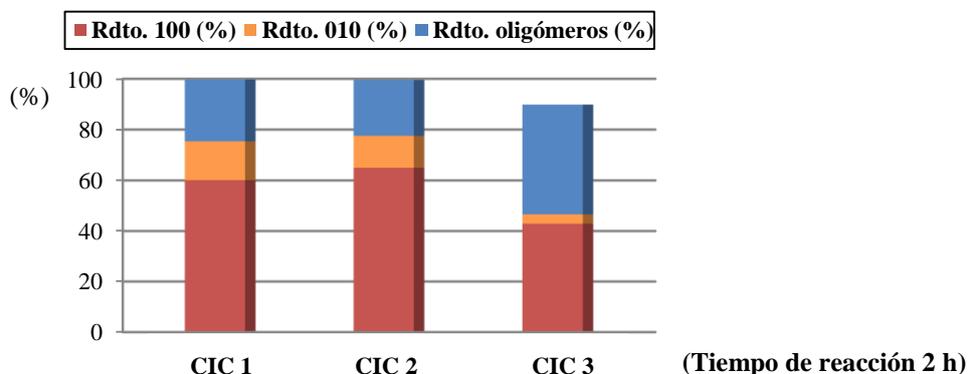


Figura 2.29. Resultados de la reacción de glicidol con MeOH catalizada por Montmorillonita K10-H<sup>+</sup>.

En la Tabla 2.16 se recoge una comparativa de los resultados obtenidos con cada uno de los catalizadores de Brønsted ensayados al 10% mol en la reacción de glicidol con metanol. Los catalizadores heterogéneos estudiados no pueden competir con los homogéneos en un primer ciclo de reacción, pero sí pueden ser reutilizados como K10-H<sup>+</sup> o Nafion<sup>®</sup> NR50, superando con creces el TON acumulado. Los mejores resultados se han obtenido con Dowex<sup>®</sup> 50WX2 como resina arilsulfónica, con Nafion<sup>®</sup> NR50 como fluorosulfónica, y sobre todo, con la arcilla K10-H<sup>+</sup>.

Tabla 2.16. Resultados obtenidos en la reacción de glicidol y MeOH catalizada mediante distintos ácidos de Brønsted homo- y heterogéneos, al tiempo de conversión completa de glicidol. <sup>a</sup>

	Ciclo 1			Ciclo 2		
	t (h)	Rdto. (%)	Ratio 100/010	t (h)	Rdto. (%)	Ratio 100/010
Ácido Sulfúrico	1,5	79%	71:29	x	x	x
Dowex <sup>®</sup> 50WX2	2	80%	70:30	> 4	n.d.	n.d.
Amberlita <sup>®</sup> A-15	3,5	66%	73:27	25	48%	72:28
Deloxan <sup>®</sup> ASP I/9	6	70%	73:27			
Ácido Triflórico	0,25	78%	74:26	x	x	x
Nafion <sup>®</sup> NR50	2	69%	73:27	1,5	70%	73:27
Aquivion <sup>®</sup> PW79S	0,75	57%	69:31			
CHS	1,5	63%	75:25	120	73%	75:25
Dowex <sup>®</sup> CCR-2	>24	13%	84:16			
Montmor. K10-H <sup>+</sup>	1,3	75%	80:20	2	78%	83:17
Zeolita β	0,5	n.d.	73:27			
Zeolita ZSM-5	27	69%	75:25			

<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 10% mol catalizador, 25 °C, 15:1 ratio molar de alcohol a glicidol, adición lenta de glicidol (15 min), atmósfera de Ar, calibración CG usando P.I. (diglyme 15% wt).

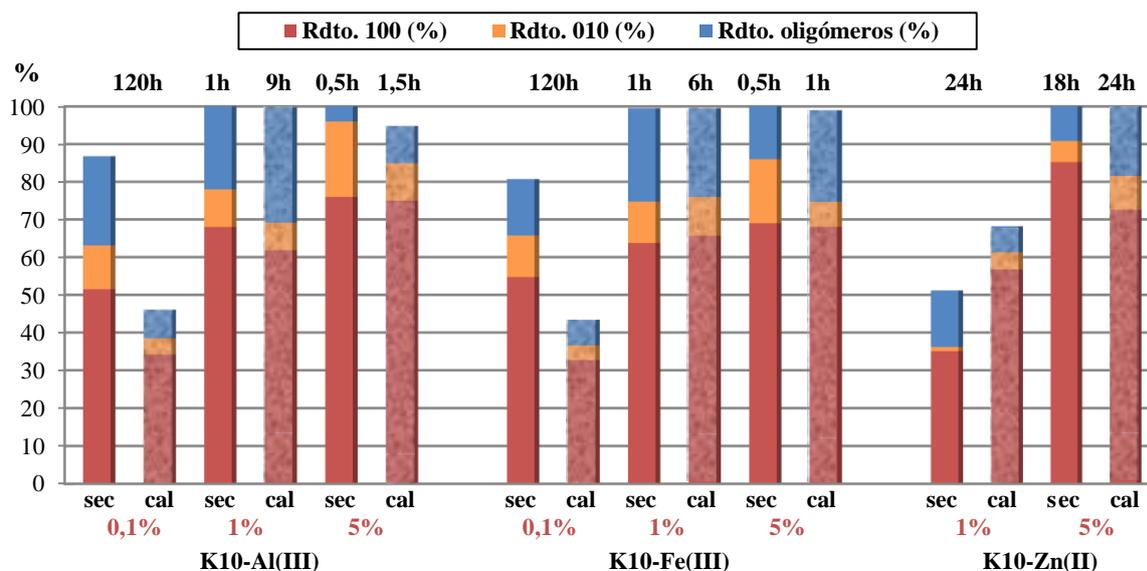
### ***Resultados obtenidos con distintos alcoholes utilizando catalizadores de Brønsted***

Con el catalizador ensayado más selectivo, la arcilla K10-H<sup>+</sup>, se probaron otros alcoholes tipo en las condiciones optimizadas para evaluar las diferencias de reactividad con el metanol. En el caso de usar BuOH, un alcohol más nucleófilo que el MeOH, la reacción se completa en 30 min. La selectividad es ligeramente inferior al uso de MeOH, lográndose un 70% de rendimiento de monoéteres, pero con una buena ratio **400/040** (87:13). Al utilizar un alcohol ramificado como el <sup>i</sup>PrOH, la reacción se completa en poco más de 90 min lográndose excelente selectividad, con un 78% de rendimiento y una ratio **3i00/03i0** de 91:9. Sin embargo, al utilizarse TFE, mucho menos nucleófilo, la reactividad cae en picado, retardándose la conversión total de glicidol hasta las 24 h, y con una selectividad muy baja hacia el producto deseado, 6% de **3F00**. En estas reacciones se detectaron los subproductos propios de esta catálisis ácida, el dialquil éter y el oligómero procedente del ataque al glicidol del producto **0R0**. Señalar por último, que en ciertas aplicaciones, el uso de una mezcla **R00/0R0** no resultaría un inconveniente debido a sus similares propiedades físico-químicas, pero en el caso de necesitar el monoéter puro va a ser conveniente la optimización de la ratio en la síntesis dada la difícil separación de ambos regioisómeros mediante destilación.

### ***2.2.3.3.- Empleo de la Catálisis Ácida Heterogénea de Lewis***

Con el fin de mejorar la regioselectividad, y tomando como referencia los trabajos de Cucciniello y col. empleando ácidos de Lewis homogéneos,<sup>194</sup> se ensayaron distintos catalizadores heterogéneos con acidez de Lewis en la reacción de glicidol y metanol. Para ello se funcionalizaron por intercambio catiónico con Al<sup>III</sup>, Fe<sup>III</sup> y Zn<sup>II</sup> distintas arcillas (K10), resinas (Nafion®) y sílices.

Las arcillas, preparadas por tratamiento con disoluciones acuosas 1 M de Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub> o ZnCl<sub>2</sub>, presentaron una funcionalización de 0,18, 0,20 y 0,28 mmol<sub>metal</sub>·g<sup>-1</sup>, respectivamente. Estos ácidos de Lewis se sometieron a dos activaciones distintas, por un lado un secado a 120 °C y por otro una calcinación a 550 °C bajo una corriente de aire sintético. Dado que los resultados previos en la reacción de glicidol con metanol usando ácidos de Lewis homogéneos mostraban que un 1% de catalizador era suficiente para lograr buenas conversiones, se decidió reducir la carga catalítica, bajando del 10% utilizado en el caso de la Montmorillonita K10-H<sup>+</sup> al 5%, 1% y 0,01% mol de ácido de Lewis. Los resultados con las arcillas intercambiadas se recogen en la Figura 2.30. Se puede observar cómo un 1% de catalizador parece ser el límite mínimo para alcanzar la conversión completa de glicidol en tiempos de reacción aceptables, pero a costa de disminuir el rendimiento de monoéteres. Así, al pasar de una carga de 5% a 1%, dicho rendimiento pasa de 94 a 78% con K10-Al<sup>III</sup>, de 86 a 75% con K10-Fe<sup>III</sup>, y de 91 a 36% con K10-Zn<sup>II</sup>. Además, al disminuir la carga catalítica las ratios **100/010** disminuyen muy ligeramente o se mantienen.



**Figura 2.30. Estudio de la reacción entre glicidol y metanol a 25 °C catalizada por K10 de Al, Fe o Zn con una carga catalítica de 0,1%, 1% y 5% mol del catalizador tanto secado como calcinado.**

Una tendencia similar se observa al emplear las resinas Nafion® NR50 intercambiadas con los mismos cationes. En este caso, se utilizaron para el intercambio disoluciones 1 M de Al(OTf)<sub>3</sub>, Fe(OTf)<sub>3</sub> y Zn(OTf)<sub>2</sub>, siendo las funcionalizaciones del metal correspondiente 0,25, 0,28 y 0,37 mmol<sub>metal</sub>·g<sup>-1</sup>. Sin embargo, en el caso de estos ácidos de Lewis se minimiza la pérdida de selectividad con la carga de catalizador, obteniéndose con solo un 1% mol rendimientos de monoéteres de 89, 89 y 84% respectivamente, y con ratios **100/010** de en torno a 73:27 (en 7 h). Por último, se ensayaron diferentes ácidos de Lewis soportados sobre sílice que ya habían sido utilizados con éxito en reacciones de Diels-Alder en el seno del grupo de investigación.<sup>229,230</sup> Estos catalizadores se prepararon a partir de un soporte comercial, silicagel-60, por tratamiento a reflujo de tolueno con AlEt<sub>2</sub>Cl o TiCl<sub>4</sub>, obteniendo sílices funcionalizadas con 1,74 mmol<sub>metal</sub>·g<sup>-1</sup>. Tanto en el caso de la sílice de aluminio como en la de titanio, fue necesario incrementar la carga de catalizador hasta el 10% para conseguir conversiones moderadas de glicidol, pero siempre a tiempos largos de reacción (Tabla 2.17). No obstante, estos sólidos proporcionaron en todos los casos elevadas regioselectividades, comparables a las obtenidas con la K10-Zn<sup>II</sup> (> 90:10).

Una vez analizado el efecto de la carga catalítica se puede estudiar la influencia del catión en la actividad de la reacción. Tanto para las arcillas como con los Nafion® intercambiados, la menor actividad observada para zinc con respecto a hierro y aluminio es consecuencia directa de la teoría de coordinación de ácidos duros/blandos. Así, la catálisis de Lewis transcurre a través de la coordinación del oxígeno del epóxido (duro) con el metal, siendo el Zn mucho más blando que Fe y Al. Por otro lado, en el caso de las arcillas intercambiadas al disminuir la acidez de Lewis (Zn > Al > Fe) disminuye la regioselectividad **100/010** (93:7 > 82:18 > 70:30).

Finalmente, se analizó el efecto de la calcinación del catalizador para el caso de las arcillas, y también de las sílices. Estudios IR de absorción de piridina realizados previamente habían mostrado la presencia de sitios de Brønsted y de Lewis en este tipo de catalizadores.<sup>231</sup> Cuando se calcina se eliminan los sitios ácidos de Brønsted, quedando únicamente la acidez debida a los ácidos de Lewis. En el caso de las K-10 intercambiadas, tras la calcinación a 550 °C se observó una ligera pérdida de actividad, dado el menor número total de sitios activos disponibles, si bien se incrementó ligeramente la regioselectividad de la reacción, mejorando las ratios **100/010**.

### *Estudio de la recuperación y reutilización de los catalizadores ácidos de Lewis*

Con el mejor catalizador ácido de Lewis heterogéneo, K10-Al<sup>III</sup>, se realizó el estudio de recuperación y reutilización del catalizador, observándose una pérdida progresiva de actividad catalítica de un ciclo al siguiente (Figura 2.31), pero manteniendo una selectividad final del 90% y una ratio **100/010** de aproximadamente 80:20 durante al menos 5 ciclos de reacción.

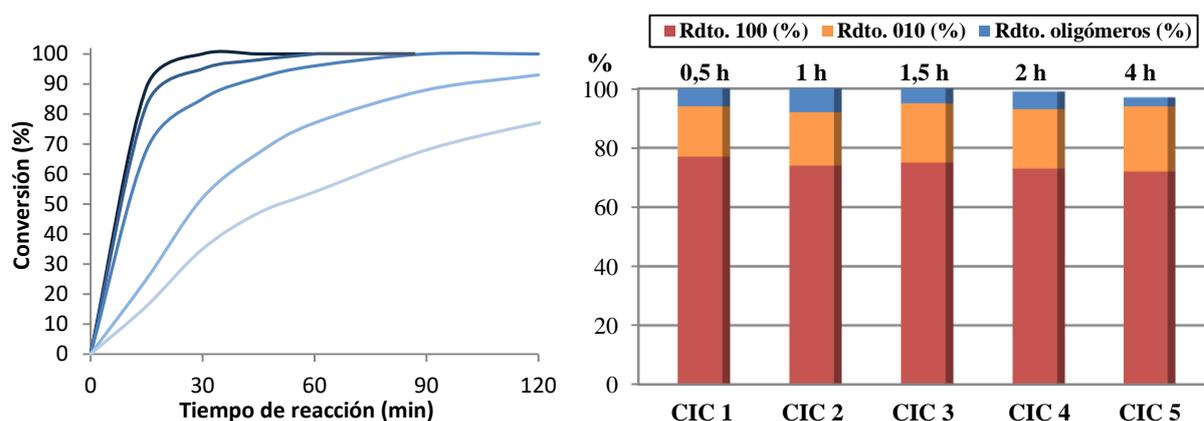


Fig. 2.31. Resultados de reutilización del catalizador K10-Al<sup>III</sup> (5%) en la reacción de glicidol y MeOH.

Por otro lado, se reutilizaron las tres resinas intercambiadas, detectando ya en el segundo ciclo de reacción un descenso en el rendimiento de monoéteres de 89 a 76% con Nafion-Al<sup>III</sup>, de 89 a 84% con Nafion-Fe<sup>III</sup> y de 84 a 69% con Nafion-Zn<sup>II</sup>, sin modificarse las ratios **100/010**.

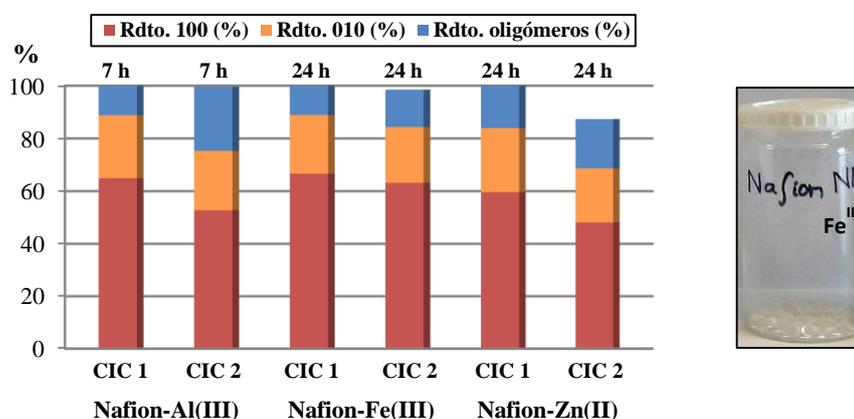


Fig. 2.32. Resultados de los Nafion<sup>®</sup> intercambiados (1%) en la reacción de glicidol y MeOH (25 °C).

La Tabla 2.17 recoge una comparativa de los resultados obtenidos utilizando los ácidos de Lewis en la reacción de glicidol con metanol. Los mejores resultados se han obtenido con las arcillas intercambiadas, muy activas y selectivas, destacando K10-Al<sup>III</sup>, que ha permitido obtener altos rendimientos en tiempos cortos con una regioselectividad mayor a la de los ácidos de Brønsted ensayados, superando incluso a su homólogo homogéneo. Además, este catalizador puede ser reutilizado durante más de 3 ciclos sin pérdida de actividad. Las resinas intercambiadas presentan menor actividad y ratios **100/010**, pero son recuperables y los rendimientos de monoéteres se acercan al 90%. Finalmente, las sílices intercambiadas son muy selectivas pero poco activas.

**Tabla 2.17. Resultados obtenidos en la reacción entre glicidol y metanol catalizada por distintos ácidos de Lewis homo- y heterogéneos a los tiempos de conversión completa de glicidol.** <sup>a</sup>

	Ciclo 1			Ciclo 2		
	t (h)	Rdto. (%)	Ratio 100/010	t (h)	Rdto. (%)	Ratio 100/010
Al(OTf) <sub>3</sub> <sup>e</sup>	1	94%	66:34	x	x	x
K10-Al <sup>III</sup> seca <sup>c</sup>	0,5	94%	82:18	1	91%	80:20
K10-Fe <sup>III</sup> seca <sup>c</sup>	0,5	86%	70:30	2	79%	86:14
K10-Zn <sup>II</sup> seca <sup>c</sup>	18	91%	93:7	24	31%	94:6
K10-Al <sup>III</sup> calc. <sup>c</sup>	1,5	85%	89:11	-	-	-
K10-Fe <sup>III</sup> calc. <sup>c</sup>	1,3	75%	91:9	-	-	-
K10-Zn <sup>II</sup> calc. <sup>c</sup>	24	79%	90:10	-	-	-
Nafion-Al <sup>III</sup> <sup>d</sup>	7	89%	73:27	24	76%	70:30
Nafion-Fe <sup>III</sup> <sup>d</sup>	7	89%	75:25	24	84%	75:25
Nafion-Zn <sup>II</sup> <sup>d</sup>	24	84%	72:28	24	69%	70:30
Sílice-Al <sup>III</sup> <sup>c</sup>	24	45%	93:7	-	-	-
Sílice-Al <sup>III</sup> <sup>b</sup>	24	69%	91:9	-	-	-
Sílice-Ti <sup>IV</sup> <sup>b</sup>	24	49%	93:7	-	-	-

<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 25 °C, 15:1 ratio molar de alcohol a glicidol, adición lenta de glicidol (15min), calibración CG usando P.I. (diglyme 15% wt). <sup>b</sup> Resultados al 10% mol de catalizador. <sup>c</sup> Resultados al 5% mol. <sup>d</sup> Resultados al 1% mol. <sup>e</sup> Resultado obtenido por Cucciniello y col. al 0,01% mol y 80 °C.<sup>194</sup>

### **Resultados obtenidos con distintos alcoholes utilizando los catalizadores de Lewis**

Análogamente al estudio de los ácidos de Brønsted, el ácido de Lewis que mostró mejores resultados, K10-Al<sup>III</sup>, se aplicó a la reacción de glicidol con otros alcoholes, concretamente butanol, isopropanol y 2,2,2-trifluoroetanol. En el caso del BuOH, la conversión total se logra en el mismo tiempo que con MeOH, 30 min, con un 79% de rendimiento de monoéteres y una ratio **400/040** de 76:24. En el caso del <sup>i</sup>PrOH, en un tiempo de 1 h se tiene un 75% de rendimiento con una ratio **3i00/03i0** de 85:15. De nuevo al utilizar un alcohol de cadena larga o ramificada la selectividad de la reacción disminuye, generándose mayores cantidades de oligómeros. Sin embargo, al utilizar TFE no se observa una formación apreciable de los monoéteres fluorados.

### 2.2.3.4.- Comparación de todos los catalizadores ácidos estudiados

Una comparativa de actividad y selectividad de los catalizadores ácidos probados en la reacción de glicidol y metanol, tanto de Brønsted como de Lewis, homogéneos y heterogéneos, resumiendo todas las tendencias descritas a lo largo de este apartado, se muestra en la Figura 2.33, a un tiempo de 2 horas. A modo de comparación se incluye el resultado obtenido con KOH.

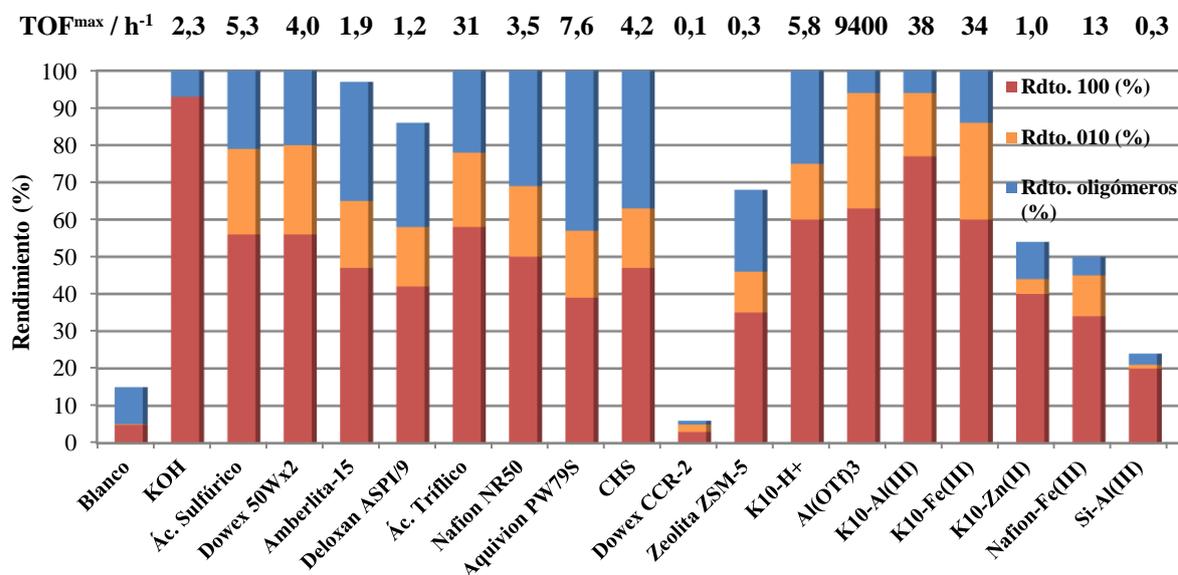


Figura 2.33. Comparativa general de los catalizadores ensayados en la reacción de glicidol con metanol [carga de catalizador del 10% mol salvo para KOH (20%), K10-M (5%) y Nafion®-Fe (1%)].

Señalar para concluir, que aunque en el caso del metanol el mejor rendimiento absoluto de **100** se da para la catálisis básica (KOH, 93%), ésto no ocurre necesariamente con alcoholes como butanol o isopropanol, para los que, si bien se obtiene una mezcla de ambos éteres, el rendimiento de monoéteres logrado con el catalizador ácido más selectivo, K10-Al<sup>III</sup>, es mayor que el ofrecido por el mejor catalizador básico, KOH (79% vs 60% y 75% vs 30%, respectivamente).

### 2.2.4.- Sostenibilidad de los métodos sintéticos optimizados

A la hora de elegir la mejor metodología sintética para la preparación de monoéteres de glicerol es necesario evaluar la sostenibilidad de los procesos presentados. Un análisis exhaustivo de las metodologías de síntesis implicaría la realización de un análisis de ciclo de vida (LCA) de las mismas. Sin embargo, su cálculo es muy complejo, ya que tiene en cuenta no solo los factores que influyen en la reacción, si no la síntesis de los reactivos desde su origen, así como la energía y emisiones involucradas, y requiere de un *software* específico. No obstante, existe una serie de parámetros denominados métricas verdes, que permiten evaluar a priori la sostenibilidad de un proceso desde el punto de vista del uso adecuado de los materiales de partida, disolventes, etc., permitiendo la elección de la metodología sintética más adecuada en términos de sostenibilidad.

A continuación se presentan aquellas métricas verdes empleadas en el presente trabajo para la comparación de los distintos métodos sintéticos de monoéteres de glicerol:

**Economía Atómica** (Trost, 1991): Se define como la masa de los átomos de los reactivos que se incorpora a los productos de la reacción. No tiene en cuenta los disolventes, reactivos inorgánicos, catalizadores, la estequiometría o el exceso de reactivos. Idealmente su valor es 1.<sup>232</sup>

$$EA = \frac{PM(\text{producto})}{\sum PM(\text{reactivos})} \quad \text{Ecuación 2.4}$$

**Factor E** (Sheldon, 1997): Métrica con gran implantación industrial, se refiere a la cantidad de residuos con respecto a la masa del producto deseado. Idealmente su valor debería ser cero.<sup>29</sup>

$$\text{Factor } E = \frac{\text{masa residuos totales}}{\text{masa producto}} \quad \text{Ecuación 2.5}$$

**Intensidad de Masa** (Constable *et al.*, 2001): Cociente entre la masa total de todos los materiales que incluye el proceso (salvo el agua) frente a la masa de producto deseado.<sup>29</sup>

$$MI = \frac{\text{masa total proceso}}{\text{masa producto}} \quad (\text{donde } E = MI - 1) \quad \text{Ecuación 2.6}$$

**Productividad en Masa:** Inversa de la Intensidad MI expresada en forma de porcentaje.<sup>30</sup>

$$MP (\%) = \frac{\text{masa producto}}{\text{masa total proceso}} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 2.7}$$

**Intensidad de Disolventes:** A partir de 2011 se ha tomado constancia de la limitación de ciertos parámetros como la economía atómica, apareciendo esta métrica verde que permite tener en cuenta el uso de disolvente, el cual puede llegar a constituir el 80-90% de la MI de un proceso.<sup>233</sup>

$$SI = \frac{\text{masa total disolventes empleados}}{\text{masa producto}} \quad \text{Ecuación 2.8}$$

**Factor Estequiométrico:** Indica la cantidad de exceso empleado de reactivos.<sup>234</sup>

$$SF = 1 + \left( \frac{\text{masa exceso reactivos}}{\text{masa estequiométrica reactivos}} \right) \geq 1 \quad \text{Ecuación 2.9}$$

**Factor Recuperabilidad del Material:** Tiene en cuenta disolventes, catalizadores y reactivos del tratamiento de la reacción y purificación del producto. En un proceso ideal vale 1.<sup>234</sup>

$$MPR = \frac{1}{1 + \left( \frac{\text{Rdto.} * EA * \sum \text{masa (catalizador, disolvente, productos tratamiento)}}{SF * \text{masa producto}} \right)} \quad \text{Ecuación 2.10}$$

**Eficiencia Másica de Reacción o Economía atómica experimental:** Este parámetro viene a completar la EA, constituyendo un buen indicador de la sostenibilidad global de la síntesis. No tiene en cuenta catalizadores, disolventes o agentes de neutralización. Su valor óptimo es 1.<sup>29,232</sup>

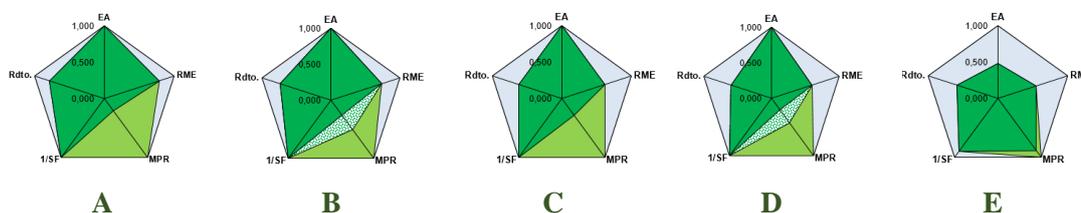
$$RME = \text{masa producto} / \sum \text{masa reactivos} \quad \text{Ecuación 2.11}$$

Teniendo en cuenta las definiciones anteriores, se han calculado las métricas verdes para la síntesis en las condiciones optimizadas de 1 mol de monoéter **100** mediante cinco métodos sintéticos. Se han escogido los mejores métodos desarrollados en este trabajo (Tabla 2.18, métodos A, B y D), junto con dos metodologías descritas en la literatura (Tabla 2.18, métodos C y E).

**Tabla 2.18. Métodos sintéticos escogidos para el estudio de la sostenibilidad en la síntesis de 100.**

Método	Sustrato	Carga	T <sup>a</sup>	Tiempo	Rdto.	Ref.	
<b>A</b>	Cat. bás. hom. KOH	Glicidol	20%	65 °C	90 min	79%	-
<b>B</b>	Cat. bás. het. IRA-400	Glicidol	20%	65 °C	6 h	74%	-
<b>C</b>	Cat. ác. hom. Al(OTf) <sub>3</sub>	Glicidol	0,01%	80 °C	1 h	62%	194
<b>D</b>	Cat. ác. het. K10-H <sup>+</sup>	Glicidol	10%	25 °C	2 h	60%	-
<b>E</b>	Metilación con Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Glicerol	(NaOH)	120 °C	1 h	59%	135

Los parámetros han sido calculados para dos escenarios diferentes, uno completo, que tiene en cuenta las etapas de reacción, tratamiento y purificación (**verde oscuro**), y otro circunscrito al ámbito de la reacción, que se aproxima a la situación industrial, en la que el consumo de disolvente se considera idealmente cero al poder ser recuperado y reutilizado una y otra vez (**verde claro**). Se incluye también la posibilidad de reúso del catalizador heterogéneo hasta 3 veces (**punteado**).



	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
<b>EA</b>	1,00	1,00	1,00	1,00	0,49
<b>E</b>	5,02 / 0,42	4,23 / 1,02 / 0,58	4,61 / 0,69	7,28 / 3,33 / 1,55	1,28 / 1,04
<b>MI</b>	6,02 / 1,42	5,23 / 2,02 / 1,58	5,61 / 1,69	8,28 / 4,33 / 2,55	2,28 / 2,04
<b>SI</b>	4,50	3,19	3,91	3,27	0,24
<b>MP</b>	17%	19% (38%)	18%	12% (26%)	44%
<b>RME</b>	0,79	0,74	0,62	0,60	0,55
<b>SF</b>	1,00	1,00	1,00	1,00	1,10

En primer lugar se observa que todos los métodos que parten de glicidol (A-D) presentan economía atómica total (1) y máximo factor estequiométrico SF (1), ya que no utilizan excesos de reactivos, a diferencia del método E partiendo de glicerol (EA 0,49), que emplea un exceso del agente metilante que no pasa a formar parte del producto. Así, en el caso de los métodos partiendo de glicidol, el diseño de la reacción es a priori óptimo. Además, los cuatro métodos han mostrado buenos rendimientos aislados (60-79%), especialmente al emplear los catalizadores básicos. Hay que señalar aquí que como el alcohol es a la vez reactivo y disolvente de la reacción, es preciso contabilizar las dos contribuciones por separado, tal y como establecieron Constable y col.<sup>233</sup>

La representación de las cinco métricas más relevantes ha permitido establecer de forma visual las ventajas y debilidades de una síntesis determinada, y así poderla comparar con otras metodologías, siendo la situación ideal aquella con una mayor superficie coloreada del pentágono. Al analizar las gráficas se observa que tanto la metodología A como la B muestran muy buenas métricas, con total EA, excelentes rendimientos y elevados RME que nos indican un ratio producto/reactivos mayor de 0,7, gracias al uso de la catálisis principalmente. Los métodos C y D muestran un empeoramiento de parámetros como el rendimiento y el RME (0,6), debido a que son métodos que implican la formación del isómero **010**, que en este estudio se ha considerado como subproducto no deseado. En el caso de que la mezcla **100/010** tuviese utilidad como disolvente, la situación de los métodos C y D mejoraría proporcionando valores similares a los de A y B.

A simple vista, se observan los bajos valores del factor de recuperabilidad (MPR) para los métodos A-D, debido al gran volumen de disolvente utilizado para llevar a cabo la reacción y su tratamiento posterior. Sin embargo, éste es el mayor aspecto positivo del método E, muy limitado en cuanto al resto de parámetros. Obviamente, la reutilización del catalizador en el caso de ser heterogéneo permite duplicar dicho MPR solo llevando a cabo tres ciclos de reacción (B y D), y la recuperación de los disolventes por destilación, incrementa el MPR hasta los valores óptimos. Es precisamente este gran exceso de disolvente lo que dispara los factores E (generación de residuos, 4,23-7,28), MI (intensidad de masa total del proceso) y SI (intensidad del uso de disolventes, 3,19-4,50), cuyos valores óptimos deberían ser lo más bajos posibles. Lo mismo ocurre con la limitada Productividad en Masa (MP), similar en todos los casos debido al disolvente. Pero si se analiza el caso de forma realista, al no utilizar codisolventes o mezclas de disolventes, se trata del empleo de un único disolvente de bajo punto de ebullición (65 °C), por lo que es fácilmente recuperable en forma pura en la purificación del producto, y directamente reutilizable. Teniendo en cuenta este importante hecho, los factores E y MI del proceso sintético son excelentes, con valores entre 0,42 y 1,55, dada la excelente economía atómica efectiva de las síntesis.

En resumen, considerando el empleo de la catálisis y la recuperación de los disolventes, la sostenibilidad de los métodos A, B y C es muy buena, en especial con los catalizadores básicos estudiados en este trabajo, tanto el homogéneo como el heterogéneo, presentando mayores inconvenientes el uso de la catálisis ácida heterogénea, y aún más la metilación directa de glicerol, que además requiere condiciones de reacción más costosas que los métodos aquí presentados (120 °C vs 25-65 °C). A la vista de estas conclusiones, y teniendo en cuenta además el coste del catalizador, se realizó el estudio de escalado de la síntesis usando para ello los métodos A y B.

### 2.2.5.- Escalado de la Síntesis

La síntesis de los monoéteres de glicerol **R00** en las condiciones optimizadas se escaló de 4,35 mmol a 1-3 mol con el fin de evaluar la viabilidad del método a una escala mayor (hectogramo) y así disponer de cantidades suficientes de los distintos disolventes para proseguir con los objetivos de este trabajo, como son la medida de sus propiedades físico-químicas y su aplicación en procesos catalíticos, entre otras aplicaciones. Además, este estudio de escalado permite también evaluar la posibilidad de preparación de estos compuestos a nivel industrial.

Las reacciones escaladas se llevaron a cabo en un reactor termostatzado de 2 L. En general se observa que las reacciones transcurren en menor tiempo que a pequeña escala, entre 1 y 2 h con KOH salvo con el uso de TFE y PhOH, y especialmente en el caso del catalizador heterogéneo IRA-400 (véase la Tabla 2.19). Esto se debe a dos factores, en primer lugar las prestaciones del propio reactor, que dispone de una camisa termostatzada con un preciso control de la temperatura, además de un sistema de agitación mecánica que asegura una mayor homogeneidad del medio, evitando así gradientes térmicos que pueden influir tanto en la velocidad de la reacción como en la selectividad de la misma. Por otro lado, hay que mencionar que por una cuestión práctica se utilizó la mitad de la cantidad óptima de alcohol, pese a perjudicar a la selectividad de la reacción.

Además de la aceleración de la reacción, en el escalado se observa una apreciable mejora en el rendimiento de los productos aislados (véase un aumento del 28 al 55% para **400**). Este hecho es debido a que se relativizan las pérdidas de producto en las etapas del tratamiento y purificación del producto, que se realiza mediante destilación a vacío. No obstante es necesario evaluar este proceso de purificación ya que, como se puede apreciar en la Tabla 2.19, el rendimiento aislado de los monoéteres de glicerol es generalmente menor que el rendimiento determinado por CG a pequeña escala y además, es fuertemente dependiente del punto de ebullición del producto. Un análisis del sistema empleado a escala de laboratorio nos permite concluir que el problema principal reside en el limitado vacío que hemos podido efectuar para llevar a cabo las destilaciones, lo que unido a la baja volatilidad de estos productos, implica tener que calentar a elevadas temperaturas, lo que fomenta la generación de acroleína y oligómeros de glicerol, y por tanto limita el rendimiento aislado. Este inconveniente a nuestra escala de laboratorio no supone en absoluto una limitación al método desarrollado, puesto que a escala industrial se dispone de bombas difusoras capaces de realizar un vacío de hasta  $10^{-5}$  mbar, como las que se utilizan para purificar el glicerol (punto de ebullición 290 °C mayor al de los monoéteres estudiados), lo que evitaría tener que calentar por encima de 100 °C, y por tanto sufrir pérdida alguna en el rendimiento aislado.

Tabla 2.19. Selección de rendimientos aislados de los monoésteres de glicerol R00 sintetizados.

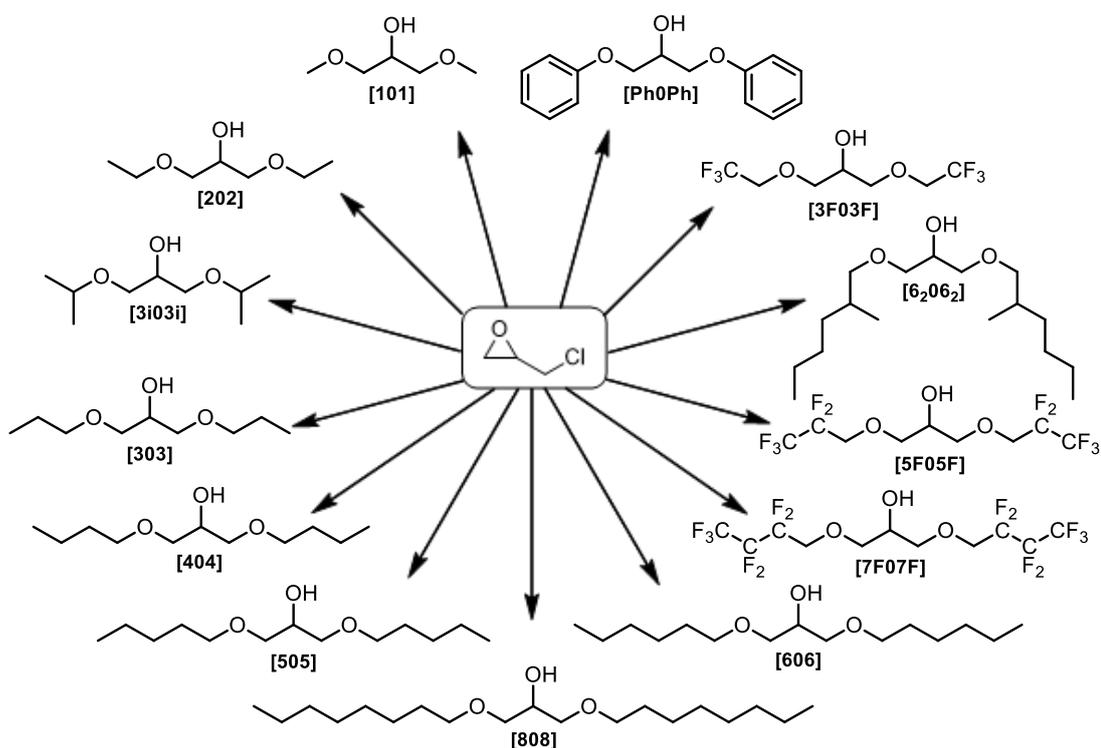
		Escalado				Rendimientos			
		mol	masa	T <sup>a</sup> (°C) <sup>a</sup>	Método	t (h)	CG	Aislado	Pureza
<b>100</b>	<b>MeOH</b>	1	106 g	113-122	KOH	1,5 <sup>b</sup>	93%	79%	100%
		1	106 g	115-120	IRA-400	6 <sup>b</sup>	96%	74%	99%
		1,5	159 g	115-120	MeONa	1,5	n.d.	80%	99%
								<b>732 g</b>	<b>totales</b>
<b>200</b>	<b>EtOH</b>	1	120 g	117-130	KOH	1,5 <sup>b</sup>	57%	57%	99%
		2	240 g	115-130	KOH	1,5 <sup>b</sup>	57%	60%	100%
		1	120 g	130-135	IRA-400	8 <sup>b</sup>	31%	20%	98%
		2,5	300 g	115-125	EtONa	1,5	n.d.	63%	100%
								<b>556 g</b>	<b>totales</b>
<b>300</b>	<b>PrOH</b>	1	134 g	165-170	KOH	1,5	62%	56%	99%
								<b>159 g</b>	<b>totales</b>
<b>400</b>	<b>BuOH</b>	0,5	74 g	140-145	KOH	1	60%	28%	96%
		1	148 g	140-145	KOH	1,5	60%	40%	100%
		2,2	333 g	142-150	KOH	1	60%	55%	100%
		1	148 g	140-150	IRA-400	8	34%	11%	98%
								<b>366 g</b>	<b>totales</b>
<b>500</b>	<b>PnOH</b>	1	162 g	155-165	KOH	1,5 <sup>b</sup>	~55%	46%	98%
								<b>75 g</b>	<b>totales</b>
<b>600</b>	<b>HxOH</b>	1,7	308 g	180-192	KOH	2	~52%	44%	99%
								<b>135 g</b>	<b>totales</b>
<b>800</b>	<b>OctOH</b>	0,6	122 g	217-220	KOH	2	~40%	32%	97%
								<b>39 g</b>	<b>totales</b>
<b>3i00</b>	<b><sup>i</sup>PrOH</b>	3,7	500 g	130-140	KOH	1,5 <sup>b</sup>	30%	24%	100%
		1	134 g	125-135	IRA-400	8	15%	17%	100%
								<b>216 g</b>	<b>totales</b>
<b>6<sub>2</sub>00</b>	<b><sup>Et</sup>HxOH</b>	1	204 g	175-185	KOH	1	36%	22%	97%
		0,05	10 g	columna	HCl	48	n.d.	18%	99%
								<b>46 g</b>	<b>totales</b>
<b>3F00</b>	<b>TFE</b>	3	522 g	130-168	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	52%	58%	99%
		1	174 g	130-150	KOH	24	88%	35%	99%
		1	174 g	130-152	NaOH	24	93%	56%	100%
		1	174 g	130-140	IRA-400	24	29%	37%	99%
								<b>524 g</b>	<b>totales</b>
<b>Ph00</b> <b>(S)-Ph00</b>	<b>PhOH</b>	0,3	60 g	columna	NaOH	24	87%	63%	99%
		-	0,7 g	columna	KOH	24	73%	42%	100%
								<b>40 g</b>	<b>totales</b>
<b>G00</b>	<b>GOH</b>	0,3	69 g	columna	NaOH	48	70%	60%	99%
								<b>41 g</b>	<b>totales</b>

<sup>a</sup> La temperatura de destilación indicada es la de calentamiento, no la de cabeza de destilación (se determinó así para evitar pérdidas adicionales de vacío), con un vacío efectivo de unos  $2 \cdot 10^{-2}$  mbar.

<sup>b</sup> En estas reacciones se observó una reducción en el tiempo de reacción gracias al escalado.



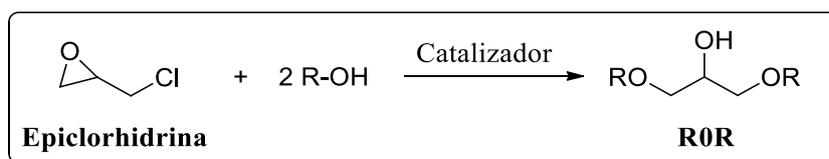
# Síntesis de los DIÉTERES SIMÉTRICOS DE GLICEROL





### 2.3.- Síntesis de los Diéteres Simétricos (1,3-dialcoxi-2-propanoles)

En segundo lugar se optimizó la síntesis de los 1,3-dialcoxiopropanoles o diéteres simétricos de glicerol (**ROR**). Para ello se escogió la epiclorhidrina (ECH) como molécula plataforma de partida. Como se mencionó en el capítulo I, la ECH se obtiene industrialmente a partir de glicerol mediante el efectivo método Solvay.<sup>114</sup> En este caso, la epiclorhidrina puede hacerse reaccionar con un alcohol de forma que se lleve a cabo en un solo paso la sustitución del átomo de cloro y la apertura del epóxido, proporcionando así el diéter simétrico **ROR** buscado (Esquema 2.19).



**Esquema 2.19. Esquema general de la síntesis de los diéteres simétricos de glicerol.**

En trabajos previos realizados en el grupo de investigación se había llevado a cabo la eterificación de epiclorhidrina con diferentes alcóxidos generados previamente mediante la reacción de un alcohol con sodio metálico utilizado en cantidades estequiométricas. Este método, rápido y selectivo, presenta el gran inconveniente del empleo de un reactivo altamente peligroso en su manejo como es el Na, lo que constituye un hándicap cuando se desea escalar la producción. Por ello se decidió explorar el uso de otros reactivos para el diseño de una síntesis más sostenible y escalable de los diéteres, partiendo de ECH como molécula plataforma de glicerol, evitando el uso de reactivos peligrosos, así como el exceso de reactivos o el empleo de codisolventes.

Al igual que en el caso de la síntesis de los monoéteres, y con el fin de disponer de una amplia variedad de diéteres diferentemente sustituidos y por tanto con distintas propiedades, se seleccionaron trece alcoholes diferentes para la reacción con ECH. Los alcoholes utilizados han sido metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 2-etil-1-hexanol, 1-octanol, 2,2,2-trifluoroetanol, 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butanol y fenol. Estos alcoholes han permitido la síntesis de los diéteres simétricos **101**, **202**, **303**, **3i03i**, **404**, **505**, **606**, **62062**, **808**, **3F03F**, **5F05F**, **7F07F** y **Ph0Ph**, respectivamente.

Para la optimización de las condiciones y los estudios catalíticos se escogieron los mismos alcoholes que en el caso de la síntesis de monoéteres, el metanol como alcohol test, junto con otros alcoholes con diferentes características de longitud de cadena (EtOH, PrOH, BuOH, PnOH, HxOH, OctOH), ramificación (<sup>i</sup>PrOH, <sup>2-Et</sup>HxOH) o acidez (TFE, <sup>PF</sup>PrOH, <sup>HF</sup>BuOH y PhOH).

De nuevo, en primer lugar se llevaron a cabo los **blancos de la reacción** entre ECH y distintos alcoholes para evaluar la necesidad de emplear catalizadores en el proceso (a 65 °C). Hay que mencionar que la reacción estudiada transcurre en dos etapas, en primer lugar se produce la formación del alquil glicidil éter correspondiente mediante la sustitución  $S_N2$  del átomo de cloro, y a continuación tiene lugar la apertura del anillo oxiránico para proporcionar el diéter deseado. Por lo tanto, los resultados que se van a presentar, gracias al seguimiento CG de las reacciones, tienen en cuenta tanto la conversión de ECH en el glicidil éter, como la formación de ambos éteres. Como se puede apreciar en la Figura 2.34, en el caso de los blancos de reacción de ECH no se produce prácticamente reacción con ninguno de los alcoholes (30% máximo de conversión de ECH en 48 h), siendo los rendimientos de diéter **ROR** de 0-3% a las 48 horas de reacción, lo que implica la generación de una importante cantidad de subproductos. Esto supone que la catálisis va a ser necesaria no solamente para el control de la selectividad, como ya ocurría con glicidol, si no para que la reacción pueda tener lugar de forma cuantitativa en un tiempo aceptable.

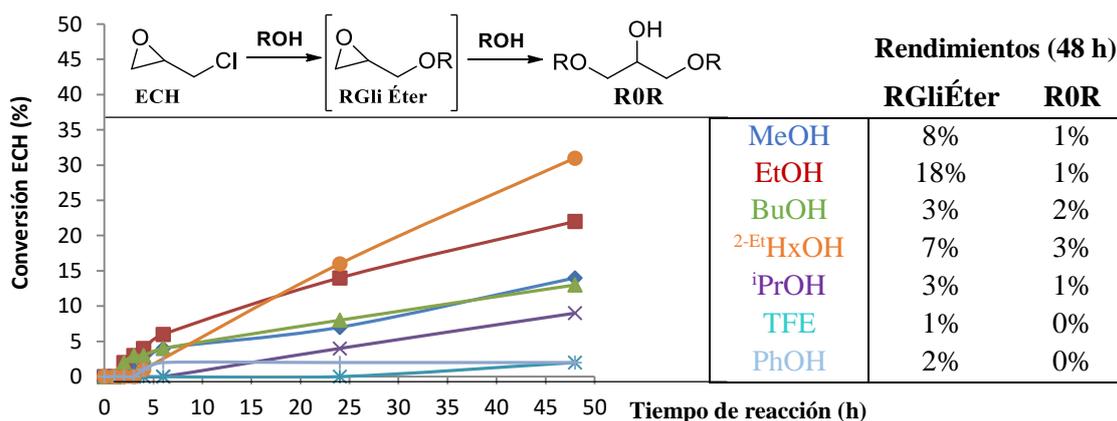


Fig. 2.34. Resultados obtenidos en la reacción de ECH con alcoholes en ausencia de catalizador a 65 °C.

### 2.3.1.- Empleo de la Catálisis Básica Homogénea

En la eterificación de ECH con distintos alcoholes se han probado varios catalizadores básicos homogéneos como hidróxidos metálicos, además de dos bases orgánicas, para la formación del correspondiente alcóxido y la posterior reacción de sustitución nucleófila.

#### 2.3.1.1.- Optimización de los parámetros de reacción

Para iniciar el estudio catalítico se realizó la optimización de los parámetros experimentales utilizando la reacción de ECH con metanol catalizada con KOH como referencia. Se comenzó con la optimización de la cantidad de base, para pasar a continuación a estudiar la temperatura de reacción, la concentración de los reactivos y la velocidad de adición de la epíclorhidrina.

Como se ha mencionado, el primer paso de la reacción consiste en la sustitución  $S_N2$  del átomo de cloro por una molécula de alcóxido, hecho que se evidencia por la aparición de un precipitado en el medio durante los primeros minutos de la reacción correspondiente a la formación de KCl. Como es evidente, este paso requiere una cantidad estequiométrica de base, mientras que la posterior apertura del epóxido por una segunda molécula de alcóxido puede ser catalítica.

Con el fin de hallar la carga óptima de base en la síntesis de **101**, se realizó un barrido de diferentes proporciones de KOH en la reacción de ECH con metanol. Esta reacción se llevó a cabo a una escala de 4,35 mmol de ECH, utilizando el metanol como disolvente (en proporción 15:1 mol con respecto a ECH) a una temperatura de 65 °C. Las proporciones de base ensayadas fueron: 20, 80, 100, 120, 140, 160, 180 y 200% mol de KOH con respecto al reactivo limitante, la ECH. La Figura 2.35 recoge la evolución con el tiempo de la conversión de epiclorhidrina, y los rendimientos tanto del glicidil éter intermedio como del diéter **ROR** para distintas cargas de KOH. Se puede observar que al utilizar proporciones subestequiométricas de KOH (20 y 80%), la reacción transcurre muy lentamente, y al ser el primer paso estequiométrico, las máximas conversiones de ECH se encuentran, como era de esperar, en torno al 20 y 80% respectivamente.

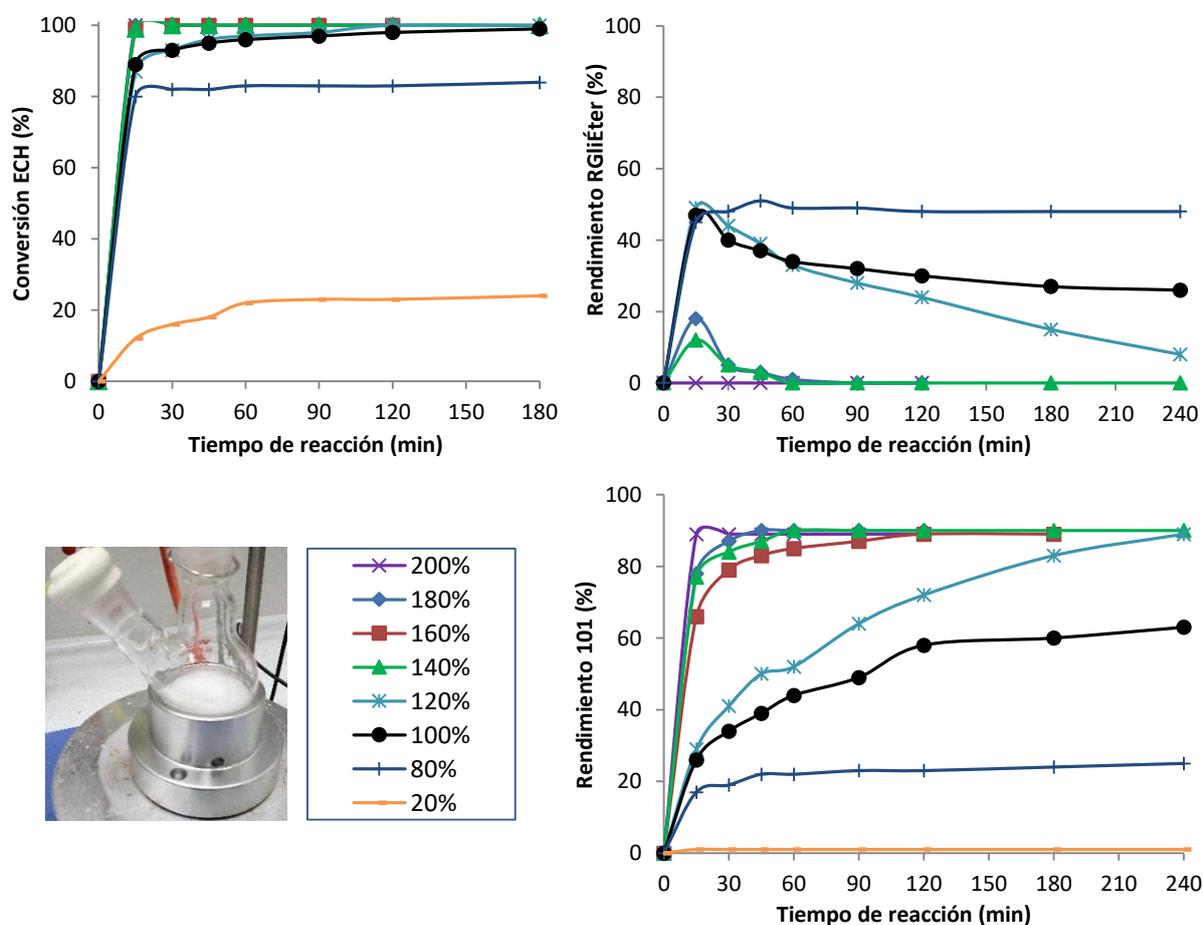
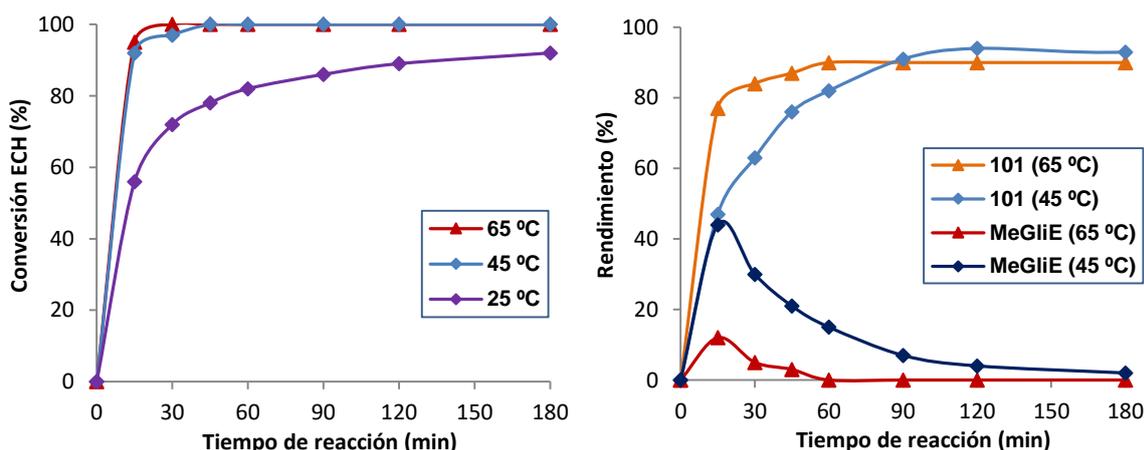


Figura 2.35. Optimización de la carga catalítica (KOH) en la reacción de ECH con MeOH (65 °C).

En el caso de las cargas superiores al 100% mol de KOH, la conversión completa de ECH se produce entre 15 y 120 minutos, aumentando la reactividad con la cantidad de base. Las mayores diferencias entre cargas se van a hacer patentes en la velocidad de transformación del glicidil éter intermedio para generar el producto **101**. Así, con una carga de 200% el intermedio se ha convertido ya completamente en menos de 15 min, mientras que con el resto de cargas ésto ocurre a partir de 45 min. Sin embargo como se ha visto, es importante controlar la generación de subproductos, y aunque cuando se utilizan cantidades de base mayores al 100% la selectividad hacia el producto deseado ronda el 90%, ésta se hace máxima para cargas del 120 y 140%. En un compromiso entre reactividad, selectividad y mínima cantidad de catalizador, una carga del 140% ( $1,4 \text{ mol KOH} \cdot \text{mol ECH}^{-1}$ ) parece ser la más adecuada para la reacción entre ECH y metanol.

A continuación, utilizando 140% mol de KOH y una ratio metanol/ECH 15:1, se estudió la influencia de la temperatura tanto en la conversión de ECH como en los rendimientos de glicidil metil éter y de **101**. Para ello, se probaron tres temperaturas de reacción: 25, 45 y 65 °C.



**Figura 2.36. Estudio del efecto de la temperatura en la reacción de ECH con MeOH.**

Por un lado, los tiempos necesarios para alcanzar la conversión total de ECH son 30, 45 y casi 300 minutos, al llevar a cabo la reacción a 65, 45 y 25 °C. Esto permitió descartar la temperatura ambiente para efectuar la reacción en un tiempo razonable. Por otro lado, logrando una similar selectividad final de producto **101**, una temperatura de 65 °C permite completar la conversión del intermedio en **101** en menos de 1 h, mientras que una temperatura de 45 °C requiere casi tres horas más. Por ello, el resto de los experimentos se han llevado a cabo a 65 °C.

Optimizadas la carga y la temperatura de reacción, se optimizó el exceso de disolvente. Para evaluar la influencia de la concentración de los reactivos en la síntesis de **101** se probaron dos excesos de alcohol: 15 y 7,5 mol·mol<sup>-1</sup>. En ambos casos la sustitución del cloro ocurre tan rápido a 65 °C que en 15 min las conversiones de ECH ya son de 99 y 100% respectivamente.

Por otro lado, la velocidad de transformación del glicidil éter en el producto deseado tampoco va a ser un factor diferencial, puesto que la reacción concluye en ambos casos en menos de 1 h. El criterio que permite seleccionar la concentración a la que se va a trabajar en este caso, es la selectividad hacia el producto deseado. En el caso de mayor concentración (ratio 7,5:1), la selectividad se ve reducida de un 90 a un 84%, al favorecerse reacciones de oligomerización debido a una mayor concentración del producto **101**, que a su vez puede reaccionar con ECH formando subproductos. Aunque a priori una diferencia de selectividad de 90 a 84% pueda parecer menor, ésto puede resultar decisivo en aquellos casos en los que se usen alcoholes poco selectivos. Para comprobarlo se llevó a cabo la reacción de ECH con etanol utilizando las dos proporciones alcohol/ECH anteriores. Como se evidencia en la Figura 2.37, al pasar de metanol a etanol, las diferencias de selectividad son mucho más pronunciadas, pasando de un 91% a un 65% de rendimiento al reducir la cantidad de etanol. De ahí que el efecto de la concentración sobre la selectividad en la síntesis de los diéteres sea aún más importante que en el caso de la síntesis de los monoéteres. Por todo ello se decidió utilizar el exceso molar de alcohol optimizado de 15:1.

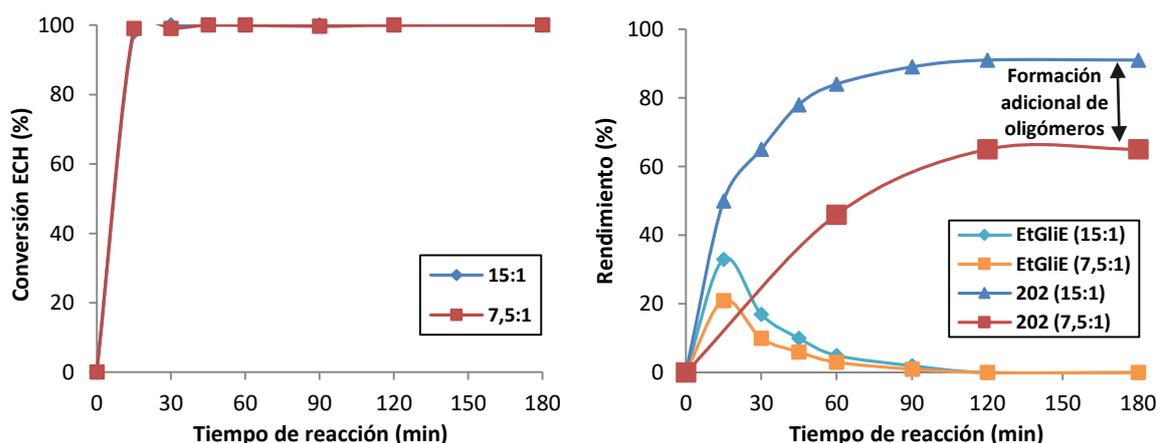


Figura 2.37. Efecto de la concentración en la reacción de ECH con etanol a 65 °C (KOH al 140% mol).

La velocidad de adición de la ECH también fue tenida en cuenta en la optimización de los parámetros de reacción, dada la importancia de la misma en la síntesis de monoéteres a partir de glicidol. En el caso de la ECH, su adición lenta no produjo diferencias significativas ni en la velocidad de reacción ni en la selectividad hacia el producto **101**. La rápida transformación de la ECH en el glicidil éter y la ausencia de grupos hidroxilo tanto en el sustrato como en el intermedio formado reducen las reacciones laterales haciendo que la velocidad de adición de la ECH no tenga trascendencia. Por último, se evaluó el efecto de la presencia de humedad. En el caso de llevar a cabo la reacción estudiada con metanol sin secar, y en atmósfera de aire en lugar de argón, la conversión total de ECH se alcanzó en un tiempo similar, y sin una mayor generación de subproductos, por lo que parece que la presencia de agua no afecta significativamente en este caso.

Por lo tanto, en la síntesis de los diéters simétricos **ROR**, los parámetros de reacción óptimos son una carga de base de  $1,4 \text{ mol}_{\text{KOH}} \cdot \text{mol}_{\text{ECH}}^{-1}$ , la temperatura de reflujo de metanol ( $65 \text{ }^\circ\text{C}$ ) y un exceso de alcohol de  $15 \text{ mol}_{\text{ROH}} \cdot \text{mol}_{\text{ECH}}^{-1}$  para todos los alcoholes.

### 2.3.1.2.- Estudio de la síntesis de los diéters ROR en presencia de distintos hidróxidos

Una vez optimizados los parámetros de la síntesis de **ROR** a partir de ECH, se amplió el estudio al resto de los alcoholes seleccionados utilizando tres hidróxidos, KOH, NaOH y LiOH. En este caso, el hidróxido de estroncio fue descartado por sus pobres resultados en la síntesis de **R00**, además de por dificultar la ejecución experimental al tener que utilizar una gran masa de base (817 mg) en un volumen de reacción de 3 mL, lo que hace imposible su disolución. De nuevo se realizaron estudios cinéticos con siete alcoholes: Metanol, etanol y butanol (lineales), isopropanol y 2-etil-1-hexanol (ramificados), TFE y fenol (ácidos). Los resultados para el uso de cada una de las bases se representan en tres gráficas mostrando respectivamente la conversión de ECH y los rendimientos de glicidil éter y diéter **ROR** con respecto al tiempo de reacción (Figuras 2.38-40).

En el caso de emplear KOH como base se distinguen tres comportamientos diferentes según el alcohol posea una cadena lineal, ramificada o fluorada. El tiempo para alcanzar la conversión total de ECH depende mínimamente de la longitud de la cadena, siendo menor de 1 h para todos los alcoholes de cadena lineal, mientras que se alarga hasta 3 y 6 h para los alcoholes ramificados como  $^i\text{PrOH}$  y  $^{2\text{-Et}}\text{HxOH}$ . Todo parece indicar que en este caso, dado que el primer paso es la sustitución nucleófila del átomo de cloro, el impedimento estérico en el alcohol utilizado juega un papel decisivo en esta etapa. En cuanto a los alcoholes más ácidos como TFE o fenol, mucho menos nucleófilos, requieren más tiempo para la conversión completa de la ECH (24 h).

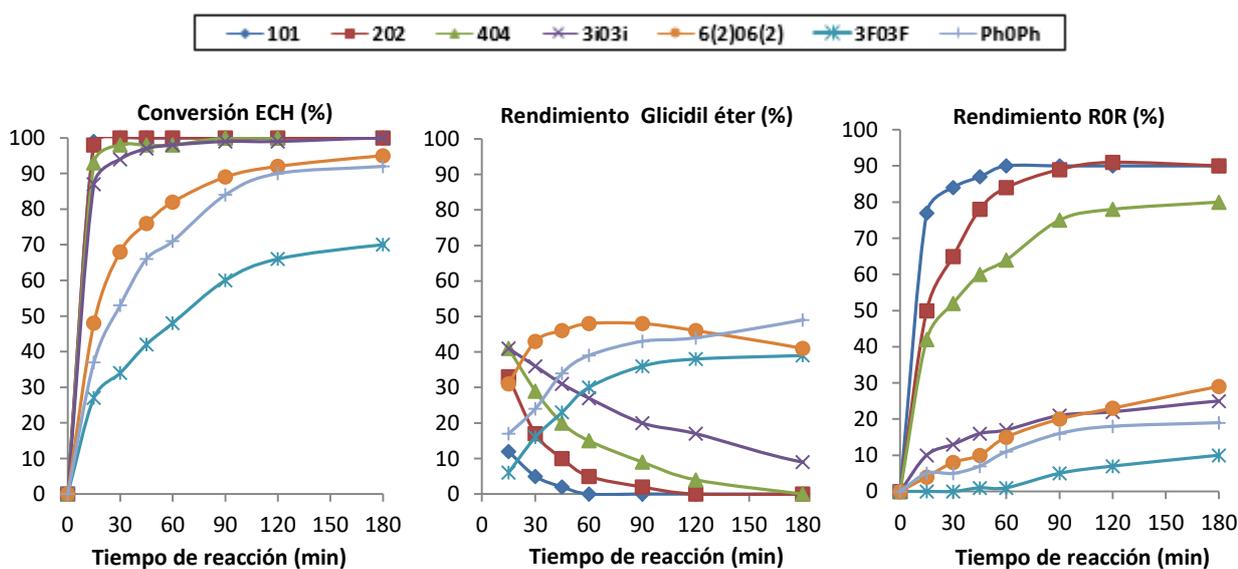


Figura 2.38. Resultados de la reacción de ECH con diferentes alcoholes catalizada por KOH.

Por otro lado, el tiempo necesario para la transformación del glicidil éter en el diéter deseado depende del alcohol usado, aumentando en el sentido  $\text{MeOH} < \text{EtOH} < \text{BuOH} \ll \text{}^i\text{PrOH} < \text{}^{2\text{-Et}}\text{HxOH} < \text{PhOH} < \text{TFE}$ , *i.e.*, 1-3 h para alcoholes lineales y en torno a 48 h en el resto de casos. Esto implicaría que una vez se produce la sustitución del átomo de cloro, la presencia del grupo alcoxi ejerce impedimento estérico y electrónico para la apertura del epóxido, dado que los tiempos de reacción son mayores que los observados para la apertura de glicidol en las mismas condiciones.

Finalmente cabe estudiar la selectividad hacia la formación del diéter, a través de los rendimientos de **ROR**. A diferencia de lo observado en la síntesis de los **R00**, donde el glicidol participa en numerosos procesos de oligomerización, éste no es el caso de la epiclorhidrina, y por ello la selectividad es muy elevada salvo para el caso del  $\text{}^i\text{PrOH}$  (30%). Así, se obtienen selectividades del 91-80% con alcoholes lineales, del 87% con  $\text{}^{2\text{-Et}}\text{HxOH}$  y del 85-88% con TFE y fenol.

En el caso de emplear NaOH, los resultados obtenidos para los distintos alcoholes son similares a los descritos para el KOH. En general ambos hidróxidos presentan parecidas tendencias y tiempos de conversión de ECH. En cambio, con NaOH, pese a observarse el mismo orden interalcoholes, los tiempos de conversión completa del alquil glicidil éter en el diéter **ROR** se alargan ligeramente para los alcoholes lineales (1,5-6 h) y especialmente para los alcoholes más ácidos (más de 72 h), mientras que se reducen ligeramente para los alcoholes ramificados (de 48 a 24 h). Esto probablemente se deba a una cuestión de mejor solvatación del catión  $\text{Na}^+$ , más pequeño. En cuanto a las selectividades, son muy similares a las obtenidas con KOH, elevadas para los alcoholes lineales (91-81%) y los alcoholes más ácidos (92%), con la excepción del empeoramiento en el caso del fenol (70%), y bajas para los alcoholes ramificados (40-47%).

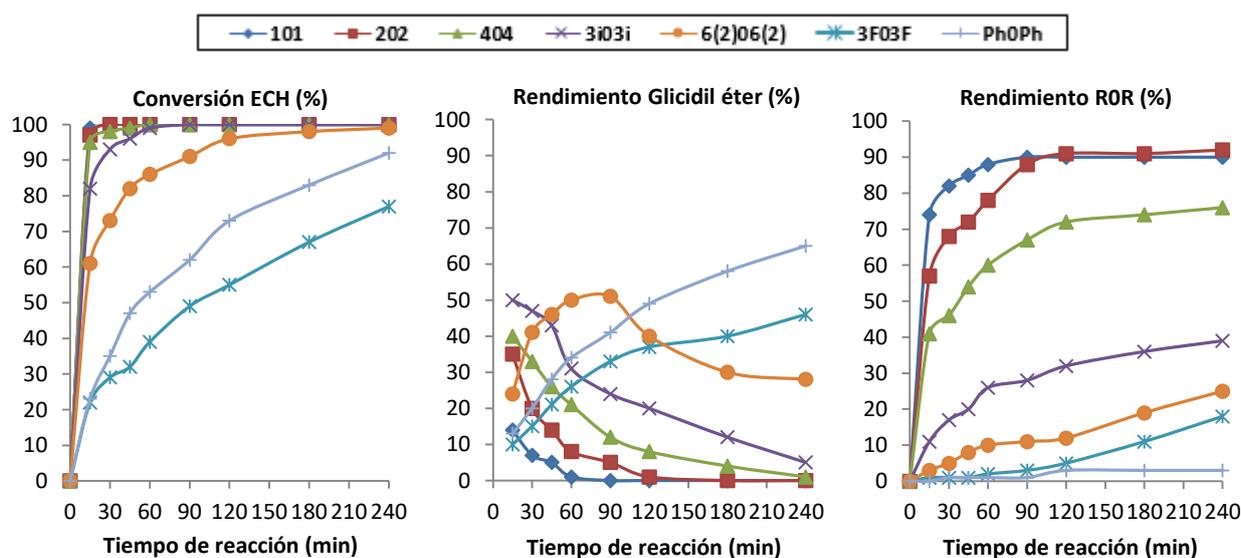


Figura 2.39. Resultados de la reacción de ECH con diferentes alcoholes catalizada por NaOH.

Finalmente, al emplear LiOH las reacciones transcurren más lentamente, y en general con menor selectividad. Así pues, con los alcoholes lineales son necesarios tiempos de entre 3 y 24 h para lograr una conversión completa de ECH y hasta 48 h para completar la apertura del epóxido, mientras que con los alcoholes ramificados ni siquiera a las 99 h se ha convertido toda la ECH. En cuanto a los rendimientos de **ROR**, se observa una mayor dependencia con el alcohol utilizado, siendo las selectividades ligeramente menores con respecto a las bases anteriores (40-80%). Sin embargo, es en el caso de los alcoholes más ácidos donde el LiOH puede jugar un papel más interesante, logrando con TFE su mejor selectividad, concretamente, un 92% de rendimiento de **3F03F** en un tiempo de reacción de 24 h. En este caso, el hidróxido sería suficientemente básico para formar el alcóxido y el tamaño del catión el idóneo para favorecer la reacción deseada.

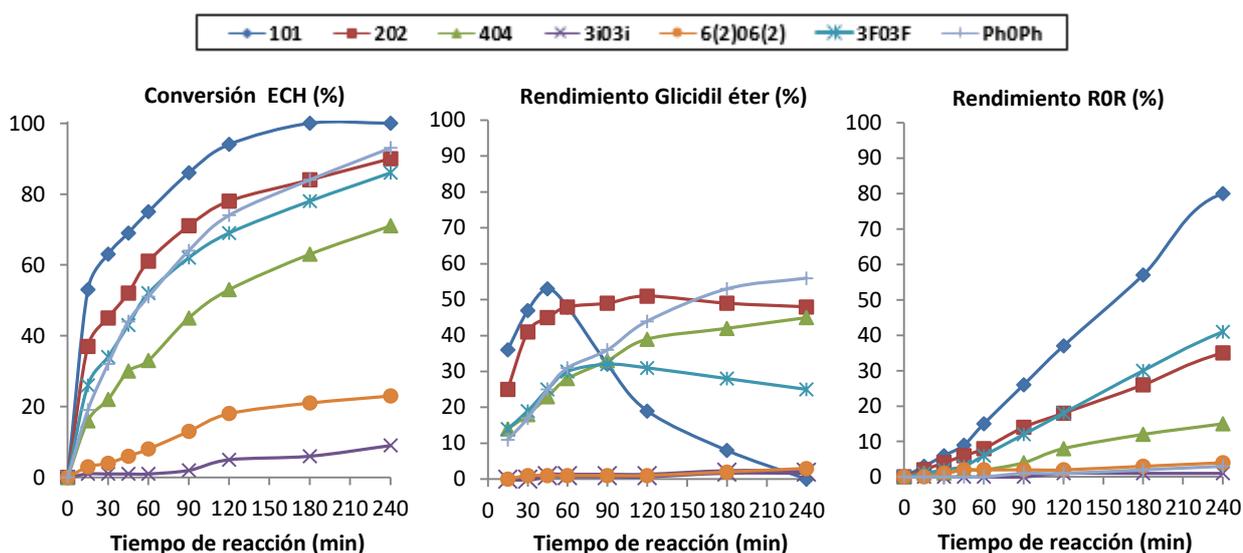


Figura 2.40. Resultados de la reacción de ECH con diferentes alcoholes catalizada por LiOH.

Resumiendo, el tipo de hidróxido empleado tiene una gran influencia en los resultados. Para los alcoholes lineales y ramificados, tanto los hidróxidos de sodio como de potasio proporcionan rápidas conversiones de ECH, además de casi idénticas selectividades (Tabla 2.20). La reactividad disminuye con la longitud de la cadena del alcohol y con la ramificación, pero menos acusadamente que en la síntesis de los monoéteres. Los mejores resultados se obtienen con metanol (90% de rendimiento de **101** en 1 h) y etanol (91% de **202** en 2 h), mientras que los peores se dan para el caso del isopropanol (30-40% de **3i03i** en 24-48 h) debido a una menor reactividad y a la mayor formación de oligómeros. Por otro lado, el hidróxido de litio es menos reactivo y selectivo en todos los casos, a excepción de la reacción con TFE. En el caso del fenol, no se observan diferencias de reactividad, pero sí de selectividad, ofreciendo el KOH el mejor resultado.

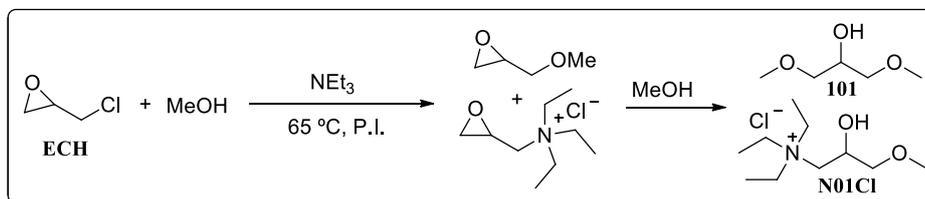
**Tabla 2.20.** Tiempos para la conversión completa de ECH y del intermedio alquil glicidil éter (**h**), y rendimientos de diéter ROR al final de la reacción (%) utilizando distintos hidróxidos. <sup>a</sup>

Producto	KOH			NaOH			LiOH		
	t <sub>ECH</sub>	t <sub>RGHE</sub>	Rdto.	t <sub>ECH</sub>	t <sub>RGHE</sub>	Rdto.	t <sub>ECH</sub>	t <sub>RGHE</sub>	Rdto.
MeOH <b>101</b>	0,3	0,8	<b>90</b>	0,5	1,5	<b>90</b>	3	4	<b>80</b>
EtOH <b>202</b>	0,5	2	<b>91</b>	0,5	3	<b>91</b>	9	24	<b>75</b>
BuOH <b>404</b>	1,5	3	<b>80</b>	1	6	<b>81</b>	24	48	<b>73</b>
<sup>i</sup> PrOH <b>3i03i</b>	3	36	<b>30</b>	1,5	24	<b>40</b>	>99	>99	<b>12</b>
<sup>2-Et</sup> HxOH <b>6<sub>2</sub>06<sub>2</sub></b>	6	48	<b>87</b>	6	36	<b>47</b>	>99	>99	<b>38</b>
TFE <b>3F03F</b>	24	72	<b>85</b>	24	72	<b>92</b>	24	48	<b>92</b>
PhOH <b>Ph0Ph</b>	24	48	<b>88</b>	24	>99	<b>70</b>	24	>99	<b>42</b>

<sup>a</sup> *Condiciones de reacción:* 1,4:1 ratio base, 65 °C, 15:1 ratio alcohol, calibración CG con P.I. (15% wt).

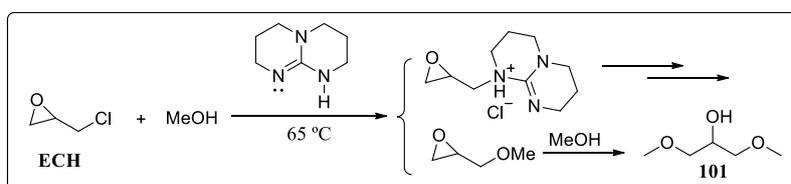
### 2.3.1.3.- Empleo de otras bases en la síntesis del diéter 101

Como base orgánica se probó en primer lugar la trietilamina, análogamente a la reacción de glicidol con metanol. Desafortunadamente, como ya había ocurrido en dicho caso, la NEt<sub>3</sub> actúa también como un nucleófilo competitivo con el metóxido, generándose en un tiempo de 24 h una mezcla de glicidil metil éter y cloruro de glicidiltriethylamonio, la cual da lugar a su vez a una mezcla compleja de productos, incluyendo el diéter deseado **101**, y diferentes oligómeros.



**Esquema 2.20.** Reacción entre ECH y metanol en presencia de trietilamina.

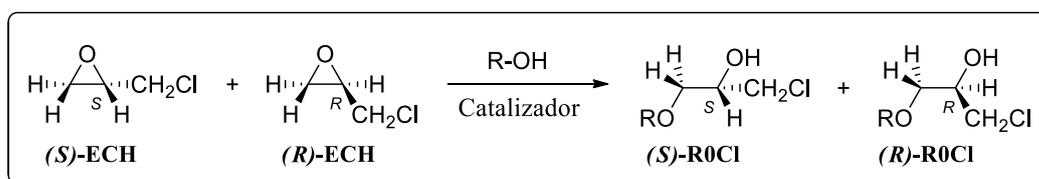
A continuación se ensayó TBD como base orgánica. Sin embargo, se observa la formación de numerosos subproductos, y aunque se logra la conversión total de ECH en 4 h y del glicidil éter en 24 h, la selectividad hacia **101** es ínfima. El análisis mediante CG-MS parece indicar que el subproducto principal corresponde al producto de la reacción de la ECH con la propia base. En este caso el uso de las bases orgánicas ensayadas no es adecuado para la síntesis de diéteres **ROR**. Por último, el empleo de la catálisis heterogénea fue descartado en este caso, al existir una etapa de reacción estequiométrica, la cual requeriría el empleo de una enorme cantidad de base.



**Esquema 2.21.** Síntesis del diéter de glicerol **101** catalizada por la base orgánica TBD.

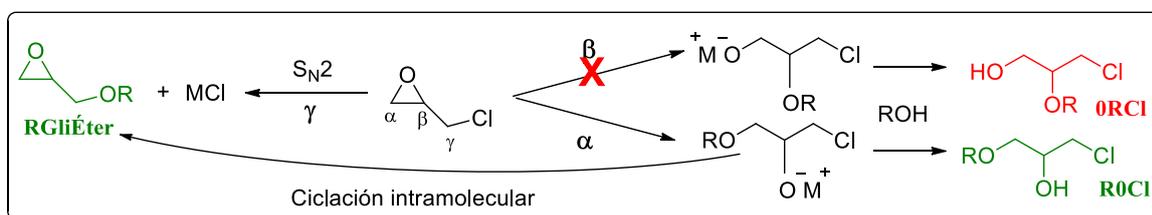
### 2.3.2.- Consideraciones mecanísticas: Estudio de los intermedios de reacción e identificación y caracterización de los principales subproductos formados

La síntesis de los diéters simétricos a partir de ECH va a implicar dos etapas de reacción: la sustitución del átomo de cloro y la apertura del anillo oxiránico, ambas llevadas a cabo por el alcóxido generado por reacción del alcohol con una base. En la molécula de ECH existen tres posiciones susceptibles de recibir un ataque nucleófilo, la  $\alpha$  menos sustituida, la  $\beta$  más sustituida y la  $\gamma$ , el cloro. Por otro lado, el carbono  $\beta$  es asimétrico y, dado que la síntesis es estereoespecífica y el reactivo de partida una mezcla racémica, se generan equimolecularmente dos enantiómeros.



Esquema 2.22. Formación de los dos enantiómeros posibles por apertura de la ECH racémica.

En el caso de la ECH, y a diferencia del glicidol, se ha visto que la reacción con diferentes alcoholes se produce escasamente en ausencia de catalizador, dada la menor reactividad de la ECH y el bajo poder nucleófilo de los alcoholes (sin desprotonar). Un sencillo cálculo, comparando la apertura del epóxido del glicidol y de la ECH, mostró una menor energía del ET en el primer caso, con una diferencia de hasta  $5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , debida probablemente a un enlace de Hidrógeno intramolecular entre el grupo hidroxilo y el oxígeno oxiránico, que favorecería la apertura del epóxido actuando a modo de ácido de Brønsted. En cuanto a la regioselectividad, la catálisis básica conduce de nuevo exclusivamente al ataque en el carbono  $\alpha$ , menos impedido estéricamente, y posiblemente electrónicamente. De ahí que se hayan podido obtener con total regioselectividad los diéters **ROR** y en ningún caso se haya podido observar la formación de los diéters **RR0**.



Esquema 2.23. Los tres posibles ataques nucleofílicos de un alcóxido  $\text{RO}^-$  a la molécula de ECH.

Aún descartado el ataque al carbono  $\beta$ , existen dos posiciones atacables inicialmente ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ), y es por ello por lo que se ha detectado la presencia de dos intermedios diferentes: Los alquil glicidil éteres (**RGliÉteres**), por sustitución inicial del cloro, y los 1-alcoxi-3-cloro-2-propanoles (**R0Cl**), por apertura inicial del epóxido. La cantidad de base utilizada imposibilita determinar el máximo de concentración de los intermedios, ya que éste se alcanza en menos de 15 minutos.

Sin embargo, resulta evidente que el intermedio mayoritariamente formado es el alquil glicidil éter (más de 40% de rendimiento máximo), debido en este caso al buen comportamiento como grupo saliente del cloro. Dada la menor reactividad del anillo oxiránico de la ECH, los intermedios **R0Cl** solo fueron detectados en pequeñas cantidades y únicamente al utilizar alcoholes menos reactivos como el TFE y el PhOH. Las cantidades de **R0Cl** encontradas fueron mayores en el caso de utilizar LiOH como base (4% de **3F0Cl** en 2 h, 11% de **Ph0Cl** en 4 h y 1% de **620Cl** en 24 h) frente al uso de KOH o NaOH (1-2% de **3F0Cl** en 1-2 h, 4-9% **Ph0Cl** en 4 h).

Otra cuestión es la formación de subproductos mediante reacciones de oligomerización. Como se ha mencionado anteriormente, y a diferencia con el caso del glicidol, en la molécula de ECH no existe un grupo hidroxilo que pueda desprotonarse y generar un alcóxido capaz de competir con el proveniente del alcohol de partida. Esto va a minimizar la cantidad y variedad de oligómeros formados. En el caso de la ECH, la formación de los oligómeros va a requerir necesariamente el ataque de otro nucleófilo proveniente de un intermedio o producto, a la ECH o a los intermedios de la reacción (glicidil éteres o alcoxiclopropanoles). Como es muestra el cromatograma de la Figura 2.41, en todas las reacciones estudiadas el subproducto observado mayoritariamente implica el ataque de una molécula de producto **ROR** (desprotonada en el medio básico) a una de glicidil éter, resultando así un dímero ramificado. Hay que mencionar que en ningún caso se observó la formación de un dímero con estructura lineal. En el caso de los alcoholes menos selectivos, aparecen en el cromatograma picos de otros subproductos, pero en cantidades mínimas por lo que no han sido identificados. La formación del dímero mayoritario ha sido confirmada por Espectrometría de Masas de Alta Resolución para cada una de las reacciones con todos los alcoholes empleados (Tabla 7.13). Finalmente, dicho dímero ha sido aislado y caracterizado para las reacciones de ECH con etanol y fenol (véase Parte Experimental).

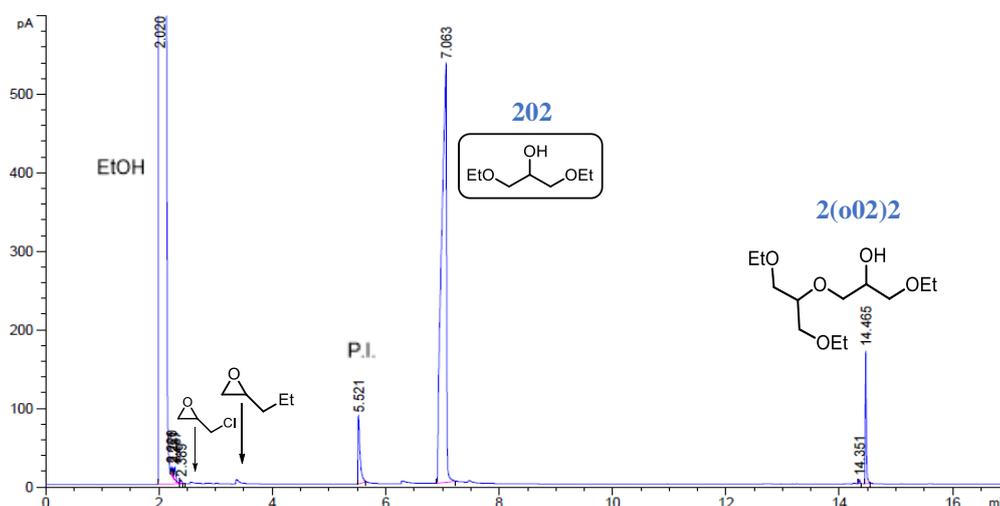


Figura 2.41. Cromatograma de la reacción de ECH con etanol a un tiempo de 2 h (KOH 140%).

En la Figura 2.42 se proponen los principales ciclos catalíticos que pueden tener lugar en la reacción de ECH con un alcohol en medio básico y que justifican la formación de los tres intermedios posibles, **5**, **11** y **19**, del producto **8**, así como de los subproductos **23** y **26**.

La formación de cada molécula de diéter **ROR** requiere dos moléculas de alcóxido **3**, que se generan en el medio de reacción a partir del alcohol **2** en medio básico (paso precatalítico). Como se ha visto a lo largo del capítulo, el principal intermedio observado experimentalmente es el **alquil glicidil éter 5**, formado por el ataque del alcóxido **3** al cloro de la ECH **1** (posición  $\gamma$ ). Esta reacción  $S_N2$  está muy favorecida, completándose en menos de 15 min en el caso del metanol, por lo que el intermedio **5** va a ser detectado en todos los casos independientemente del alcohol empleado, de forma inversamente proporcional a su reactividad. Una vez formado **5**, éste puede ser atacado por una segunda molécula de alcóxido **3** produciéndose el ciclo catalítico I, en el que se genera el diéter desprotonado **7**. La protonación de **7**, muy favorecida en el medio tan prótico, da lugar al producto deseado de la reacción, el diéter **ROR 8**. Por otro lado, el ataque del alcóxido **3** al epóxido de la ECH **1**, en el carbono  $\alpha$  (menos sustituido), genera a través del ET **9** el producto **10**, que puede ser protonado dando lugar al intermedio **R0Cl 11** (Ciclo II). Este compuesto ha sido detectado solamente en el caso de los alcoholes menos reactivos, para etanol, isopropanol y 2-etil-1-hexanol con KOH/NaOH, y en todos los casos en cantidades apreciables para TFE y fenol. Estudios computacionales realizados en el grupo parecen confirmar la mayor energía de activación del ataque al epóxido, con respecto al cloro, lo que explicaría la menor presencia de este intermedio. Además, la presencia del átomo de cloro en el compuesto **10** permite que pueda darse su sustitución por su propio hidroxilo central o por el alcoholato **3**, contribuyendo ésto a reducir su tiempo de vida en el medio. En el primer caso se produciría una favorecida reacción de Williamson intramolecular con el ET **12**, que ya fue estudiado por Pchelka *et al.* en 2006,<sup>203</sup> y que da lugar de nuevo al glicidil éter **5**. En el ataque por el alcóxido **3**, **10** se transforma en **7**, que inmediatamente se protona formando el diéter **ROR 8**. Es decir, tanto el intermedio **RGliÉter 5**, como el **R0Cl 11**, acaban contribuyendo a la formación del producto deseado **ROR 8**.

Tanto la apertura del epóxido de la ECH **1**, como el del **RGliÉter 5**, podrían tener lugar por ataque de **3** al carbono  $\beta$  (Ciclos III y IV). En esos casos, se formarían el diéter **RR0 16** y el intermedio **ORCl 19**, respectivamente. De forma análoga a lo anterior, el precursor de **19**, **18**, sería atacado por alcóxido **3**, contribuyendo a la formación de dicho **RR0**. Sin embargo, con ningún alcohol o base se ha detectado el intermedio **19**, ni tampoco el diéter **16**. Es decir, el impedimento estérico y características electrónicas de la posición  $\beta$  conducen necesariamente a una mayor energía de activación para este ataque, que hace que no tengan lugar los ciclos III ni IV.

Finalmente, el principal subproducto de la reacción, el dímero ramificado **23**, se forma por ataque del alcóxido **7**, procedente de la reacción de los intermedios **5** y **11**, a una molécula de glicidil éter **5**, lo que da lugar al compuesto **22** (ciclo V), precursor directo de dicho dímero **23**. Esto fue comprobado empíricamente haciendo reaccionar **EtGliÉter** y **202** (KOH 40%, 65 °C). Tras 15 h de reacción, se ha consumido todo el glicidil éter formándose como único producto **23**.

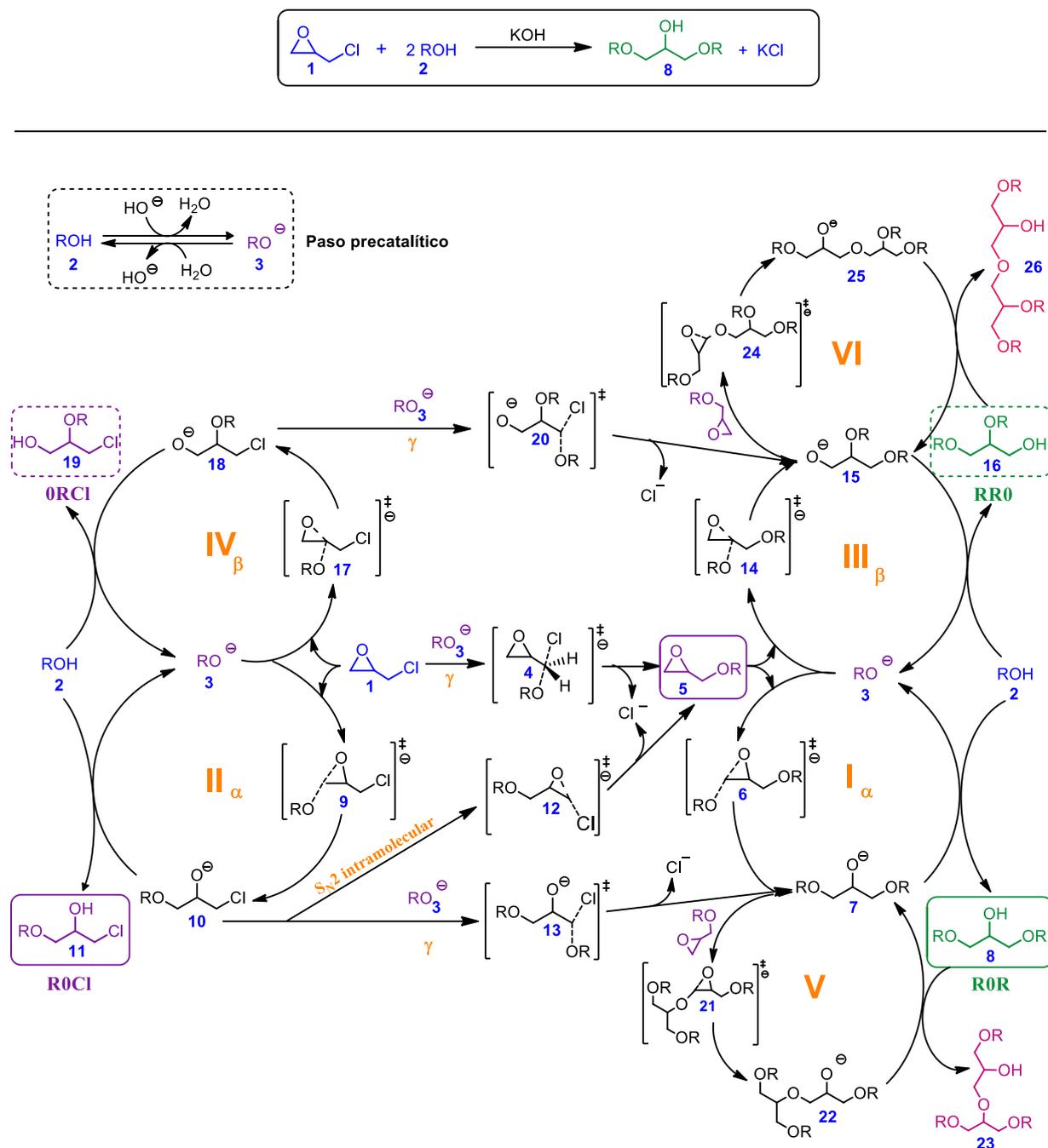


Figura 2.42. Ciclos catalíticos más relevantes en la reacción de ECH 1 con alcoholes en medio básico.

El dímero lineal **26** no ha sido nunca identificado, lo cual es lógico ya que se generaría a partir del compuesto **15** (ciclo VI), que requiere un ataque en  $\beta$  que no tiene lugar en las condiciones estudiadas. Hay que tener en cuenta que el compuesto **7**, además de atacar al epóxido de **5**, puede atacar igualmente al de la ECH **1**, y en este caso se genera un dímero similar a **23** pero con un átomo de cloro terminal que a su vez puede ser atacado por **3**, **7**, **22**, etc., generándose oligómeros de mayor tamaño. En las condiciones usadas, la ECH **1** se consume tan rápidamente, que para cuando se ha formado una cantidad apreciable de **7**, la concentración de ECH **1** disponible en el medio es muy baja, lo que explica la presencia mínima de otros oligómeros. Cabe mencionar también que la hidrólisis de **5** podría generar el éter **R00**, que sería responsable de la formación de nuevos dímeros como el **20o02**, como se encontró haciendo reaccionar **EtGliÉter** y **200**. En cualquier caso, la formación de subproductos con este método es en general reducida (9-15%).

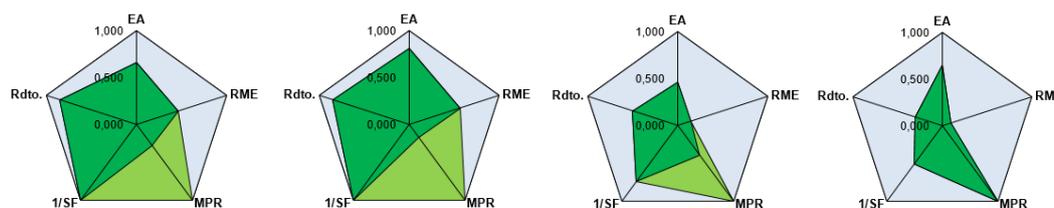
### 2.3.3.- Sostenibilidad del método sintético

Al igual que en el caso de la síntesis de los monoéteres, se llevó a cabo un estudio de las métricas verdes del proceso de síntesis de diéteres **ROR** optimizado en el presente trabajo. En este caso se han calculado las métricas para la síntesis de 1 mol de diéter simétrico **101** a partir de ECH utilizando como base KOH (método A), y los valores se han comparado con tres metodologías descritas en la literatura, una a partir de ECH (método B) y otras dos de glicerol (métodos C y D).

**Tabla 2.21. Métodos sintéticos escogidos para el estudio de la sostenibilidad en la síntesis de 101.**

	Método	Sustrato	Carga	T <sup>a</sup>	Tiempo	Rdto.	Ref.
<b>A</b>	Utilización de KOH	ECH	140%	65 °C	60 min	85%	-
<b>B</b>	Utilización de Na	ECH	200%	70 °C	30 min	85%	207
<b>C</b>	Metilación con Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Glicerol	-	70 °C	6 h	50%	134
<b>D</b>	Metilación con TMAOH	Glicerol	-	350 °C	2 min	30%	235

Hay que señalar que las reacciones de S<sub>N</sub>2 empleadas partiendo de ECH (métodos A y B) no presentan a priori una economía atómica demasiado favorable (0,67 y 0,81), dada la generación concomitante de sales (KCl o NaCl), siendo éste uno de los principales inconvenientes de las síntesis partiendo de esta molécula plataforma. Sin embargo, el excelente rendimiento aislado (85%) y la no utilización de exceso de reactivos, les proporciona un excelente mapa de métricas verdes, en comparación con los métodos que implican la metilación de glicerol, ya sea con sulfato de dimetilo (método C) o con hidróxido de tetrametilamonio (método D). Estos métodos presentan bajos rendimientos (30-50%), generándose además otros éteres como **111** y **100**, lo que va a complicar la purificación, a lo que hay que sumar los grandes excesos de agente metilante y de base (C) que disparan el factor estequiométrico SF y contribuyen a una mayor generación de residuos, lo que se traduce en un factor E mucho más elevado para estas metodologías (C y D).



	A	B	C	D
EA	0,67	0,81	0,47	0,65
E	5,69 / 1,37	7,93 / 0,76	14,48 / 5,68	9,15 / 9,15
MI	6,69 / 2,36	8,93 / 1,76	15,48 / 6,68	10,15 / 10,15
SI	4,18	3,96	8,80	0,00
MP	15%	11%	6%	10%
RME	0,57	0,57	0,15	0,10
SF	1,00	1,00	1,35	2,00

El uso de grandes cantidades de disolventes es responsable del aumento en los factores E (5,7-7,9), MI y sobre todo la intensidad de disolventes SI (3,96-4,18) en los métodos A y B, pero si se tiene en cuenta la fácil recuperación del exceso de metanol, ya descrito en el caso de la síntesis de monoéteres, el factor E se minimiza notablemente (0,76-1,37). Esto no es el caso de los métodos C y D, que presentan unos factores E y MI pésimos (9,2-14,5) debido a los excesos de reactivos usados en la metilación, y además en el caso C, al gran volumen de cloroformo (“disolvente que debe ser sustituido”)<sup>37</sup> utilizado en el tratamiento de la reacción. Tanto el RME, como la productividad en masa (MP), como el MPR arrojan valores que son coherentes con lo ya explicado, favoreciendo a los métodos A y B, y demostrando la baja sostenibilidad y efectividad de los métodos que parten de glicerol (C y D, con la salvedad del excelente valor MPR en la metilación con TMAOH, debido al sencillo tratamiento de la reacción). A esta diferenciación entre ambos grupos de métodos contribuyen además las condiciones de reacción, que son mucho más suaves para los métodos que parten de ECH (65-70 °C durante 0,5-1 h), en comparación con aquellos que parten de glicerol (6 horas de reacción en el método C y 350 °C en D), y que además utilizan agentes metilantes en exceso, muy reactivos y tóxicos. Al comparar el método desarrollado en el presente trabajo con el que utiliza sodio para generar el alcóxido, los parámetros verdes son similares en ambos casos, pero el empleo de sodio metálico a gran escala aumenta la peligrosidad del proceso y va a ser un serio inconveniente, que el KOH, barato e inocuo, no va a presentar. Mencionar que a pesar de los datos toxicológicos de la ECH, en comparación con el uso de glicerol, en nuestro método la ECH es un reactivo que no se emplea en exceso, que se añade de forma controlada, y que es totalmente convertido en tiempos de reacción muy cortos. Por lo tanto, el uso de ECH ha permitido lograr una síntesis de diéteres simétricos **ROR** eficiente desde el punto de vista sintético, partiendo de un material renovable, en condiciones de reacción suaves y siendo la formación de sales el principal inconveniente, lo que empeora los factores E y MP, pese a lo cual presenta mejores parámetros de sostenibilidad que las metodologías descritas previamente.

### 2.3.4.- Escalado de la Síntesis

La síntesis optimizada de los diéters **R0R** fue asimismo escalada, no observándose en este caso una reducción en los tiempos de reacción. De nuevo, al igual que en el caso de los monoéteres, se observa un descenso del rendimiento aislado frente al determinado por CG, achacable al sistema de destilación utilizado. En el caso de los diéters de cadena larga como es el **404**, se constató que al aumentar el vacío en menos de un orden de magnitud, el rendimiento aislado mejoraba de 47 a 60%. Así pues, para los éteres con puntos de ebullición superiores a 200 °C será preciso disponer de un vacío eficaz para reducir la temperatura de destilación y evitar la pérdida de rendimiento aislado en procesos laterales que afectan al producto.<sup>220</sup> Ambos problemas observados a escala de laboratorio son fácilmente subsanables a escala industrial con el equipamiento adecuado.

**Tabla 2.22. Selección de rendimientos aislados de los diéters de glicerol R0R sintetizados.**

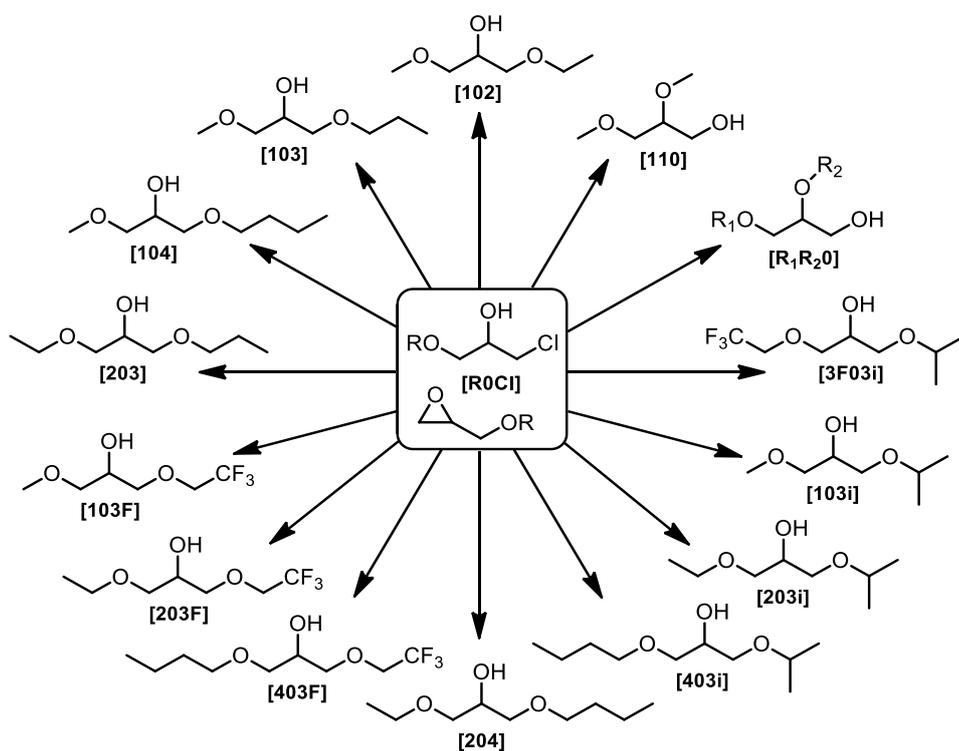
Producto	Alcohol	mol	masa	T <sup>a</sup> (°C) <sup>a</sup>	Método	t (h)	CG	Rdto.	Pureza
<b>101</b>	<b>MeOH</b>	1	120 g	60-80	KOH	1	90%	82%	99%
		3	360 g	65-85	KOH	1	90%	85%	98%
								<b>580 g</b>	<b>totales</b>
<b>202</b>	<b>EtOH</b>	1	148 g	80-95	KOH	1,5	91%	69%	100%
<b>303</b>	<b>PrOH</b>	1,2	211 g	113-118	KOH	1,5	~82%	50%	98%
<b>404</b>	<b>BuOH</b>	1,2	245 g	150-152	KOH	1,5	80%	47%	100%
		0,1	20 g	90 <sup>b</sup>	KOH	2	80%	60%	n.d.
								<b>215 g</b>	<b>totales</b>
<b>505</b>	<b>PnOH</b>	1,2	278 g	190-215	KOH	12	n.d.	55%	98%
								<b>152 g</b>	<b>totales</b>
<b>606</b>	<b>HxOH</b>	1,2	312 g	215-219	KOH	12	n.d.	58%	100%
								<b>179 g</b>	<b>totales</b>
<b>808</b>	<b>OctOH</b>	0,1	31,6g	210-220	KOH	24	n.d.	60%	98%
								<b>20 g</b>	<b>totales</b>
<b>3i03i</b>	<sup>i</sup> <b>PrOH</b>	0,5	88 g	115-125	KOH	2,5	30%	33%	100%
								<b>60 g</b>	<b>totales</b>
<b>6<sub>2</sub>06<sub>2</sub></b>	<sup>2-Et</sup> <b>HxOH</b>	0,55	174 g	203-218	KOH	22/48	87%	43/61%	100%
<b>3F03F</b>	<b>TFE</b>	1	256 g	110-130	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	85%	62%	99%
		1	256 g	110-125	KOH	3	67%	47%	98%
								<b>429 g</b>	<b>totales</b>
<b>5F05F</b>	<sup>PF</sup> <b>PrOH</b>	0,15	50 g	columna	KOH	24	n.d.	46%	99%
								<b>23 g</b>	<b>totales</b>
<b>7F07F</b>	<sup>HF</sup> <b>BuOH</b>	0,1	46 g	columna	KOH	24	n.d.	41%	99%
								<b>20 g</b>	<b>totales</b>
<b>Ph0Ph</b>	<b>PhOH</b>	-	5 g	columna	KOH	24	88%	37%	100%

<sup>a</sup> La temperatura de destilación indicada es la de calentamiento con un vacío efectivo de  $3 \cdot 10^{-2}$  mbar.

<sup>b</sup> Destilación efectuada en un horno de bolas Kügel-Rohr con un vacío efectivo de  $1 \cdot 10^{-3}$  mbar.



# Síntesis de los **DIÉTERES NO SIMÉTRICOS**



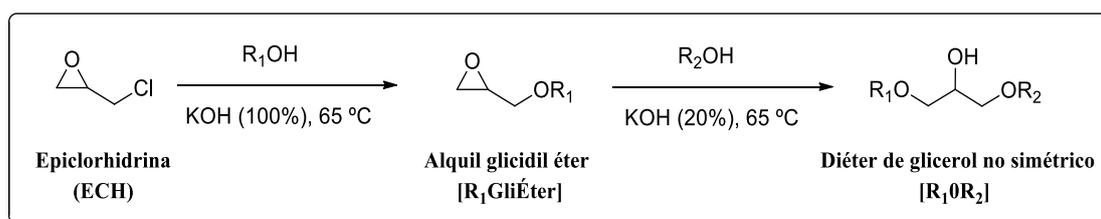


## 2.4.- Síntesis de los Diéteres de Glicerol No Simétricos o **ROR'**

El interés en disponer de éteres no simétricos derivados de glicerol deriva de la necesidad de modular sus propiedades mediante el cambio de la naturaleza de sus sustituyentes. Sin embargo hasta la fecha, la síntesis de los 1-alcoxi-3-alcoxi'-2-propanoles o diéteres no simétricos **ROR'** ha sido escasamente estudiada. Como se vio en los antecedentes, apenas se han descrito síntesis específicas para estos derivados y siempre a través de la apertura de un alquil glicidil éter comercial con un alcohol, lo que limita su aplicabilidad a la disponibilidad comercial de dichos productos de partida. Por ello parece evidente que es necesario el diseño de una ruta de síntesis alternativa para estos compuestos. En este trabajo se plantearon dos enfoques para la obtención de estos diéteres de forma selectiva directamente a partir de epiclorhidrina. El primero se basa en la obtención del **alquil glicidil éter** intermedio mediante el empleo de una base, y el segundo, en la obtención del **alcoxipropanol ROCI** mediante un proceso tándem que combina la catálisis ácida y básica.

### *Método I, de síntesis de diéteres no simétricos a través del Glicidil Éter en medio básico*

El primer método propuesto para la síntesis de diéteres no simétricos se basa en la idea de generar el alquil glicidil éter a partir de ECH mediante la sustitución nucleófila del átomo de cloro por un alcóxido generado en medio básico, tal y como se estudió en la síntesis de los diéteres **ROR**. Esto entraña aislar dicho intermedio del medio de reacción para evitar que continúe reaccionando generando el diéter simétrico, y hacerlo reaccionar posteriormente con un segundo alcohol distinto, también en medio básico, para formar finalmente el diéter no simétrico deseado (Esquema 2.24).



**Esquema 2.24.** Esquema general de la síntesis en medio básico de diéteres no simétricos **ROR'**.

### **2.4.1.- Método I: Optimización de la síntesis del intermedio (Glicidil éter, RGliÉter)**

En los antecedentes se vio que los glicidil éteres son intermedios sintéticos que presentan gran interés al poder proporcionar una gran variedad de productos mediante la reacción de apertura del epóxido presente en la molécula por distintos nucleófilos, como alcoholes y aminas. Como ya se ha descrito anteriormente, la reacción de ECH con un alcohol en medio básico genera en primer lugar el glicidil éter correspondiente. Las curvas de evolución de la cantidad de este producto con el tiempo mostraron que el rendimiento máximo de glicidil éter depende de parámetros sintéticos como la temperatura y la cantidad de base, así como de la naturaleza del alcohol y de la base.

### 2.4.1.1.- Optimización de los parámetros de reacción

Para acceder a los diéteres no simétricos (**ROR'**) mediante este método, es necesario poder disponer del glicidil éter correspondiente con rendimientos aceptables, por lo que se buscaron las condiciones óptimas de reacción con el fin de maximizar la cantidad de dicho producto. De nuevo se utilizó la reacción entre epiclorhidrina y metanol como reacción test y KOH como base, para pasar posteriormente a realizar un completo estudio probando alcoholes con diferentes características estructurales, así como las bases utilizadas en la síntesis de los diéteres simétricos.

En primer lugar, es necesario precisar que todos los estudios se realizaron utilizando cantidades estequiométricas de base, ya que se pretende la sustitución completa del cloro de la molécula de epiclorhidrina, pero evitando que tenga lugar la apertura del oxaciclopropano. Tres temperaturas fueron evaluadas (25, 45 y 65 °C), siempre con el fin de maximizar el rendimiento de glicidil éter. Como se observa en la Figura 2.43, el rendimiento máximo se alcanza en los tres casos para un 80% de conversión de ECH, no habiendo diferencias en el valor del máximo al variar la temperatura (54, 54 y 53%, respectivamente). Sin embargo, cuanto menor es la temperatura más se tarda en alcanzar dicho máximo (respectivamente 120, 30 y 10 min), produciéndose más reacciones laterales. Por ello se eligió la temperatura de 65 °C como la más adecuada.

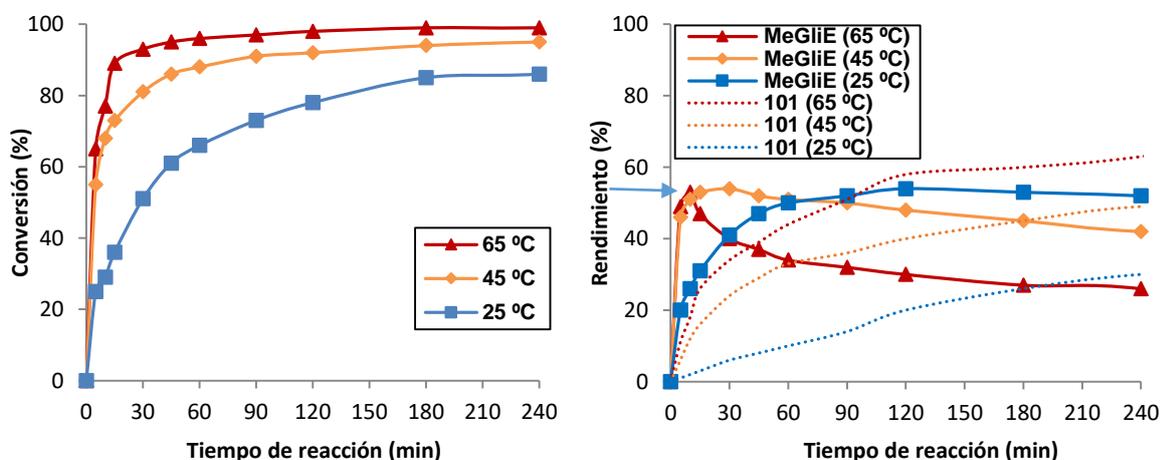


Figura 2.43. Influencia de la temperatura en la síntesis de glicidil metil éter.

En este caso el efecto de la concentración de los reactivos va a tener una gran importancia. Se analizaron cuatro proporciones molares alcohol/ECH: 40:1, 30:1, 15:1 y 7,5:1. Hay que tener en cuenta que al disminuir la dilución, la concentración de ECH y de la base crecen rápidamente (0,58, 0,76, 1,42 y 2,52 M), mientras que la de MeOH disminuye en menor grado (23,3, 22,9, 21,3 y 18,9 M), lo que tiene importantes consecuencias en reactividad, pero sobre todo en la selectividad de la reacción. En la Tabla 2.23 se muestran los resultados del estudio de las concentraciones, que en este caso fue realizado completo para dos alcoholes diferentes (MeOH y BuOH).

Tabla 2.23. Efecto de la concentración de los reactivos en la síntesis de los R Gli Éteres. <sup>a</sup>

	Concentración	t <sub>máx</sub> (h)	Conv.	Rendimientos (%)		
			ECH	RGliÉter	ROR	Oligóm.
Metanol	40:1 mol	4	95	59	26	10
	30:1 mol	1,5	90	61	21	8
	15:1 mol	0,2	77	53	18	6
	7,5:1 mol	0,2	87	46	35	6
Etanol	30:1 mol	0,50	87	70	17	0
	15:1 mol	0,25	85	63	20	2
Butanol	40:1 mol	4	92	62	25	5
	30:1 mol	2	90	65	22	3
	15:1 mol	0,2	76	56	15	5
	7,5:1 mol	0,1	87	48	32	7
Isopropanol	30:1 mol	1,5	86	53	9	24
	15:1 mol	1	85	41	8	36
2-Etil-1-hexanol	30:1 mol	48	86	67	15	4
	15:1 mol	48	100	52	32	16
Trifluoroetanol	30:1 mol	4	58	54	3	1
	15:1 mol	6	73	43	11	19
Fenol	30:1 mol	6	93	63	14	11
	15:1 mol	24	99	51	31	17

<sup>a</sup> Se muestran los resultados correspondientes al máximo de la curva de rendimiento de **RGliÉter**.

**Condiciones de reacción:** KOH (100% mol), 65 °C, adición gota a gota de ECH (4,35 mmol).

De forma general, cuando se incrementa la dilución disminuye la reactividad, convirtiéndose más lentamente la ECH. Por otro lado, al aumentar la concentración se puede convertir más ECH en el **RGliÉter** buscado, pero también se va a favorecer la posterior apertura del epóxido, generando cantidades crecientes del **ROR** y oligómeros. A la vista de los resultados mostrados en la Tabla 2.23, en ninguno de los casos analizados se logra una conversión total de ECH preservando sin reaccionar cuantitativamente el **RGliÉter** generado. Por lo tanto, una vez terminada la reacción, va a ser necesaria la separación, o bien de un exceso de ECH sin reaccionar, el cual puede ser reutilizado, o bien de una mezcla de éteres mucho menos volátiles que el glicidil éter buscado, y por tanto más fáciles de separar mediante destilación a vacío.

Para todos los alcoholes estudiados, la selectividad hacia la formación de glicidil éter aumenta con la dilución hasta alcanzar un máximo a una concentración de 30 mol·mol<sup>-1</sup> ECH. Por todo ello se escogió la ratio 30:1 como la que proporciona en todos los casos un mayor rendimiento de **RGliÉter**, y en un tiempo de reacción aceptable. Además, a esta concentración se logra en general una conversión de ECH mayor del 90% lo que facilita la purificación del producto deseado.

### 2.4.1.2.- Estudio de los distintos hidróxidos metálicos y alcoholes

Una vez elegidos los parámetros de reacción más adecuados (100% mol base, 65 °C, 30 mol ROH · mol ECH<sup>-1</sup>) se probaron los tres hidróxidos en la síntesis de los alquil glicidil éteres. En primer lugar, al usar KOH como base no existen grandes diferencias en el máximo rendimiento de glicidil éter alcanzado al variar el tipo de alcohol (53-70%). Lógicamente sí que existen en el tiempo al que se produce dicho máximo, que aumenta con la longitud del alcohol (0,5-2 h), con los ramificados (más de 1,5 h) y especialmente con los alcoholes más ácidos, y por tanto menos nucleófilos y reactivos (4-6 h). Hay que mencionar que al utilizar un 100% de base se generan cantidades de **R0Cl** de hasta el 5% en el caso de los alcoholes ramificados y ácidos, que no suponen ningún inconveniente para el método, ya que es un intermedio que puede ser transformado en el **R0R'** de la misma forma que el glicidil éter. En cuanto a la cantidad de ECH sin convertir cuando se alcanza el máximo de **RGliÉter**, es similar para todos los alcoholes (7-14%), salvo para el TFE (42%), y lo mismo para la cantidad generada de diéter **R0R** y oligómeros (entre el 15 y 30%).

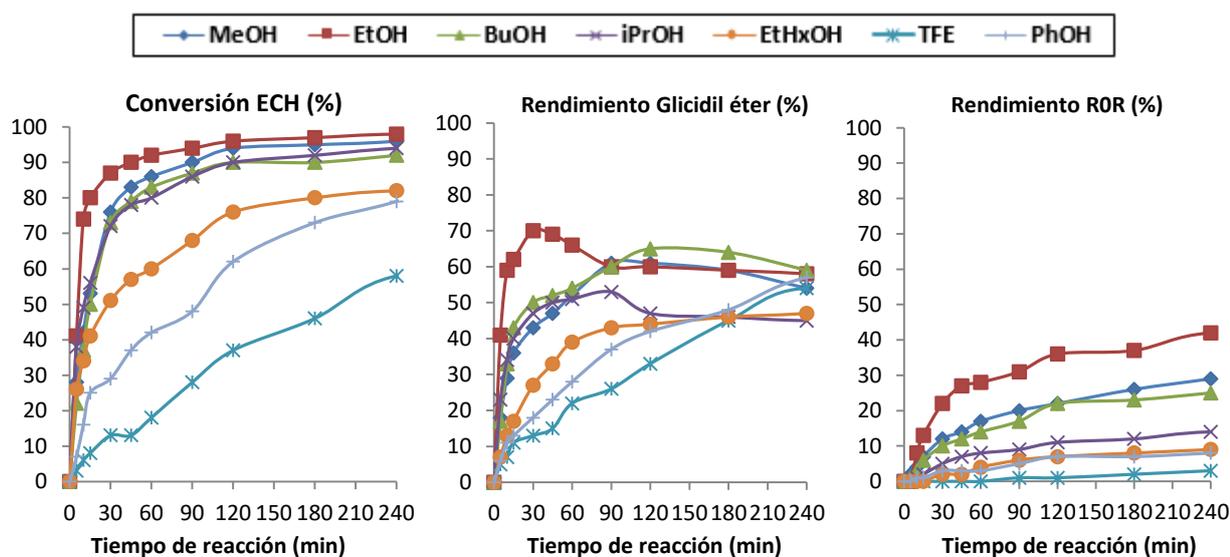


Figura 2.44. Estudio de la síntesis de los **RGliÉteres** a partir de ECH, en presencia de KOH.

Al utilizar NaOH como base se observa un descenso general en el máximo rendimiento de glicidil éter obtenido (44-63%), con la excepción del glicidil isopropil éter (58%) como puede apreciarse en la Figura 2.45, si bien de nuevo no hay una dependencia clara con el alcohol. Sí hay diferencias en el tiempo que cuesta alcanzar la máxima concentración, que pasa a ser 0,3-1,5 h para los alcoholes lineales, 1-24 h para los ramificados y 6-24 h para los ácidos. Con esta base, la cantidad detectada de **R0Cl** se incrementa hasta el 9%, en el caso del **Ph0Cl**. En cuanto a la cantidad de ECH que coexiste con el producto, es más variable, oscilando entre el 35% con TFE y la conversión total con fenol, generándose mayor cantidad de oligómeros que con KOH.

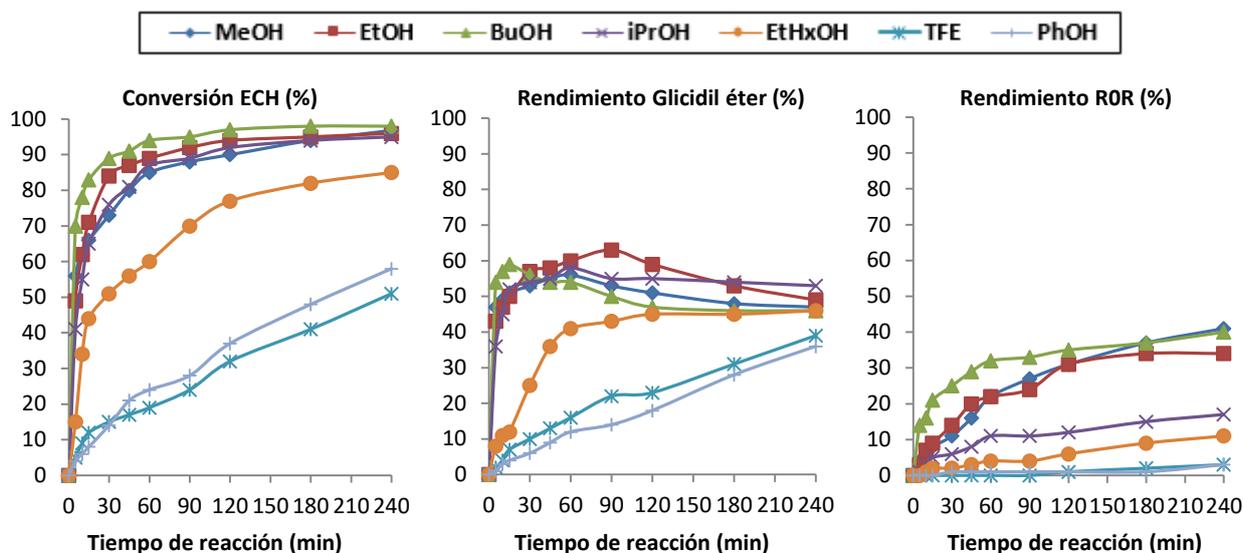


Figura 2.45. Estudio de la síntesis de los RGLiÉteres a partir de ECH, en presencia de NaOH.

Por último, cuando se emplea LiOH, sí que existen diferencias en el rendimiento máximo en función del tipo de alcohol. Mientras que los alcoholes lineales proporcionan valores similares al caso del NaOH (51-61%), con los alcoholes ramificados los rendimientos disminuyen sensiblemente (35-37%), y también en el caso de los alcoholes más ácidos (39-46%). Los tiempos son similares a los observados para los otros hidróxidos (0,75-6 h), con la excepción de las reacciones que implican alcoholes ramificados (más de 72 h), de forma similar a lo que ocurría en la síntesis de los diéteres simétricos. La cantidad de ECH sin convertir en el máximo rendimiento de **RGLiÉter** es mayor que con las otras bases (16-50%), debido a una menor reactividad del alcóxido formado. Sin embargo, se mantiene la proporción de los diéteres y oligómeros formados.

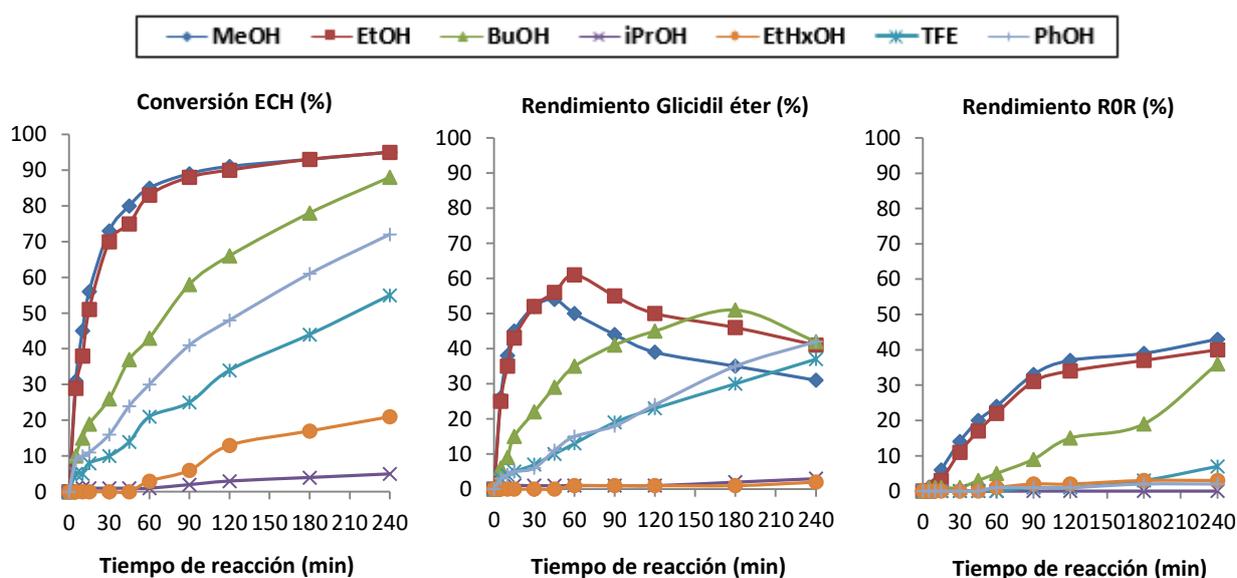


Figura 2.46. Estudio de la síntesis de los RGLiÉteres a partir de ECH, en presencia de LiOH.

En la Tabla 2.24 se recoge la comparativa de los resultados óptimos para cada uno de los alquil glicidil éteres en función de la base y alcohol utilizados. En ella se muestra el tiempo al que se alcanza el máximo rendimiento de glicidil éter, junto con los porcentajes formados de **RGliÉter** (y en su caso, entre paréntesis, de **R0Cl**) y de ECH sin convertir. Señalar que en la misma tabla se ha indicado en color verde la base que ha proporcionado el mejor resultado para cada alcohol.

**Tabla 2.24. Rendimientos máximos en la síntesis de los diferentes glicidil éteres a partir de ECH.** <sup>a</sup>

Alcohol	KOH			NaOH			LiOH		
	t (h)	RGliE	ECH	t (h)	RGliE	ECH	t (h)	RGliE	ECH
MeOH	1,5	61	10	1	56	15	0,75	54	20
EtOH	0,5	70	13	1,5	63	8	1	61	17
BuOH	2	65	10	0,3	59	17	3	51	22
<sup>i</sup> PrOH	1,5	53 (3)	14	1	58	13	96	37	30
<sup>2-Et</sup> HxOH	48	67 (2)	14	24	50 (1)	4	72	35 (1)	50
TFE	4	54 (2)	42	6	44 (3)	35	6	39 (8)	32
PhOH	6	63 (5)	7	24	55 (9)	0	6	46 (9)	16

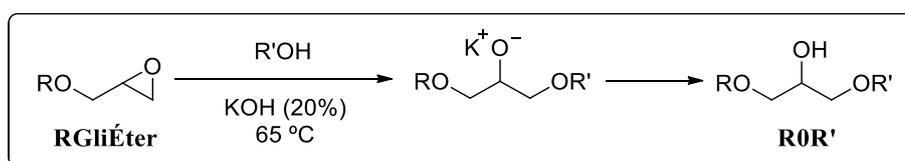
<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 100% mol base, 65 °C, 30:1 ratio alcohol/ECH, calib. CG con P.I. (15% wt).

Se puede concluir que los mayores rendimientos de **RGliÉter** se obtienen utilizando KOH para todos los alcoholes con la excepción del NaOH para el **Gli<sup>i</sup>PrÉter**. En todos los casos es necesario purificar el glicidil éter obtenido, mediante cromatografía, o por destilación en el caso de escalar la producción, para eliminar la ECH sin reaccionar, los diéteres **ROR** y los oligómeros.

#### 2.4.2.- Método I: Apertura del **RGliÉter** intermedio generando el diéter **ROR'**

Una vez halladas las condiciones óptimas (base, temperatura, concentración y tiempo de reacción) para la síntesis de cada uno de los alquil glicidil éteres seleccionados a partir de ECH, se prepararon, aislaron por cromatografía en columna y caracterizaron siete glicidil éteres, a saber, **Gli Me Éter**, **Et Gli Éter**, **Bu Gli Éter**, **Gli <sup>i</sup>Pr Éter**, **<sup>2-Et</sup>Hx Gli Éter**, **Gli <sup>TF</sup>Et Éter** y **Gli Ph Éter**.

A partir de estos siete glicidil éteres preparados se puede llevar a cabo la síntesis de los diéteres no simétricos **ROR'** por apertura del anillo oxiránico en medio básico (Esquema 2.25), de forma análoga a la apertura del epóxido del glicidol dando lugar a los monoéteres **R00**.



**Esquema 2.25. Síntesis de diéteres **ROR'** a partir de los correspondientes glicidil éteres en medio básico.**

A modo de demostración se estudió la cinética de la síntesis de **103i** por reacción de metanol con el glicidil isopropil éter aislado previamente, utilizando las condiciones optimizadas para la reacción de metanol con glicidol, 20% mol de KOH, un exceso molar de metanol 15:1 y 65 °C. Al compararla con la síntesis de **100** por reacción de glicidol con metanol, se observa que la presencia de un sustituyente isopropilo en la molécula parece disminuir la velocidad de reacción, al ser necesario un tiempo de 2,5 h para la total conversión del glicidil éter, frente a las 2 h que se necesitaban para el glicidol, si bien la selectividad final se incrementa ligeramente (de 93% a 97%). Esta excelente selectividad se debe a que al partir del glicidil éter la posibilidad de tener reacciones laterales es mucho menor, ya que el glicidil éter no puede formar alcóxidos que oligomericen, siendo además el producto **R0R'** mucho menos nucleófilo que el **R00**. Esta mejor selectividad ya se observó al realizar ambas reacciones en ausencia de catalizador, obteniendo un 57% de conversión de glicidol frente a un 4% de Gli<sup>i</sup>PrE (24 h), con un 23% de rendimiento de **100** (40% selectividad) frente a un 3% de **103i** (75%). Así pues, se garantiza que durante esta segunda etapa la apertura del epóxido va a ser realizada casi exclusivamente por el alcóxido del alcohol deseado.

La utilidad principal de este método I, a través del aislamiento y eterificación del glicidil éter, radica en la excelente selectividad de la segunda etapa, siendo sus principales limitaciones el rendimiento máximo de **RGliÉter**, dada la generación del diéter **R0R** y oligómeros, además de la obligada purificación del mismo, si bien hay que tener en cuenta que tanto la epiclorhidrina como los **R0R** formados no son necesariamente residuos si no que se pueden reutilizar. Como se verá más adelante (Tabla 2.27), este método I fue utilizado para la síntesis de varios diéteres no simétricos, como **102**, **103i**, **204** o **403F**, con rendimientos aislados finales moderados (44-64%), con el fin de utilizarlos para la determinación de sus propiedades. Disponiendo de los siete glicidil éteres cuya síntesis ha sido optimizada en el presente trabajo se podría acceder a un número ingente de diéteres no simétricos, la mayor parte de ellos no descritos anteriormente (Figura 2.47).

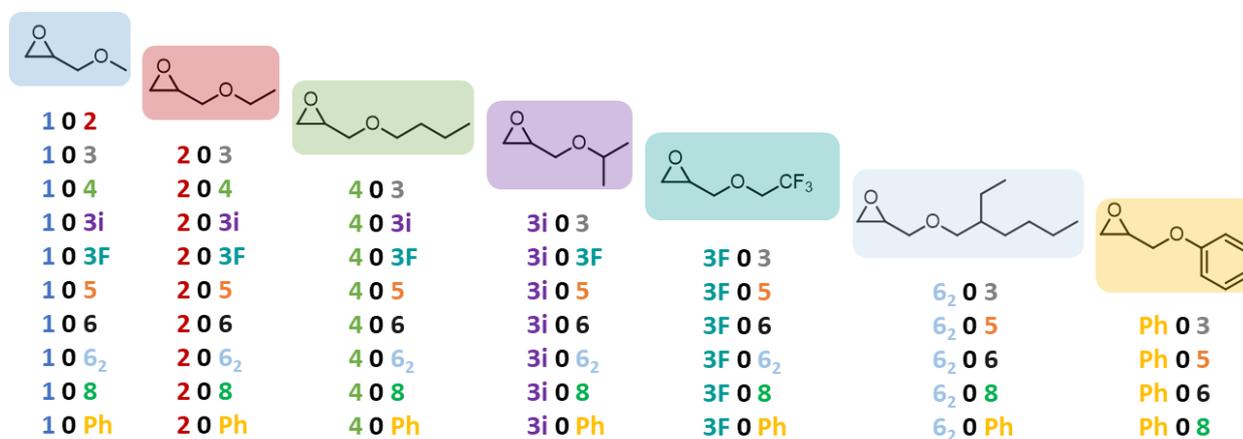
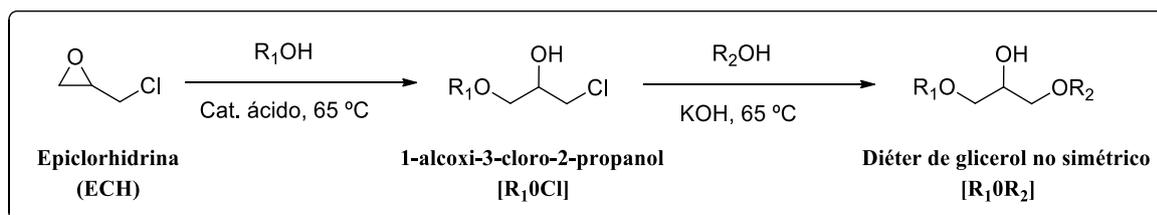


Figura 2.47. Mapa sintético de los R0R' sintetizables a partir de los siete RGliÉteres aislados.

### *Método tándem (II) para la síntesis de diéteres no simétricos usando la catálisis ácida y básica*

El segundo método propuesto para la síntesis de diéteres no simétricos de glicerol (**ROR'**) se basa en un proceso tándem por el cual en primer lugar se genera el 1-alcoxi-3-cloro-2-propanol (**R0Cl**) a partir de ECH, por apertura del epóxido con un alcohol en medio ácido (Esquema 2.26), y a continuación se lleva a cabo, sin necesidad de purificación intermedia, la reacción de sustitución  $S_N2$  en condiciones de Williamson del **R0Cl** con el segundo alcohol elegido.



**Esquema 2.26. Proceso tándem ácido/básico para la síntesis de diéteres no simétricos ROR'.**

#### **2.4.3.- Método II: Optimización de la síntesis de los R0Cl mediante catálisis ácida**

En este método es fundamental la optimización de la síntesis del intermedio **R0Cl**. Se trata de llevar a cabo la apertura del epóxido en la ECH utilizando un alcohol relativamente volátil y un catalizador ácido heterogéneo que pueda separarse del medio fácilmente por filtración. El empleo de un catalizador ácido evita la reacción de sustitución del cloro en la molécula y por lo tanto la formación de subproductos como los diéteres observados con el método anterior. Con el fin de disponer de un abanico de posibles productos **ROR'** se estudió la síntesis de los intermedios **10Cl**, **20Cl**, **40Cl**, **3i0Cl**, **3F0Cl** y **Ph0Cl**, por reacción de ECH con metanol, etanol, butanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol y fenol, respectivamente. Como disolvente de la reacción se utiliza un exceso del propio alcohol. La elección de estos alcoholes que se introducen en la primera etapa viene determinada por su punto de ebullición así como por su reactividad en medio ácido.

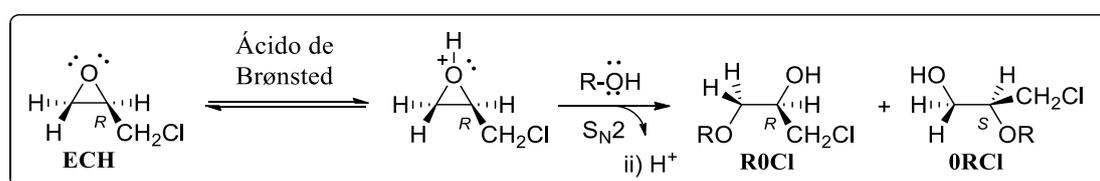
Los catalizadores heterogéneos seleccionados para esta etapa fueron los mejores ácidos de Brønsted utilizados en la reacción de glicidol con alcoholes para la obtención de monoéteres (apartado 2.2.3.2). Así, se ensayaron las resinas Dowex<sup>®</sup> 50WX2, Amberlita-15, Nafion<sup>®</sup> NR50 y Aquivion<sup>®</sup> PW79S, así como la Montmorillonita K10-H<sup>+</sup>, siendo todos ellos comerciales. Se utilizaron las condiciones de reacción empleadas en el caso del glicidol, es decir, un 10% mol de catalizador con respecto a ECH y una ratio alcohol/ECH 15:1, sin embargo se seleccionó una temperatura de reacción de 65 °C, dada la menor reactividad observada en la apertura del epóxido de la ECH con respecto al de glicidol utilizando los catalizadores ácidos. Los resultados para la reacción estudiada con cada uno de los catalizadores y alcoholes se recogen en la Tabla 2.25.

Tabla 2.25. Rendimientos de **R0Cl** y **0RCI** (%) en la reacción de ECH y ROH con sólidos ácidos. <sup>a</sup>

Alcohol	Dowex 50WX2		Amberlita-15		Nafion NR50		Aquivion PW		K10-H <sup>+</sup>	
	Conv.	Rdto.	Conv.	Rdto.	Conv.	Rdto.	Conv.	Rdto.	Conv.	Rdto.
<b>MeOH</b>	83 <sup>e</sup>	58/5	100 <sup>f</sup>	79/6	100 <sup>b</sup>	95/4	100 <sup>e</sup>	79/5	100 <sup>d</sup>	88/7
<b>EtOH</b>	68 <sup>e</sup>	37/1	100 <sup>e</sup>	74/3	100 <sup>b</sup>	97/3			100 <sup>c</sup>	89/6
<b>BuOH</b>	47 <sup>e</sup>	21/1	77 <sup>f</sup>	43/2	100 <sup>c</sup>	94/4	100 <sup>e</sup>	74/5	100 <sup>b</sup>	88/6
<b><sup>i</sup>PrOH</b>	38 <sup>e</sup>	18/1	82 <sup>f</sup>	45/1	100 <sup>c</sup>	95/3			100 <sup>b</sup>	98/2
<b>TFE</b>	31 <sup>e</sup>	7/1	34 <sup>f</sup>	4/0	100 <sup>d</sup>	53/5	95 <sup>d</sup>	70/7	100 <sup>d</sup>	43/3
<b>PhOH</b>									81 <sup>c</sup>	38/3

<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 10% mol catalizador heterogéneo, 65 °C, 15:1 ratio molar alcohol/ECH. **Tiempo de reacción:** <sup>b</sup> 2 h; <sup>c</sup> 6 h; <sup>d</sup> 24 h; <sup>e</sup> 48 h; <sup>f</sup> 72 h.

Hay que mencionar que cuando se llevaron a cabo las reacciones se observó la formación, además del producto deseado **R0Cl**, del 2-alcoxi-3-cloro-1-propanol (**0RCI**) correspondiente al ataque del alcohol a la posición más sustituida del epóxido ( $\beta$ ). No obstante, y como se puede ver en la Tabla 2.25, su formación fue muy minoritaria en todos los casos (con ratios **R0Cl/0RCI** entre 60:1 y 13:1), dado que en la molécula de ECH este ataque está mucho más impedido estérica- y electrónicamente que en el caso del glicidol debido a la presencia del átomo de cloro.



Esquema 2.27. Mecanismo de formación de los dos regioisómeros posibles en medio ácido.

En primer lugar se probaron las resinas arilsulfónicas Dowex<sup>®</sup> 50WX2 y Amberlita-15, cuya única diferencia es el grado de entrecruzamiento del soporte. Con estos catalizadores se requirieron largos tiempos de reacción, superiores a 24 h, para alcanzar conversiones de ECH moderadas. Además, el orden de reactividad viene dado por el impedimento estérico del alcohol (MeOH > EtOH > BuOH ~ <sup>i</sup>PrOH), mientras que su nucleofilia solamente predomina para el caso del TFE. La selectividad final hacia el producto **R0Cl** depende fuertemente de la naturaleza del alcohol, siendo máxima para el caso del MeOH (79% de rendimiento de **10Cl**), y disminuyendo con la longitud (74% de **20Cl** y 43% de **40Cl**) y ramificación (45% de **3i0Cl**) de la cadena hidrocarbonada del alcohol. Esto puede deberse en parte al peor hinchamiento de la resina ácida en alcoholes menos polares como BuOH o <sup>i</sup>PrOH, lo que dificultaría el acceso a los sitios activos. En cambio, estos catalizadores no fueron apenas activos ni selectivos para el caso del TFE, lográndose rendimientos de **3F0Cl** inferiores al 10% tras 48 h de reacción.

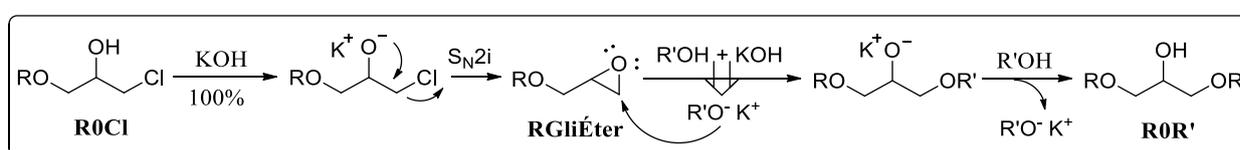
En el caso de emplear resinas con grupos fluorosulfónicos, como Nafion<sup>®</sup> NR50 o Aquivion<sup>®</sup> PW79S, se logra alcanzar la conversión completa de ECH para tiempos de reacción comprendidos entre 1 h para el caso de MeOH y 24 h para el caso de usar TFE. Esto se debe a la mayor fuerza ácida de estos catalizadores, lo que se traduce en un aumento de la actividad catalítica. Además, se mantiene el orden de reactividad entre alcoholes descrito para el empleo de las resinas arilsulfónicas. En cuanto a los rendimientos de **R0Cl**, son excelentes utilizando Nafion<sup>®</sup> NR50 para todos los alcoholes (entre el 94 y 97%) con la excepción del TFE (53%). En el caso de emplear Aquivion<sup>®</sup> los rendimientos alcanzados son inferiores a los obtenidos con Nafion<sup>®</sup> NR50 (entre el 70 y 79%), pero se observa un inesperado 70% de rendimiento de **3F0Cl**.

Finalmente, se probó como catalizador una arcilla ácida de Brønsted, K10-H<sup>+</sup>. Esta arcilla natural mostró una excelente actividad, convirtiendo toda la ECH en 2 h para los casos de la reacción con etanol, butanol e isopropanol, en 6 h para la reacción con metanol y en 24 h para el caso de empleo de los alcoholes menos reactivos, TFE y fenol. En cuanto a los rendimientos de **R0Cl**, son en general altos, entre el 88 y 98%, destacando el 98% de **3i0Cl**. En los casos de utilizar TFE y fenol como alcoholes, los rendimientos finales de **R0Cl** fueron menores, en torno al 40%. Con este catalizador se observa exactamente el orden de reactividad que se esperaría atendiendo exclusivamente a la nucleofilia del alcohol ( $i\text{PrOH} \geq \text{BuOH} > \text{EtOH} > \text{MeOH} > \text{TFE} > \text{PhOH}$ ), algo ya observado en las reacciones de glicidol con alcoholes usando este ácido de Brønsted (aptdo. 2.2.3.2), lo que pondría de manifiesto la importancia de la accesibilidad a los sitios activos en la reactividad observada empleando las resinas sulfónicas. Así pues, dichas resinas presentan una matriz polimérica donde el acceso a los sitios catalíticos viene fundamentalmente unido a su capacidad de hinchamiento, que depende de la polaridad del alcohol utilizado, predominando este efecto frente a la nucleofilia del alcohol, algo que no ocurre en el caso de los aluminosilicatos.

Este efecto no deja de ser una herramienta de selección del catalizador más adecuado en cada caso. Para metanol y etanol, peores nucleófilos y más polares, la resina Nafion<sup>®</sup> NR50 va a ser el mejor catalizador, ofreciendo rendimientos de 95% de **10Cl** en 1 h y 97% de **20Cl** en 2 h. En cambio, para isopropanol y butanol, excelentes nucleófilos, pero menos polares, la K10-H<sup>+</sup> va a proporcionar los resultados óptimos, un 98% de **3i0Cl** y un 88% de **40Cl** tras tiempos de reacción de 1 h. En el caso del **3F0Cl** los catalizadores más adecuados son las resinas fluorosulfónicas, en especial Aquivion<sup>®</sup> PW79S (50-70% en 24 h), aunque si es posible se recomienda dejar la introducción del grupo trifluoroetoxi para la segunda etapa del método. Por supuesto, los catalizadores heterogéneos usados son fácilmente recuperables y reutilizables, como se comprobó realizando un segundo ciclo de reacción sin pérdida de selectividad y apenas de reactividad.

### 2.4.4.- Método II: Estudio de la segunda etapa mediante el empleo de catálisis básica

Una vez se filtra el catalizador y se evapora el disolvente de la primera etapa de reacción, se dispone de los correspondientes alcocloropropanoles (**R0Cl**) sin necesidad de purificaciones intermedias. La segunda etapa del método tándem consiste en la sustitución en medio básico del cloro con un alcohol diferente del anterior. Aunque pudiera pensarse que esta etapa se produce mediante una  $S_N2$  directa, se observó por CG la presencia del **alquil glicidil éter**, que se forma por reacción intramolecular de Williamson en la que el hidroxilo central del **R0Cl**, desprotonado en el medio básico, ataca al carbono que soporta al átomo de cloro. Este **alquil glicidil éter** reacciona a continuación con el alcóxido proveniente del alcohol proporcionando el diéter **R0R'**. Este mecanismo (Esquema 2.28) tiene lugar de forma rápida debido a que la reacción de  $S_N2$  intramolecular generando un anillo de tres miembros está muy favorecida cinéticamente.



Esquema 2.28. Mecanismo general por el que transcurre la segunda etapa del método tándem.

Como base más adecuada para esta segunda etapa se eligió el hidróxido de potasio. Para ello se utilizó en todos los casos un exceso de 120% mol de KOH para garantizar una total conversión del glicidil éter formado, dado que al utilizarla en proporción estequiométrica se observaba un estancamiento en la conversión de **R0Cl**. Esto se debe a que un 100% es necesario para la sustitución del cloro y un 20% (catalítico) para la apertura. Para el resto de condiciones se mantuvieron las utilizadas en la síntesis de los **R0R**, es decir, una ratio alcohol **ROH'**/**R0Cl** 15:1 y una temperatura de reacción de 65 °C. En este proceso tándem es necesario escoger cuidadosamente qué alcohol se hacer reaccionar en la primera etapa y cuál en la segunda para la obtención de los mejores rendimientos de **R0R'**. Se realizó así un diseño sintético introduciendo preferentemente en la primera etapa los sustituyentes que mejor reactividad y selectividad habían mostrado y en la segunda los más complicados y menos volátiles, **3F**, **3i**, **4**, **Ph**... (Figura 2.48).

		TFE	<sup>i</sup> PrOH	BuOH	EtOH	ETAPA 2
ETAPA 1 R0Cl	95%	MeOH	103F	103i	104	102
	97%	EtOH	203F	203i	204	(1 h)
	94%	BuOH	403F	403i		(1 h)
	98%	<sup>i</sup> PrOH	3i03F			(6 h)
			(48 h)			

Figura 2.48. Diseño de la síntesis de los diferentes **R0R'** estudiados utilizando el método tándem.

La Figura 2.48 recoge en primer lugar los rendimientos de los alcoxicloropropanoles obtenidos en la primera etapa junto con el orden en el que se ha hecho reaccionar cada alcohol. Concretamente, los derivados **10Cl**, **20Cl**, **40Cl** y **3i0Cl** se obtienen con rendimientos entre el 94 y el 98% en tiempos de 1 a 2 h, a partir de los cuales se va a producir su transformación en los respectivos **ROR'** logrando la conversión cuantitativa del **R0Cl** en el producto deseado en un tiempo de reacción que va a depender del alcohol empleado: 1 h para EtOH y BuOH, 6 h para <sup>i</sup>PrOH y 24-48 h con el menos reactivo TFE. En la mayor parte de los casos, la formación del alquil glicidil éter tiene lugar en un tiempo inferior a cinco minutos, tras los cuales no se observa **R0Cl**, siendo los tiempos anteriormente mencionados los necesarios para la desaparición completa del glicidil éter intermedio. De esta forma queda demostrada la utilidad del presente método sintético para la obtención de diez diéteres **ROR'** diferentemente sustituidos con altos rendimientos en tiempos de reacción dependientes del sustituyente, usando en la primera etapa catalizadores fácilmente recuperables, reutilizables y económicos, y condiciones suaves de reacción.

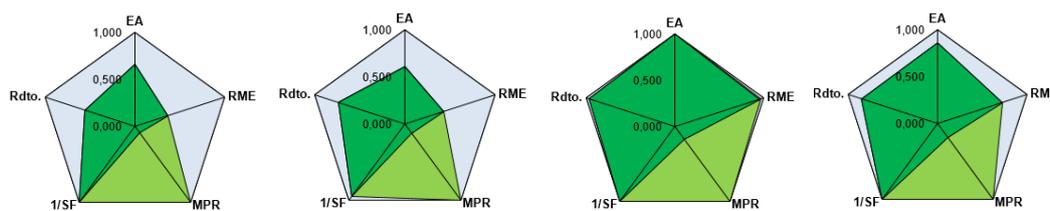
#### 2.4.5.- Sostenibilidad de los dos métodos sintéticos

En el caso de la síntesis de los diéteres no simétricos de glicerol se han presentado dos métodos sintéticos a partir de ECH, el método I, que incluye el aislamiento del glicidil éter y su apertura con un alcohol utilizando la catálisis básica, y el método tándem II, a través del **R0Cl**. Para el estudio de la sostenibilidad de las dos metodologías propuestas se escogió un producto que había sido preparado mediante ambas, el diéter **103i**. En la literatura los únicos métodos descritos para la síntesis de **ROR'**, y en particular de **103i**, parten directamente del glicidil éter comercial, realizando la apertura del epóxido por ejemplo con un alcoholato generado con Na (proceso C),<sup>207</sup> por lo que no tiene demasiado sentido la comparación directa de todos los métodos. Por ello se estudiarán en primer lugar los métodos I y II, y a continuación se comparará la segunda etapa del método I con el proceso C, ya que ambos están basados en la reacción de **Gli <sup>i</sup>Pr Éter** con metanol.

**Tabla 2.26. Métodos sintéticos escogidos para el estudio de la sostenibilidad en la síntesis de 103i.**

Método y materiales	Sustrato	Carga	T <sup>a</sup>	Tiempo	Rdto.	Ref.
<b>I</b> NaOH + KOH	ECH	100+20%	65 °C	1+2 h	56%	-
<b>II</b> K10-H <sup>+</sup> + KOH	ECH	10+120%	65 °C	1+1 h	74%	-
<b>I2</b> KOH	Gli <sup>i</sup> Pr E	20%	65 °C	1,5-2 h	97%	-
<b>C</b> Sodio metálico	Gli <sup>i</sup> Pr E	100%	70 °C	0,5 h	85%	207

Al comparar los métodos I y II, y teniendo en cuenta las dos etapas de las que constan ambos métodos, los dos procesos parten de ECH presentando una similar EA (0,62-0,66) y valores de RME, y empleando condiciones suaves de reacción durante un tiempo inferior a 3 horas.



	I	II	I-2	C
EA	0,66	0,62	1,00	0,87
E	32,04 / 1,84	17,47 / 1,81	5,12 / 0,12	6,39 / 0,38
MI	33,04 / 2,84	18,47 / 2,81	6,12 / 1,12	7,39 / 1,38
SI	26,40	11,76	4,95	3,42
MP	3%	6% (15%)	16%	13%
RME	0,37	0,44	0,97	0,73
SF	1,00	1,05	1,00	1,00

En ambos métodos, pero especialmente en el I, la intensidad de disolventes es alta debido al gran exceso de alcohol que se requiere durante las reacciones, lo que también empeora los factores E y MPR, limitando por debajo del 10% la productividad en masa global de las síntesis. Sin embargo, los disolventes utilizados (MeOH e <sup>i</sup>PrOH) pueden ser fácilmente recuperados, minimizando mucho la generación de residuos (E ~ 1,8). Por otro lado, el método II, pese a que utiliza un exceso de KOH que empeora ligeramente los factores SF y E, presenta un mayor rendimiento aislado del producto deseado (74% vs 56% del método I), así como de productividad en masa (6 vs 3%), especialmente si se tiene en cuenta la posibilidad de recuperar y reutilizar el catalizador heterogéneo empleado en la primera etapa del método II (15%). Se puede afirmar que ambos métodos propuestos presentan en general buenos parámetros de sostenibilidad, pero especialmente el método II, que introduce además las ventajas del uso de la catálisis heterogénea.

Por último, al comparar la segunda etapa del método I, con el método C descrito en la literatura,<sup>207</sup> se aprecia que ambos presentan mapas de sostenibilidad excelentes, y en especial el correspondiente al uso de KOH catalítico para abrir con metanol el epóxido del **Gli<sup>i</sup>Pr Éter** (I-2), gracias al empleo de la catálisis y al mayor rendimiento de **103i** que permite alcanzar (97 vs 85%).

#### 2.4.6.- Escalado de la Síntesis

Tal y como se ha mencionado anteriormente, a la hora de abordar la síntesis de los **ROR'** y escalarla utilizando cualquiera de los dos métodos propuestos en este trabajo, es importante analizar previamente qué dos alcoholes hay que introducir y cuál será el orden más adecuado. En ambos métodos, la segunda etapa es prácticamente cuantitativa, por lo que se evaluará con especial atención la formación del **RGliÉter** (método I) o del **R0CI** (II). A continuación, el orden de los alcoholes se decidirá en cuestión de rendimiento máximo, tiempo de reacción, volatilidad, etc.



Figura 2.49. Reactor utilizado en el escalado de la síntesis de los diéters. A la izquierda se observa el precipitado blanco del KCl (método I) y a la derecha la arcilla K10-H<sup>+</sup> (método II tándem).

Como se observa en la Tabla 2.27, el empleo de los métodos I y II ha permitido la síntesis de once diéters no simétricos de glicerol, varios de ellos a escala hectogramo, con rendimientos aislados moderados (44-74%), en tiempos razonables y utilizando condiciones de reacción suaves.

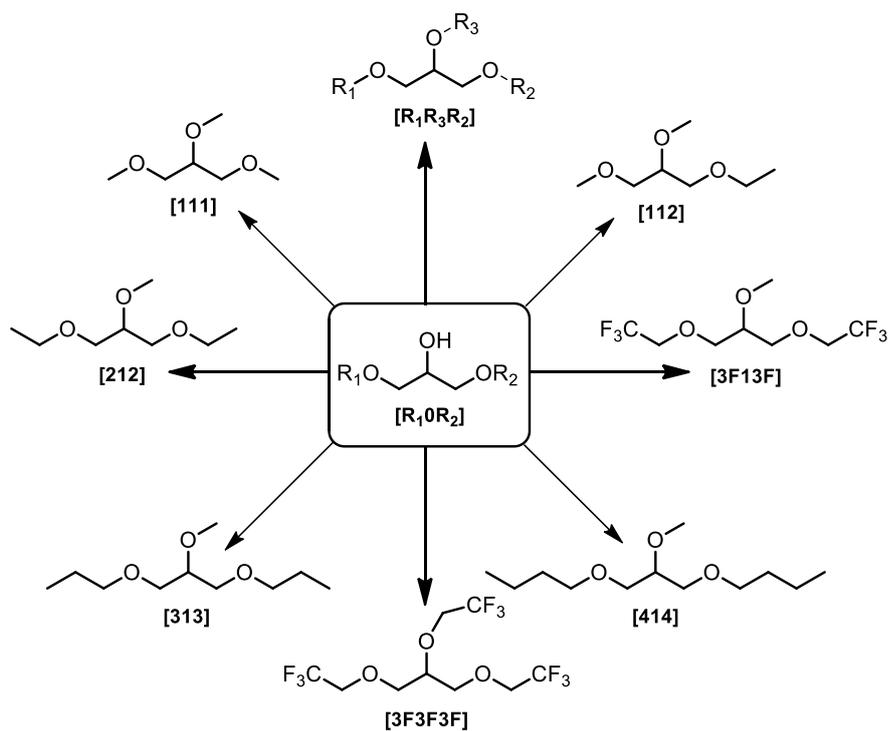
Tabla 2.27. Rendimientos aislados de los diferentes diéters de glicerol R0R' sintetizados.

Producto	Método	mol	masa	T <sup>a</sup> (°C) <sup>a</sup>	Paso 1	Paso 2	t <sub>(P1)</sub>	t <sub>(P2)</sub>	Rdto. aislado
<b>102</b>	I (básico)	-	2 g	columna	EtOH	MeOH	0,5 h	1 h	66%
	II (tándem)	1	134 g	45-52	MeOH	EtOH	6 h	0,5 h	55%
							<b>75 g</b>		<b>totales</b>
<b>103</b>	II (tándem)	1	148 g	70-80	MeOH	PrOH	6 h	1 h	48%
							<b>71 g</b>		<b>totales</b>
<b>104</b>	KOH	1,5	243 g	68-80	-	MeOH	(2 h)	1,5 h	80%
							<b>194 g</b>		<b>totales</b>
<b>204</b>	I (básico)	0,2	35 g	75-90	BuOH	EtOH	2 h	2 h	59%
							<b>21 g</b>		<b>totales</b>
<b>103i</b>	I (básico)	0,25	37 g	65-80	<sup>i</sup> PrOH	MeOH	1 h	~2 h	56%
	II (tándem)	1	148 g	n.d.	<sup>i</sup> PrOH	MeOH	1 h	1 h	74%
							<b>130 g</b>		<b>totales</b>
<b>203i</b>	KOH	0,2	32 g	columna	-	EtOH	(1 h)	2 h	68%
							<b>22 g</b>		<b>totales</b>
<b>403i</b>	KOH	0,2	38 g	columna	-	BuOH	(1 h)	4 h	63%
							<b>25 g</b>		<b>totales</b>
<b>3F03i</b>	KOH	0,2	43 g	columna	-	TFE	(1 h)	36 h	53%
							<b>23 g</b>		<b>totales</b>
<b>103F</b>	II (tándem)	-	2 g	columna	MeOH	TFE	6 h	48 h	n.d.
<b>203F</b>	II (tándem)	-	2 g	columna	EtOH	TFE	3 h	48 h	n.d.
<b>403F</b>	I (básico)	0,2	46 g	80-100	BuOH	TFE	1 h	36 h	44%
							<b>20 g</b>		<b>totales</b>

<sup>a</sup> Se indica la temperatura de destilación utilizando un vacío efectivo de  $3 \cdot 10^{-2}$  mbar (pureza global  $\geq 98\%$ ).



# Síntesis de los TRIÉTERES DE GLICEROL





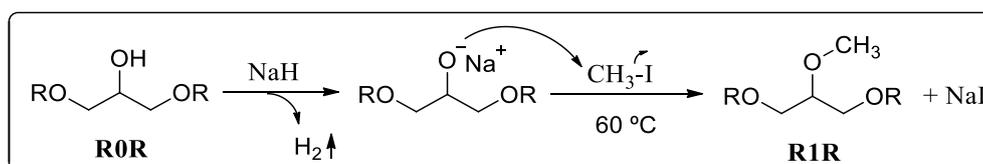
## 2.5.- Síntesis de los Triéteres de Glicerol (1,2,3-trialcoxipropanos **RRR**)

Como se vio en los antecedentes, los triéteres de glicerol han sido preparados con bajas a moderadas selectividades por alquilación de glicerol, empleando diversos agentes alquilantes, o mediante la eterificación de glicerol con alcoholes o alquenos, obteniendo mezclas de éteres, y en cualquier caso preparando siempre triéteres con el mismo sustituyente en las tres posiciones. Existe una interesante alternativa sintética, probada inicialmente por H. García, consistente en hacer reaccionar el alcóxido de un diéter de glicerol con un agente alquilante.<sup>207</sup>

### 2.5.1.- Síntesis de triéteres de glicerol por metilación de otros éteres de glicerol

Con el objetivo de disponer en gran cantidad de varios triéteres de glicerol con diferentes sustituyentes, y por tanto con diferentes propiedades físico-químicas, se llevó a cabo la optimización de la metodología propuesta inicialmente por H. García para la síntesis de los mismos a partir de diéteres de glicerol preparados anteriormente, utilizando como agente alquilante yoduro de metilo. Una vez realizada la optimización, se prepararon los derivados **111**, **212**, **313**, **3F13F** y **414**, a partir de los correspondientes diéteres simétricos **101**, **202**, **303**, **3F03F** y **404**.

En primer lugar, se observó que una base como los hidróxidos utilizados anteriormente no era suficientemente fuerte para promover la desprotonación completa del hidroxilo secundario e impedido de los diéteres, por lo que se decidió emplear hidruro de sodio como base fuerte segura para la formación de dicho alcóxido (Esquema 2.29). Por supuesto, la generación del alcóxido debe ocurrir en un entorno anhidro y privado de disolventes próticos, por lo que para llevar a cabo la reacción se seleccionó como disolvente polar no prótico tetrahidrofurano.



Esquema 2.29. Síntesis de los triéteres de glicerol **R1R** por metilación de diéteres simétricos.

Se realizaron varias pruebas de reacción que permitieron la optimización de las condiciones experimentales para llevar a cabo la síntesis de los triéteres mencionados. Entre los parámetros estudiados se puede destacar la temperatura de la reacción, probándose temperaturas de 25, 40 (anteriormente utilizada) y 60 °C. Se comprobó, mediante el seguimiento de las reacciones por CG, que a mayor temperatura la reacción transcurre más rápidamente, pese a lo cual no se observa la generación de subproductos adicionales, por lo que se escogió una temperatura de 60 °C como óptima, dependiendo el tiempo de reacción de los sustituyentes que posee el diéter.

Los tiempos necesarios para completar la conversión del diéter fueron de 30 min para **111**, 30-45 min para **212** y **3F13F** y 60 min para **313** y **414**. Se observa un claro efecto de impedimento estérico de las cadenas R contiguas sobre la reactividad del alcóxido. Por otro lado, se optimizaron los excesos de los reactivos para obtener una máxima eficiencia del proceso y una minimización en la generación de residuos. Así pues, por cada mol de diéter de partida (diluido en 50 mL de THF), se utilizarán 1,2 mol de NaH (en 100 mL de THF) y un máximo de 1,5 mol de yodometano.

Con estas consideraciones se obtuvieron los triéteres deseados, logrando la conversión total del diéter con una selectividad prácticamente total (> 95% CG). Sin embargo como se verá posteriormente, pese a que el rendimiento de producto en la reacción es casi cuantitativo, el rendimiento aislado es moderado. Esto se debe fundamentalmente a dos causas: La primera es la pérdida de producto durante el tratamiento de la reacción, debido a la miscibilidad parcial del triéter en la fase acuosa utilizada para la eliminación de las sales y reactivos, y la segunda la purificación mediante destilación a vacío, donde se pierde producto por un efecto de arrastre ocasionado por la formación de espumas (recuérdese el carácter surfactante de estos productos), así como por la sublimación del yodo generado en el medio de reacción a partir del yoduro.

Por ello fue necesaria la optimización de dichas etapas. Así, en primer lugar se vierte el crudo sobre agua fría para destruir el exceso de hidruro, lo que genera un pH fuertemente básico que es neutralizado previamente a la extracción del producto con un disolvente orgánico. Entre los cambios introducidos se decidió usar éter en lugar de THF y aumentar el número de extracciones. Además se introdujo una etapa previa de eliminación del yodo formado (observado en el color anaranjado de las disoluciones) mediante tratamiento del crudo con una disolución acuosa de tiosulfato, lo que permitió mejorar el rendimiento de la destilación del 52 al 60% para el caso del triéter **212** (Figura 2.50). Finalmente se optimizó el método de destilación (véase aptdo. 2.5.4).



**Figura 2.50. Crudo de la síntesis de un triéter de glicerol antes y después del lavado con tiosulfato.**

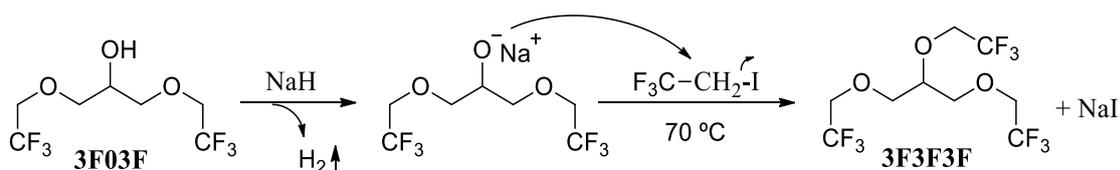
Por lo tanto, en esta Tesis se ha optimizado la síntesis de los triéteres simétricos **R1R** obtenidos por metilación de los diéteres simétricos **R0R**, sintetizando productos completamente nuevos como el **212** y el **313**. Por otro lado, y con la finalidad de acceder a nuevos éteres diferentemente sustituidos, esta metodología sintética puede ser extendida a la síntesis de los triéteres no simétricos **R1R'**, simplemente con partir de los diéteres no simétricos **R0R'** preparados anteriormente, y sin necesidad de variar el agente metilante utilizado.

A modo de demostración, se estudió la síntesis de un nuevo triéter distintamente sustituido, el 1-etoxi-2,3-dimetoxipropano (**112**), que posee la curiosa característica de ser tanto un **R1R'** como un **11R**. Debido a esta peculiaridad, este compuesto tiene dos vías sintéticas posibles, por metilación de un diéter **R0R'** (el **102**) o bien por doble metilación de un monoéter **R00** (el **200**). Por ello se decidió estudiar la síntesis del triéter **112** mediante las dos estrategias. Partiendo de **102**, y utilizando el método optimizado previamente, se obtuvo en un tiempo de reacción de 30 min el triéter **112** de forma limpia y eficaz (92% CG). A continuación se extendió dicho método sintético a la metilación de **200** en las mismas condiciones optimizadas, pero teniendo en cuenta que ahora hay dos hidroxilos que desprotonar y metilar. En este caso, duplicando las cantidades de hidruro y yodometano, la reacción se completó selectivamente en un tiempo de casi una hora (95% CG). Los rendimientos aislados fueron 62 y 68% respectivamente. Esto supone una efectiva vía sintética para la obtención de triéteres distintamente sustituidos a partir de diéteres **R0R'**, y demostrando la posibilidad de usar monoéteres como producto de partida para sintetizar triéteres.

### 2.5.2.- Estudio de la síntesis de un triéter con características de disolvente fluoroso

Finalmente se abordó la síntesis de 1,2,3-tris(2,2,2-trifluoroetoxi)propano, **3F3F3F**, un triéter de glicerol polar aprótico que no ha sido descrito hasta la fecha, y que presenta una elevada proporción F/H, por lo que va a poseer las interesantes características de los disolventes fluorosos.

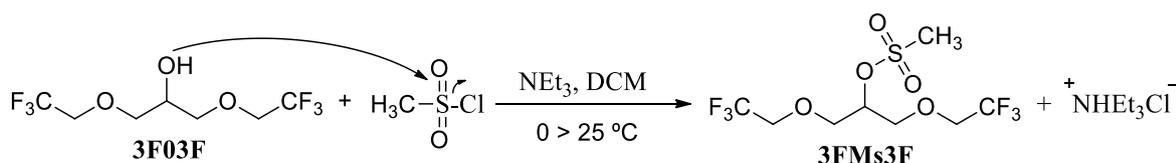
Se planteó su síntesis por alquilación del diéter **3F03F**, desprotonándolo previamente con NaH de forma muy rápida, dada la enorme acidez del protón del grupo hidroxilo, y utilizando 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (Esquema 2.30). Desgraciadamente, toda la ventaja que presenta el **3F03F** para ser desprotonado es un serio inconveniente a la hora de reaccionar como un nucleófilo, dado el gran efecto atractor que ejercen los sustituyentes trifluoroetilo presentes en la molécula. El seguimiento cinético CG de la reacción con el tiempo mostró un 14% de rendimiento de **3F3F3F** a las 4 h, un 36% a las 24 h y un 47% a los 4 días. Sin embargo, después de este tiempo el rendimiento de producto se estanca y comienza a incrementarse la proporción de subproductos.



Tiempo	15'	4 h	20 h	1 d	4 d	5 d	7 d
Rdto. 3F3F3F	8%	14%	33%	36%	47%	45%	45%
Ratio P/S	-	2,7	2,9	3,3	2,9	3	1,9

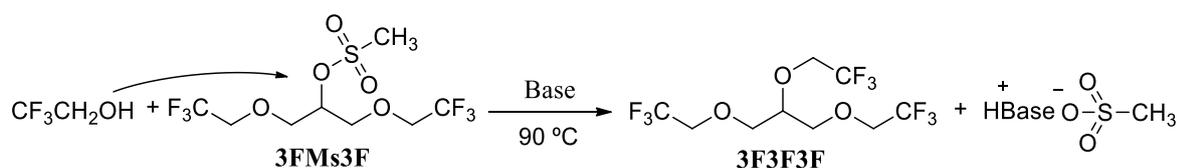
**Esquema 2.30. Síntesis del triéter 3F3F3F a partir de 3F03F por alquilación directa.**

Dado el interés en disponer de este producto, y los rendimientos moderados obtenidos en la anterior síntesis debido al pobre carácter nucleófilo del **3F03F**, se decidió probar una vía sintética *unpolung*, es decir, cambiando la reactividad del reactivo de partida. En este caso el hidroxilo secundario del **3F03F** debe transformarse en un grupo saliente electrófilo, por lo que el grupo trifluoroetilo deberá ser introducido en forma de nucleófilo, es decir, a través del alcóxido del TFE. La activación del hidroxilo secundario se realizó a través de la formación de un grupo mesilato (Esquema 2.31). Para ello se trató el **3F03F** con cloruro de mesilo en presencia de  $\text{NEt}_3$  obteniendo el éter **3FM<sub>s</sub>3F** con conversión completa en 10 min y 96% de rendimiento aislado.



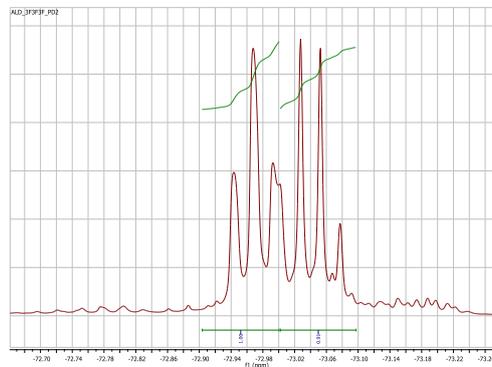
**Esquema 2.31. Formación del mesilato del 3F03F para convertirlo en el electrófilo de la reacción.**

Una vez se ha obtenido el mesilato del **3F03F**, se puede hacer reaccionar con TFE en medio básico (Esquema 2.32). Para ello se probaron dos bases, tanto  $\text{NEt}_3$  como  $\text{NaOH}$ , y toda una serie de disolventes polares apróticos, entre ellos TFE, THF, DMF, DCM y DMSO. La base es muy importante para generar el trifluoroetóxido, pero también para la neutralización del ácido metanosulfónico generado. En el caso de emplear  $\text{NEt}_3$  como base, en ninguno de los cinco disolventes probados se observó una sustitución apreciable del mesilato de partida tras 24 h de reacción (a 90 °C). En el caso de utilizar  $\text{NaOH}$  trabajando a reflujo de TFE la conversión fue muy baja, aún incrementando el exceso de TFE por encima de 15:1. Por ello se decidió emplear un reactor a presión calentando a 150 °C para llevar a cabo la reacción en DMF. En este caso en lugar de producirse la reacción de sustitución, se observó la descomposición del mesilato de partida.



**Esquema 2.32. Síntesis del triéter 3F3F3F a partir de 3FM<sub>s</sub>3F y TFE en medio básico.**

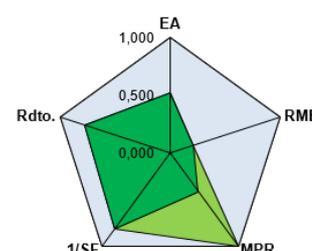
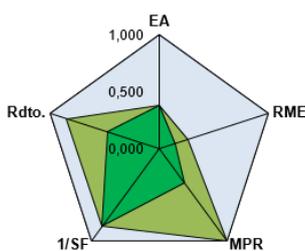
Por lo tanto, pese a la excelente síntesis del **3FMs3F**, el TFE no es capaz de ser suficiente nucleófilo como para llevar a cabo la segunda etapa, por lo que se utilizará el método de la alquilación directa, que proporciona el producto deseado con un 47% de rendimiento en 96 h. Esto implica la necesaria separación de una mezcla casi equimolecular de **3F03F** y **3F3F3F**. Desgraciadamente, la purificación por destilación a vacío conduce a un destilado de composición equimolecular en ambos compuestos, como se aprecia en el espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN de la derecha, con un triplete correspondiente a los  $\text{CF}_3$  del **3F03F** y un falso cuartete (dos tripletes solapados) del **3F3F3F**. La purificación del crudo deberá realizarse por tanto mediante cromatografía en columna.



### 2.5.3.- Sostenibilidad del método sintético de los triéteres R1R

La sostenibilidad del procedimiento sintético de los triéteres se ha estudiado para la síntesis de 1 mol de **111**, y los valores obtenidos se han comparado con los del mejor método sintético descrito en la literatura, basado en la metilación de glicerol.<sup>136</sup> Para ello ha sido necesario analizar de forma global no solamente la metilación del diéter **101**, si no también la propia síntesis de este diéter a partir de su molécula plataforma, la ECH, considerando el rendimiento del método como el producto de los rendimientos de ambas reacciones. Sin embargo, en este caso hay que tener en cuenta que **111** es el éter que con diferencia más ha sufrido de la pérdida de rendimiento debida al proceso de purificación (desde 95% CG hasta el 56% aislado), por lo que una posible optimización industrial de esta etapa de purificación también se ha incluido en el cálculo del escenario con recuperación de los disolventes (en verde claro), utilizando el rendimiento obtenido por CG.

	Método a partir de ECH	Método a partir de glicerol <sup>136</sup>
	i) KOH (140%) ii) NaH (120%)	DMS, KOH, TBAHS
<b>Conds.</b>	<b>65 °C, 1,5 h</b>	<b>25 °C, 24 h</b>
<b>Rdto.</b>	<b>48% / 86%</b>	<b>78%</b>
<b>EA</b>	<b>0,39</b>	<b>0,52</b>
<b>E</b>	<b>15,22 / 3,07</b>	<b>7,95 / 3,76</b>
<b>SI</b>	<b>8,66 / 2,67</b>	<b>4,20</b>
<b>MP</b>	<b>6% / 26%</b>	<b>11%</b>
<b>RME</b>	<b>0,26</b>	<b>0,21</b>
<b>SF</b>	<b>1,18</b>	<b>1,23</b>



La sostenibilidad del método propuesto se ve claramente limitada por dicha etapa de purificación, que reduce el rendimiento global hasta el 48% y la productividad en masa (MP) hasta el 6%, con respecto a los valores de 78% y 11% para la metilación de glicerol. Si se tiene en cuenta la posibilidad de recuperación de los disolventes usados durante el tratamiento de la reacción, además de la optimización de la destilación, que permitiría incrementar el rendimiento de **111** hasta un 86%, se observa cómo disminuye drásticamente la generación de residuos, con un factor E de 3,07, y se incrementa la MP hasta un 26%, mejorando también los valores de RME (0,26) y SI (2,67). En este escenario, la sostenibilidad del método propuesto es más que aceptable, mejorando la mayoría de los valores calculados para la metilación de glicerol, además del tiempo de reacción. Por otro lado, en ambos métodos se usan similares excesos de reactivos, por lo que el factor SF es similar, y también lo son los valores de EA, debido al uso de agentes alquilantes. Posiblemente, el uso de nuevos reactivos alquilantes propuestos en la bibliografía, como son el carbonato de dimetilo, 1,2-dimetoxietano o trimetilfosfato,<sup>181,236,237</sup> permita mejorar la sostenibilidad del método, quedando ésto como trabajo futuro dentro de esta línea de investigación.

#### 2.5.4.- Escalado de la Síntesis

Al igual que para el resto de compuestos sintetizados en la presente tesis doctoral, se abordó el escalado de la síntesis de los triéteres de glicerol. En nuestro caso, a pesar de poseer un método sintético que permite convertir de forma rápida todo el sustrato casi cuantitativamente en el **R1R** deseado, la purificación del producto por destilación limita de forma evidente el rendimiento aislado, como ya se comentó en el apartado 2.5.1. Un ajuste de los parámetros experimentales como un borboteo de aire controlado para evitar la formación de espumas, un control preciso de la presión y sobre todo la etapa previa de eliminación del yodo permitieron mejorar sensiblemente los rendimientos aislados obtenidos (Tabla 2.28, *e.g.* del 52 al 60% para el caso del triéter **212**).

**Tabla 2.28. Rendimientos aislados de los diferentes triéteres de glicerol sintetizados.**

Producto	Sustrato	mol	masa	T <sup>a</sup> (°C) <sup>a</sup>	t (h)	Rendimientos	Pureza
<b>111</b>	<b>101</b>	0,28	38 g	60-85	0,5	56% 21 g	≥ 99%
<b>212</b>	<b>202</b>	0,13	21 g	100	0,5	52% 11 g	≥ 99%
	<b>202</b>	0,22	35 g	55-85	1	60% 21 g	97%
<b>313</b>	<b>303</b>	0,16	30 g	105	1	71% 21 g	≥ 99%
<b>414</b>	<b>404</b>	0,13	28 g	118	1	82% 23 g	≥ 99%
<b>3F13F</b>	<b>3F03F</b>	0,13	35 g	90	0,5	72% 25 g	≥ 99%
<b>112</b>	<b>102</b>	-	1,2 g	columna	0,5	62% 0,7 g	≥ 99%
	<b>200</b>	-	1,2 g	columna	1	68% 0,8 g	≥ 99%
<b>3F3F3F</b>	<b>3FM33F</b>	-	5 g	238-270	24	41% 2,1 g	n.d.

<sup>a</sup> Se indica la temperatura de calentamiento con un vacío creciente de 50 a 0,4 mbar.

Utilizando este sistema de destilación parcialmente optimizado (véase la Figura 2.51), se ha logrado obtener en tiempos de reacción cortos (0,5-1 h) rendimientos aislados de triéter entre el 62 y el 82%, siendo éstos inversamente proporcionales a la volatilidad del triéter.

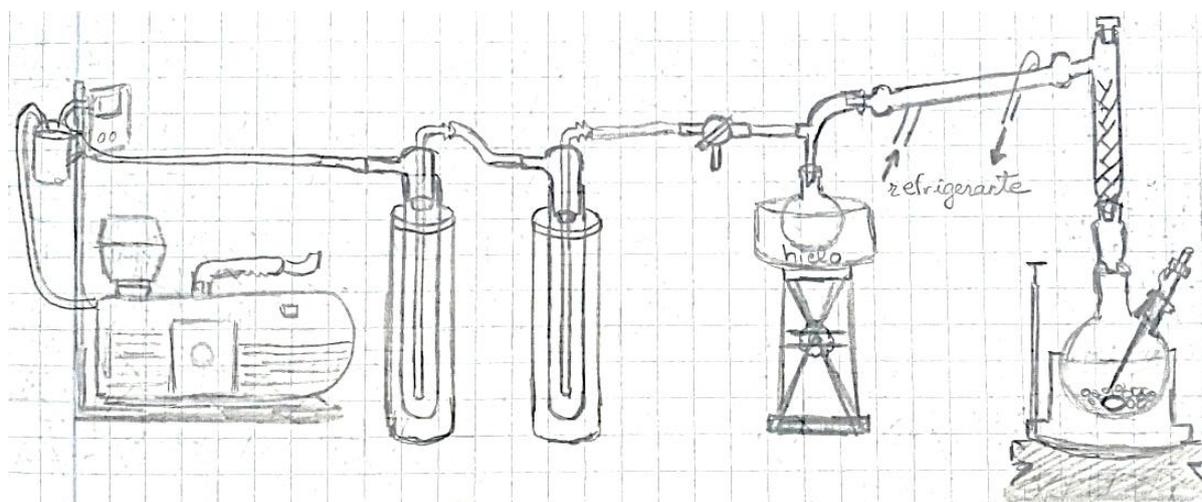


Figura 2.51. Sistema experimental utilizado en la destilación de los triéteres de glicerol.

## 2.6.- Resumen y conclusiones del capítulo

A lo largo de este capítulo se han presentado las metodologías optimizadas para la síntesis selectiva de los cuatro tipos principales de éteres de glicerol, diferentemente sustituidos, partiendo de moléculas plataforma de origen renovable, evitando el uso de codisolventes y grandes excesos de reactivos, y utilizando diferentes tipos de catalizadores y condiciones suaves de reacción.

Del trabajo aquí presentado se pueden extraer las siguientes conclusiones:

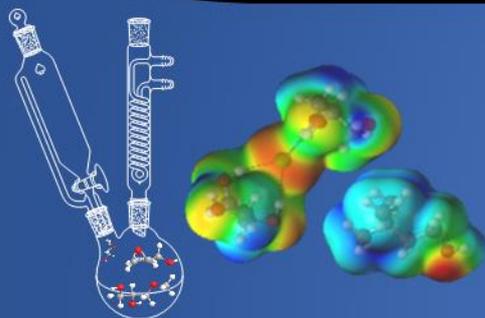
- ✓ La catálisis básica proporcionó los mejores resultados en la síntesis selectiva de los monoéteres **R00** a partir de glicidol, especialmente los hidróxidos de potasio y sodio, y en el caso del producto **100**, el catalizador básico heterogéneo recuperable Amberlita-IRA-400. En cambio, en la síntesis de **3F00** y **Ph00**, los mejores resultados se obtuvieron con el uso de LiOH.
- ✓ El estudio computacional de la síntesis de los monoéteres, contrastado con el aislamiento y cuantificación de los principales oligómeros, mostró que la selectividad de la reacción, definida por las barreras de activación de las reacciones implicadas, viene determinada por la acidez de los diferentes alcoholes presentes en el medio, así como por la basicidad y el catión del hidróxido empleado, siendo en absoluto despreciables los efectos de concentración de los reactivos.

- ✓ El empleo de la catálisis ácida permitió la obtención de distintas mezclas de monoéteres **R00** y **0R0** en la reacción de glicidol con alcoholes, obteniéndose los mejores resultados con los ácidos sólidos K10-H<sup>+</sup> y Nafion<sup>®</sup> NR50, pero sobre todo con las arcillas intercambiadas K10-Al<sup>III</sup> y K10-Fe<sup>III</sup>, que proporcionaron las mayores ratios **R00/0R0**, siendo además recuperables.
- ✓ El uso de hidróxidos metálicos, especialmente KOH y NaOH, permitió la síntesis con alta selectividad de los diéteres simétricos **R0R** por reacción de ECH con distintos alcoholes.
- ✓ Para la síntesis de los diéteres no simétricos **R0R'** se han desarrollado dos métodos basados en la transformación de ECH en un intermedio alquil glicidil éter o alcoxicloropropanol, previamente a su eterificación con un segundo alcohol. En el primer caso, los mejores resultados se obtuvieron con el uso de KOH (salvo con <sup>i</sup>PrOH), y en el segundo utilizando catalizadores ácidos heterogéneos como Nafion<sup>®</sup> NR50 o Montmorillonita K10-H<sup>+</sup>, activos y recuperables.
- ✓ La metilación en condiciones suaves de los diéteres de glicerol permitió una muy eficaz metodología para la síntesis de triéteres simétricos **R1R** y no simétricos **R1R'**.
- ✓ Las métricas verdes calculadas para todos los métodos sintéticos de éteres de glicerol propuestos mostraron en general buenos valores de sostenibilidad, siendo mejores o al menos equiparables a los de las metodologías descritas previamente en la literatura.

Gracias al desarrollo de las metodologías sintéticas propuestas para cada tipo de éteres de glicerol, se ha llevado a cabo el escalado de la síntesis de 13 monoéteres **R00**, 13 diéteres **R0R**, 11 diéteres **R0R'** y 7 triéteres **RRR** para la medida de sus propiedades físico-químicas.

# Capítulo III

## Preparación de los DES y LTTMs



*“The solvent properties of DESs can be adjusted by changing the hydrogen-bond donor, giving  $10^5$  possible different liquids and allowing the possibility of tailoring the properties of the liquid to a specific process.”*

*Andrew P. Abbott*

*“No deben imponerse como verdades  
conceptos sobre los que existen dudas.”*

*M. Servet*

## CAPÍTULO III: PREPARACIÓN DE LOS DES Y LTTMs

### 3.1.- Antecedentes del capítulo

En el capítulo I se vio la necesidad del diseño de nuevos disolventes sostenibles, y más concretamente, la búsqueda de alternativas más sostenibles, inocuas y económicas a los cada vez más cuestionados líquidos iónicos (LIs).<sup>69,70,72,74,79</sup> Con este propósito, Abbott *et al.* presentan en 2003 un nuevo tipo de disolventes iónicos a los que denominan *Deep Eutectic Solvents* o disolventes eutécticos (DES).<sup>45</sup> Ha sido tal el impacto de estos disolventes que ya se han preparado, caracterizado y empleado cientos de diferentes DES, lo que se está manifestando en el crecimiento exponencial que ha tenido lugar en el número de publicaciones científicas relativas a los mismos, crecimiento sin duda paralelo al experimentado por los LIs a principios de los años 2000.

Un DES es una mezcla eutéctica, es decir, una mezcla de dos o más sustancias que en la proporción adecuada presenta un único punto de fusión que es inferior al de cada uno de sus componentes por separado,<sup>69</sup> y que es empleada con una finalidad disolvente. Para que ésto sea posible, la mezcla resultante debe mantenerse líquida a la temperatura ambiente (t.a.) o al menos, por debajo de 100 °C si se establece, como es habitual, el paralelismo con los LIs.<sup>75</sup>

Tal y como se observa en el diagrama de fases de la Figura 3.1, para la composición dada del eutéctico,  $X_e^A$ , al aumentar la temperatura se pasa directamente de una fase sólida a una líquida, mientras que a menores o mayores fracciones molares se atraviesa necesariamente una situación intermedia de fase líquida más sólida. Asimismo se aprecia el descenso que se produce en el punto de fusión,  $T_f^e$ , con respecto a los componentes individuales, para dicha composición  $X_e^A$ .<sup>69</sup> Este así denominado *descenso eutéctico* ( $\Delta T_e$ ) va a depender de las interacciones presentes en el DES.

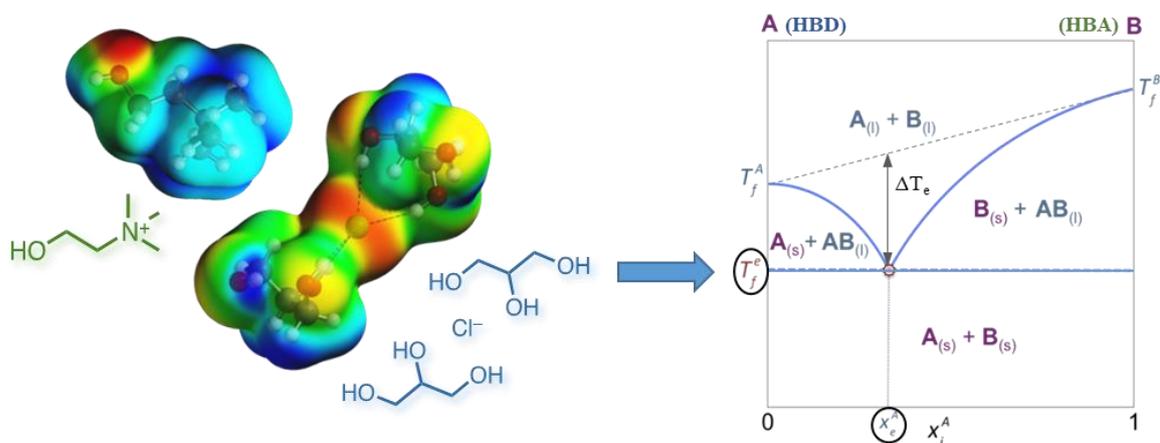


Figura 3.1. Ejemplo de un disolvente eutéctico (DES) formado por glicerol (A) y cloruro de colina (B).

Desde que Abbott *et al.* descubrieran que de la mezcla de cloruro de colina (p.f. 302 °C) y urea (p.f. 133 °C) en proporción 1:2 resulta una mezcla líquida a temperatura ambiente a la que denominaron relina (p.c. 12 °C),<sup>45,238</sup> han ido apareciendo varios tipos de DES constituidos por sustancias de diversa naturaleza.<sup>69,71</sup> En general, estos disolventes resultan de la combinación de un ácido de Lewis o de Brønsted, que se denomina respectivamente componente complejante o dador de enlaces de Hidrógeno (HBD, de *Hydrogen-Bond Donor*), y un componente aceptor de enlaces de Hidrógeno (HBA, de *Hydrogen-Bond Acceptor*) muy frecuentemente constituido por sales de amonio cuaternarias.<sup>69</sup> Por lo tanto, la mayoría de los DES son disolventes iónicos, pero a diferencia de los LIs, están constituidos por especies que se mantienen unidas mediante la formación de complejos iónicos o de enlaces de Hidrógeno. Se trata precisamente de los cambios de entropía y de energía de red causados por la presencia de grandes iones poco simétricos que disminuyen el orden cristalino, o bien de la deslocalización de cargas ( $X^-$ ) que tiene lugar a través de los mencionados enlaces de H, los fenómenos responsables del *descenso eutéctico*.<sup>238</sup>

En realidad, el primer DES había sido ya preparado fortuitamente en 2001 cuando los mismos autores, mezclando diferentes sales de amonio con cloruro de zinc, observaron que en el caso del cloruro de colina (**ChCl**) se obtenía un líquido a temperatura ambiente (p.f. 23-25 °C). Así surgieron los denominados **DES de tipo I**, que están constituidos por una sal de amonio cuaternaria, habitualmente **ChCl**, y una sal metálica ( $MCl_x$ ) en proporciones variables. Esta combinación da lugar a la especie  $Ch^+MCl_{x+1}^-$ , responsable de la formación de la mezcla eutéctica, produciéndose descensos en el punto de fusión de en ocasiones hasta 300 °C.<sup>69</sup> Se han utilizado numerosas sales en la preparación de este tipo de DES, como  $ZnCl_2$ ,  $SnCl_2$ ,  $FeCl_2$ ,  $FeCl_3$ ,  $CdCl_2$ ,  $CuCl_2$ ,  $LaCl_3$ ,  $YCl_3$ ,  $SnCl_4$ ,  $AgCl$ ,  $CuCl$  o  $LiCl$ . Entre sus ventajas destaca su inercia química, especialmente en agua, lo que les permite ser un medio de reacción o electrodeposición de metales del que extraer los productos mediante decantación o destilación, pero desgraciadamente presentan una altísima viscosidad, un coste moderado y puntos de fusión no demasiado bajos.<sup>239</sup>

En paralelo surgieron los **DES de tipo II**, cuya diferencia con los anteriores estriba en el uso de una sal metálica hidratada como ácido de Lewis. Esto permite reducir notablemente la viscosidad del disolvente, así como disminuir el punto de fusión, el precio y la sensibilidad al aire. Entre las sales empleadas se pueden citar  $CrCl_3 \cdot 6H_2O$ ,  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  o  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ .<sup>69</sup>

Los dos primeros tipos de DES descritos poseen muchas características comunes con los LIs, lo que los postuló como buenos candidatos para su sustitución gracias a su sencilla preparación y similares propiedades físico-químicas.<sup>69,83,240</sup> Sin embargo, el empleo de metales en la mezcla puede dificultar frecuentemente la gestión del disolvente una vez que ha terminado su vida útil.

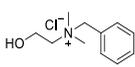
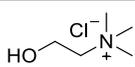
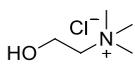
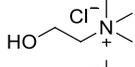
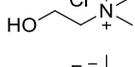
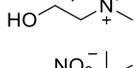
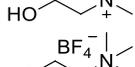
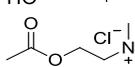
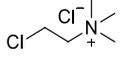
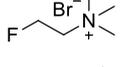
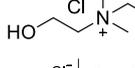
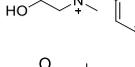
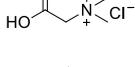
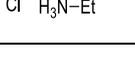
Es aquí donde la tercera generación de DES ha supuesto una revolución al prescindir de las sales metálicas, en ocasiones tóxicas y costosas, y sustituirlas por compuestos biobasados, lo que además proporciona características y propiedades muy variadas. Asimismo, pueden distinguirse de los LIs si introducen en su composición componentes no iónicos, llegándose a haber descrito disolventes eutécticos formados únicamente por especies no iónicas.<sup>71</sup> En general, los **DES de tipo III** están formados por una sal cuaternaria de amonio o fosfonio como componente HBA, junto con toda una serie de moléculas orgánicas como componente HBD, destacando ureas, alcoholes, ácidos carboxílicos y amidas. Esta variabilidad estructural es lo que otorga a estos disolventes la capacidad de disolver un amplio abanico de solutos incluyendo compuestos orgánicos, sales inorgánicas, óxidos metálicos, aminoácidos e incluso enzimas. Además, las moléculas que constituyen un DES de tipo III suelen tener origen renovable, y dan lugar a través de una mezcla sencilla a disolventes estables, económicos, no inflamables, biodegradables y generalmente poco tóxicos.<sup>70,74,128</sup> A medida que surgen nuevos tipos de mezclas, la terminología se va enriqueciendo. Así, en 2011 se ha acuñado el término NaDES (*Natural DES*) para referirse a las mezclas de frecuentemente **ChCl** con componentes HBD biobasados, ya sean ácidos como cítrico y ascórbico, o azúcares como glucosa y fructosa.<sup>72,77-79</sup> La composición de la mezcla en el punto eutéctico no es predecible para los DES, predominando la ratio HBA/HBD 1:2 para los de tipo III, salvo si el componente HBD es multifuncional. Por otro lado, cabe señalar que los valores de *descenso eutéctico* en este caso suelen ser menores de 200 °C.<sup>69</sup>

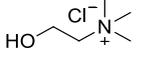
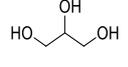
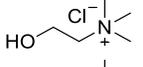
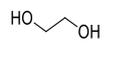
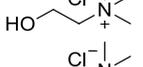
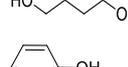
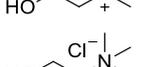
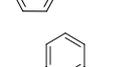
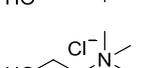
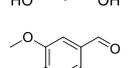
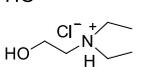
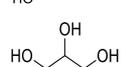
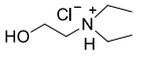
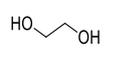
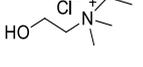
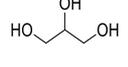
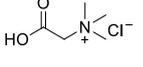
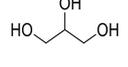
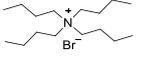
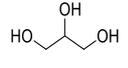
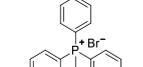
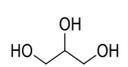
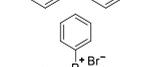
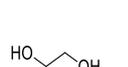
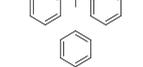
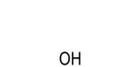
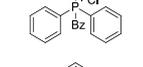
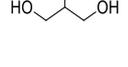
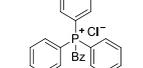
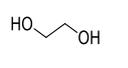
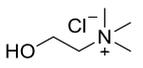
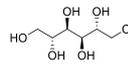
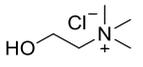
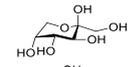
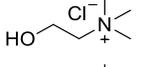
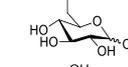
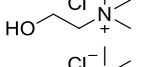
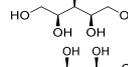
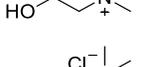
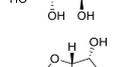
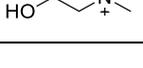
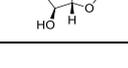
Mencionar por último que existe una cuarta categoría de disolventes, los **DES de tipo IV**, una combinación de los tipos I y III que prescinde de la sal de amonio, citando como ejemplo las mezclas de ZnCl<sub>2</sub> con urea, 1,6-hexanodiol o etilenglicol preparadas por Abbott *et al.* en 2007.<sup>241</sup>

Ya se ha visto que en la literatura se ha denominado de forma genérica DES a estos disolventes iónicos, desde que Abbott acuñara el término en 2003.<sup>45</sup> Sin embargo, este término debería aplicarse solo para aquellas mezclas que presentan una disminución en el punto de fusión, lo que resulta evidente en mezclas constituidas por dos sólidos, pero resulta más difícil de analizar en el caso de que uno de los componentes sea líquido. Como propuso Abbott, se debería utilizar el término DES,<sup>81,242</sup> en aquellos casos en los que sea evidente que se trata de un eutéctico, mientras que en el resto de los casos resultaría adecuada la denominación genérica de *Low Melting Mixtures*, *i.e.*, mezclas con bajo punto de fusión. Esto implica que para caracterizar estas mezclas se utilice tanto el punto de fusión (p.f.) como el punto de congelación (p.c.), debido a que muchos de estos disolventes no presentan cristalización, pese a lo cual siguen denominándose DES en la literatura. En 2013 ha surgido un término para el caso cada vez más frecuente de las mezclas de tipo eutéctico que vitrifican en lugar de cristalizar: *Low-Transition Temperature Mixtures* (LTTMs).<sup>76,243</sup>

En las Tablas 3.1 y 3.2 se han recogido ejemplos de los principales tipos de DES y LTTMs que han sido descritos en la literatura, junto con sus características principales.

**Tabla 3.1. Selección de DES y LTTMs descritos en la literatura (I).**<sup>45,69,72,73,77,78,82,128,241,244-247</sup>

Componente HBA (p.f.)	Componente Y o HBD (p.f.)	$\frac{HBA}{HBD}$	p.f./p.c. (°C)	$\rho^{25\text{ }^\circ\text{C}}$ (g·cm <sup>-3</sup> )	$\eta^{25\text{ }^\circ\text{C}}$ (cP)
<b>DES de tipo I</b> <span style="float:right">(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>N<sup>+</sup>X<sup>-</sup>·zMCl<sub>x</sub>)</span>					
ChCl (302 °C)	ZnCl <sub>2</sub> (290 °C)	1:2	24		85000
ChCl (302 °C)	FeCl <sub>3</sub> (308 °C)	1:2	65		
ChCl (302 °C)	SnCl <sub>2</sub> (247 °C)	2:5	37		
ChCl (302 °C)	ZnBr <sub>2</sub> (394 °C)	1:2	38		
PhChCl	 FeCl <sub>3</sub> (308 °C)	1:2	21		
<b>DES de tipo II</b> <span style="float:right">(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>N<sup>+</sup>X<sup>-</sup>·zMCl<sub>x</sub>·yH<sub>2</sub>O)</span>					
ChCl (302 °C)	CrCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (95 °C)	1:1	4		2346
ChCl (302 °C)	CaCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (30 °C)	1:1	5		
ChCl (302 °C)	MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (116 °C)	1:1	10		
ChCl (302 °C)	CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O (110 °C)	1:1	16		
ChCl (302 °C)	LaCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (91 °C)	1:1	6		
ChCl (302 °C)	CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O (100 °C)	1:1	48		
<b>DES de tipo III basados en el empleo de ureas</b> <span style="float:right">(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>N<sup>+</sup>X<sup>-</sup>·zRZ)</span>					
ChCl (302 °C)	 Urea (U, 133 °C)	1:2	12	1,25	750
ChCl	 1-metilurea (MU, 93 °C)	1:2	29		
ChCl	 1,3-dimetilurea (DMU, 102 °C)	1:2	70		
ChCl	 Tiourea (TU, 175 °C)	1:2	69		
ChF	 Urea (U, 133 °C)	1:2	1		
ChNO <sub>3</sub>	 Urea	1:2	4		
ChBF <sub>4</sub>	 Urea	1:2	67		
AcChCl	 Urea	1:2	-14	1,21	2214 <sup>40</sup>
ClChCl	 Urea	1:2	15		
FChBr	 Urea	1:2	55		
EtMe <sub>2</sub> (EtOH)NCl	 Urea	1:2	-38		
PhChCl	 Urea	1:2	-33		
Cl de betaína (293 °C)	 Urea	3:17	27		
EtNH <sub>3</sub> Cl (108 °C)	Cl <sup>-</sup> H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> -Et Urea	2:3	< 25	1,14	128 <sup>40</sup>

Componente HBA (p.f.)	Componente HBD (p.f.)	Ratio	p.f./p.c.	$\rho$ <sup>25 °C</sup>	$\eta$ <sup>25 °C</sup>		
<b>DES de tipo III basados en el empleo de alcoholes</b>							
ChCl (302 °C)		Glicerol (17,8 °C)		<b>1:2</b>	<b>-40</b>	1,185	376
ChCl		Etilenglicol (-13 °C)		<b>1:2</b>	<b>-66</b>	1,12	37
ChCl		1,4-Butanodiol (20 °C)		<b>1:3</b>	<b>-32</b>	1,06	140
ChCl		Fenol (40 °C)		<b>1:4</b>	<b>-30</b>	1,09	32
ChCl		Resorcinol (110 °C)		<b>1:4</b>	<b>87</b>		<30
ChCl		Vainillina (82 °C)		<b>1:2</b>	<b>17</b>		
Et <sub>2</sub> (EtOH)NCl (136 °C)		Glicerol (17 °C)		<b>1:2</b>	<b>-1</b>	1,17	480
Et <sub>2</sub> (EtOH)NCl (136 °C)		Etilenglicol (-13 °C)		<b>1:2</b>	<b>-31</b>	1,10	41 <sup>30</sup>
EtMe <sub>2</sub> (EtOH) NCl		Glicerol (17 °C)		<b>1:4</b>	<b>2</b>	1,22	
Cl de betaína (293 °C)		Glicerol (17 °C)		<b>1:4</b>	<b>&lt; 25</b>		
TBAB (103 °C)		Glicerol (17 °C)		<b>1:4</b>	<b>24</b>	1,11	900
MePh <sub>3</sub> PBr (232 °C)		Glicerol (17 °C)		<b>1:3</b>	<b>-6</b>	1,30	2820
MePh <sub>3</sub> PBr (232 °C)		Etilenglicol (-13 °C)		<b>1:4</b>	<b>-50</b>	1,23	110
BzPh <sub>3</sub> PCl (346 °C)		Glicerol (17 °C)		<b>1:5</b>	<b>50</b>	1,20	1380
BzPh <sub>3</sub> PCl (346 °C)		Etilenglicol (-13 °C)		<b>1:3</b>	<b>48</b>		
<b>NaDES de tipo III basados en el empleo de azúcares</b>							
ChCl (302 °C)		Manitol (167 °C)		<b>1:1</b>	<b>108</b>		
ChCl		D-Fructosa (103 °C)		<b>1:2</b>	<b>10</b>	1,28	11800
ChCl		D-Glucosa (148 °C)		<b>1:2</b>	<b>14</b>	1,24	8000
ChCl		Xilitol (96 °C)		<b>1:1</b>	<b>&lt; 25</b>		5230 <sup>30</sup>
ChCl		D-Sorbitol (99 °C)		<b>1:1</b>	<b>&lt; 25</b>		12730 <sup>30</sup>
ChCl		D-Isosorbide (62 °C)		<b>1:2</b>	<b>&lt; 25</b>		

Esta variabilidad de posibilidades estructurales es lo que convierte a estos DES en disolventes de diseño. De hecho, existen más de  $10^6$  posibles combinaciones diferentes que van a ofrecer muy variadas características y propiedades físico-químicas, ya sea el rango de uso líquido, la densidad, viscosidad, conductividad, etc. Además de presentar baja volatilidad, inflamabilidad, toxicidad y coste, los disolventes eutécticos poseen en general buena biodegradabilidad y alta biocompatibilidad. Por otra parte, cuando se produce la formación del eutéctico, se minimiza la reactividad química intrínseca de sus componentes, por ejemplo aumentando la estabilidad de los ácidos a pH básicos o minimizando la nucleofilia de alcoholes como el glicerol.<sup>71</sup> Sin embargo, hay que señalar la gran cantidad de huecos existentes en los datos de densidad y viscosidad de las Tablas 3.1 y 3.2. Esto es muestra de que aún queda mucho trabajo por hacer en el campo de caracterización de los DES, paso previo esencial a la aplicación de estos disolventes.<sup>73</sup>

En la Tabla 3.1 se puede apreciar que el componente HBA más universalmente utilizado es el cloruro de colina (**ChCl**). Los disolventes formados con esta sal de amonio presentan propiedades físico-químicas que resultan similares a las de muchos LIs basados en imidazolio, y de ahí su interés como sustitutos económicos y benignos para dichos LIs. Es tal la importancia del **ChCl** en la formación de disolventes eutécticos, que varias de ellos poseen nombres propios: relina (con urea), glicelina (glicerol), etalina (etilenglicol), propelina (propanodiol), malina (ácido malónico), oxalina (oxálico), cromelina ( $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), etc.<sup>69</sup> También se han empleado como componentes HBA múltiples variantes de la estructura del **ChCl**, mediante la sustitución de los metilos unidos al grupo amonio por etilos o bencilos, la funcionalización del hidroxilo terminal (por acetilación o halogenación) o el cambio del anión de la sal ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{BF}_4^- \dots$ ), modificándose así las características de las mezclas resultantes. Por otra parte, se han utilizado otras sales de amonio como la betaína, carnitina, etc., así como sales de arilfosfonio.<sup>240,243,245,248</sup>

Todo esto permite que el componente HBA pueda ser utilizado para regular las propiedades físico-químicas y el punto de congelación del DES, en función de la fortaleza de las interacciones que introduce en la mezcla su propia estructura (*e.g.* los alquilos largos o más impedidos disminuyen el punto de congelación) o su contranión ( $\text{F}^- > \text{NO}_3^- > \text{Cl}^- > \text{BF}_4^- > \text{Br}^-$ ).

Por otro lado, entre las diversas sustancias utilizadas como componente HBD, destaca el empleo de la urea, junto con muchos de sus derivados como la tiourea o las ureas alquiladas,<sup>45</sup> generando una gran serie de DES con diferentes características. La menor viscosidad, y por tanto también mayor conductividad de estos DES, con respecto a los de tipo I por ejemplo, está llevando a la relina, entre otros, a ser un interesante medio empleado en aplicaciones electroquímicas.<sup>69</sup>

Sin embargo, la urea presenta actividad desnaturalizante de biomoléculas, algo que la naturaleza ha evitado formando DES *in vivo* de urea con betaínas en los organismos acuáticos.<sup>243</sup> Por ello se han empleado también como componente HBD otras amidas basadas en la estructura de la acetamida (2,2,2-trifluoro- y benzamida) para la formación de DES en diferentes proporciones molares, resultando mezclas con variados puntos de cristalización, en general superiores a la temperatura ambiente, y moderadas densidades y viscosidades. Cabe mencionar que alguna amina heterocíclica como el imidazol, además de varios aminoácidos, han dado lugar también a la formación de mezclas líquidas fluidas a temperatura ambiente.<sup>83</sup>

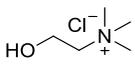
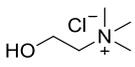
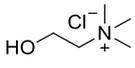
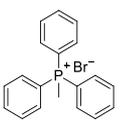
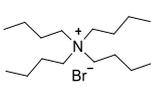
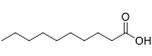
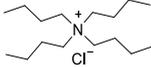
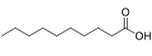
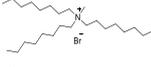
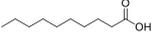
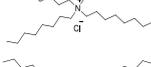
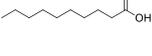
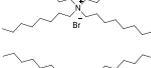
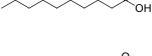
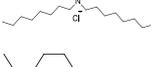
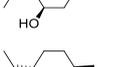
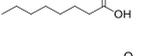
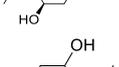
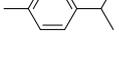
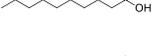
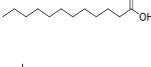
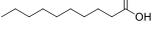
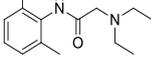
Otro de los componentes HBD más empleados en la formación de DES ha sido el glicerol, solamente en tercer lugar en número de publicaciones por detrás de la urea y el etilenglicol.<sup>73</sup> El glicerol se ha combinado con toda una plétora de sales de amonio y de fosfonio como componentes aceptores HBA.<sup>44,128,244,249,250</sup> La preparación de disolventes eutécticos derivados de glicerol se ha propuesto como otra interesante posibilidad para la valorización de este compuesto.<sup>69</sup> La utilización de diferentes componentes aceptores permite ajustar las propiedades de la mezcla resultante, y si bien es cierto que con ello se consigue reducir la viscosidad del glicerol,<sup>128</sup> la todavía elevada viscosidad de estos disolventes es un hándicap a tener en cuenta.

Además del glicerol, otros alcoholes alifáticos como por ejemplo dioles (etilenglicol, butanodiol, hexanodiol...) y alcoholes aromáticos (fenol, resorcinol, timol, cresoles, etc.) han sido combinados con distintas sales de amonio en la formación de disolventes eutécticos en general menos densos y viscosos que los mencionados de glicerol.<sup>247</sup> Por otro lado, diferentes polioles obtenidos de azúcares han sido mezclados con cloruro de colina generando una nueva familia de DES biobasados, siendo casi todos ellos líquidos por debajo de temperatura ambiente. Estos nuevos NaDES presentan sin embargo una mayor densidad y elevadas viscosidades, las mayores observadas dentro de los DES de tipo III (de 5000 a 15000 cP a temperatura ambiente). Los más estudiados han sido ChCl-D-glucosa y ChCl-D-fructosa, aunque también se han utilizado otros azúcares como xilitol, ribosa o D-sorbitol.<sup>77,78</sup>

En los últimos años, un número creciente de LMMs basados en azúcares están siendo preparados y descritos para su empleo como medios de reacción.<sup>72,251</sup> Entre los muchos ejemplos ya disponibles hay que destacar los formados por diferentes sacáridos (fructosa, glucosa, maltosa, etc.), urea o dimetilurea, y una sal como NH<sub>4</sub>Cl, NaCl o CaCl<sub>2</sub>, habitualmente en proporciones comprendidas entre 30:70:10 y 70:20:10. Esto es clara muestra de que cualquier mezcla que sea líquida y estable a la temperatura de trabajo puede presentar utilidad en múltiples aplicaciones.<sup>252</sup>

**Tabla 3.2. Selección de DES y LTTMs descritos en la literatura (II).** <sup>69,72,73,76,239,241,245,246,248,253,254</sup>

Componente HBA (p.f.)	Componente HBD (p.f.)	$\frac{HBA}{HBD}$	p.f./p.c. (°C)	$\rho$ <sup>25 °C</sup> (g·cm <sup>-3</sup> )	$\eta$ <sup>25 °C</sup> (cP)	
<b>DES de tipo III basados en el empleo de ácidos monocarboxílicos</b>						
ChCl (302 °C)		Á. valérico (-34 °C)		<b>1:2</b>	<b>22</b>	
ChCl		Á. levulínico (32 °C)		<b>1:2</b>	<b>&lt; 25</b>	165 <sup>30</sup>
ChCl		Á. benzoico (122 °C)		<b>1:1</b>	<b>95</b>	
ChCl		Á. fenilacético (77 °C)		<b>1:2</b>	<b>25</b>	~120 <sup>40</sup>
ChCl		Á. mandélico (119 °C)		<b>1:2</b>	<b>33</b>	
ChCl		Á. gálico (251 °C)		<b>2:1</b>	<b>77</b>	
ChCl		Á. fenilpropiónico (48 °C)		<b>1:2</b>	<b>20</b>	~400
ChCl		Á. E-cinámico (133 °C)		<b>1:1</b>	<b>93</b>	
ChCl		Á. p-cumárico (214 °C)		<b>2:1</b>	<b>67</b>	
ChCl		Á. cafeico (212 °C)		<b>2:1</b>	<b>67</b>	
ChCl		Á.p-toluensulfónico (38 °C)		<b>1:2</b>	<b>27</b>	
<b>DES de tipo III basados en el empleo de ácidos dicarboxílicos</b>						
ChCl (302 °C)		Á. oxálico (190 °C)		<b>1:1</b>	<b>34</b>	
ChCl		Á. malónico (135 °C)		<b>1:1</b>	<b>10</b>	1,25 1124
ChCl		Á. glutámico (199 °C)		<b>1:2</b>	<b>13</b>	
ChCl		Á. L-(+)-tartárico (171 °C)		<b>2:1</b>	<b>47</b>	
ChCl		Á. succínico (185 °C)		<b>1:1</b>	<b>71</b>	~3300
ChCl		Á. adípico (153 °C)		<b>1:1</b>	<b>85</b>	
ChCl		Á. subérico (142 °C)		<b>1:1</b>	<b>93</b>	
<b>DES de tipo III basados en el empleo de ácidos tricarboxílicos</b>						
ChCl (302 °C)		Á. cítrico (149 °C)		<b>1:1</b>	<b>69</b>	>20000
ChCl		Á. tricarbálico (159 °C)		<b>1:1</b>	<b>90</b>	

Componente HBA (p.f.)	Componente HBD (p.f.)	Ratio	p.f./p.c.	$\rho^{25\text{ }^\circ\text{C}}$	$\eta^{25\text{ }^\circ\text{C}}$	
<b>DES de tipo III basados en el empleo de acetamidas</b>						
ChCl (302 °C)		Acetamida (80 °C)		<b>1:2</b>	<b>51</b>	77 <sup>22</sup>
ChCl		Trifluoroacetamida (72 °C)		<b>2:5</b>	<b>-45</b>	1,34 77 <sup>40</sup>
ChCl		Benzamida (129 °C)		<b>1:2</b>	<b>92</b>	
MePh <sub>3</sub> PBr (232 °C)		Trifluoroacetamida (72 °C)		<b>1:8</b>	<b>-69</b>	
<b>DES y LTTMs de naturaleza hidrófoba</b>						
TBAB (103 °C)		Á. decanoico (32 °C)		<b>1:2</b>	<b>-5</b>	
TBAC (53 °C)		Á. decanoico (32 °C)		<b>1:2</b>	<b>-12</b>	0,92 265
MTOAB (40 °C)		Á. decanoico (32 °C)		<b>1:2</b>	<b>9</b>	0,94 576
MTOAC (< 25 °C)		Á. decanoico (32 °C)		<b>1:2</b>	<b>0</b>	0,90 783
TOAB (98 °C)		Á. decanoico (32 °C)		<b>1:2</b>	<b>9</b>	0,93 636
TOAC (50 °C)		Á. decanoico (32 °C)		<b>1:2</b>	<b>2</b>	0,89 473
Mentol (42 °C)		Á. octanoico (17 °C)		<b>1:1</b>	<b>-8</b>	0,90 15
Mentol (42 °C)		Á. láctico (16 °C)		<b>1:2</b>	<b>n.d.</b>	1,03 219
Timol (51 °C)		Á. decanoico (32 °C)		<b>1:1</b>	<b>15</b>	0,93 13
Dodecanoico (43 °C)		Á. decanoico (32 °C)		<b>1:2</b>	<b>18</b>	0,89 11
Lidocaína (68 °C)		Timol (51 °C)		<b>1:2</b>	<b>&lt; 25</b>	0,99 122
<b>DES de tipo IV</b>						
ZnCl <sub>2</sub> (293 °C)	Urea (134 °C)		<b>2:7</b>	<b>9</b>	1,63 11340	
ZnCl <sub>2</sub>	Etilenglicol (-13°C)		<b>1:4</b>	<b>-30</b>	1,45 85000	
ZnCl <sub>2</sub>	Hexanodiol (42 °C)		<b>1:3</b>	<b>-23</b>	1,38	
ZnCl <sub>2</sub>	Acetamida (80 °C)		<b>1:1</b>	<b>-16</b>		
AlCl <sub>3</sub> (193 °C)	Acetamida (80 °C)		<b>1:1</b>	<b>-30</b>	1,36 60	

Como se observa en la tabla anterior, numerosos ácidos carboxílicos han sido empleados como agentes HBD, además de alguno sulfónico, utilizando muy frecuentemente cloruro de colina como agente HBA.<sup>239</sup> Entre ellos se encuentran ácidos con diferente longitud de cadena y sustitución, tanto mono- (valérico, láctico, levulínico), como di- (malónico, oxálico, tartárico), como tricarboxílicos (cítrico), la mayoría de ellos con un origen renovable. Las ratios HBA/HBD son muy variadas, entre 1:2 y 2:1, encontrándose los grupos ácidos asociados entre sí por enlaces de H en la estructura del eutéctico, de tal forma que no reaccionan en presencia de bases débiles.<sup>239</sup> De forma general, la proporción de HBA y el punto de congelación del disolvente aumentan con el número de grupos carboxilo.<sup>245</sup> De ahí que los ácidos monocarboxílicos hayan sido los más empleados ya que generan DES que, si bien no siempre son líquidos a temperatura ambiente, son particularmente estables y versátiles. Estos DES formados por ácidos carboxílicos y sales de amonio suelen ser bastante densos y viscosos (> 600 cP), incrementándose ambas propiedades con la ratio HBA/HBD y la funcionalización del ácido (número de grupos carboxilo).

Las mezclas de tipo III descritas anteriormente resultan de enorme utilidad en multitud de aplicaciones, pero tienen la particularidad de ser en mayor o menor medida hidrosolubles, por lo que aquellos usos que impliquen el contacto con una fase acuosa van a comprometer la estabilidad del DES. Por ello en 2015 se presentaron por primera vez DES con carácter hidrófobo.<sup>248</sup> Estos nuevos disolventes están mayoritariamente formados por cloruro o bromuro de tetraalquilamonio con cadenas de 4, 6, 7 y 8 átomos de carbono como componente HBA,<sup>84,255,256</sup> junto con ácidos grasos o de cadena larga (decanoico, dodecanoico, palmítico, oleico, etc.) como componentes HBD. Recientemente, están apareciendo DES hidrófobos obtenidos principalmente de la mezcla de terpenos como mentol,<sup>84,253,257</sup> timol,<sup>254</sup> e incluso moléculas con actividad biológica como la lidocaína,<sup>258</sup> con ácidos grasos y carboxílicos.<sup>259</sup> Los DES hidrófobos son menos densos que el agua, algo inhabitual en los disolventes eutécticos e iónicos, aunque no por ello menos viscosos (200-2000 cP a t.a.), con la excepción de aquellos que no utilizan sal de amonio.<sup>254,257,259</sup>

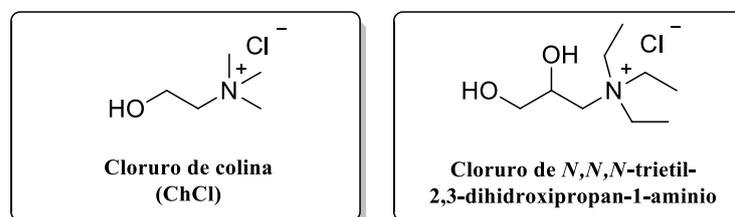
Por analogía con la demostrada capacidad del glicerol para formar mezclas eutécticas, en el presente capítulo se va a explorar el uso de los éteres de glicerol sintetizados como componentes dadores de enlaces de Hidrógeno para la preparación de disolventes de tipo eutéctico. Sin duda el componente HBD va a ser fundamental a la hora de determinar las propiedades que van a presentar las mezclas, especialmente las propiedades más relevantes para su aplicación como disolventes. Por ello, con el uso de dichos éteres como componentes HBD se persigue la modulación de sus propiedades y el diseño a la carta de nuevos disolventes capaces de sustituir a los LIs.

## 3.2.- Resultados y Discusión

En este trabajo se ha estudiado por tanto la preparación de nuevos disolventes de tipo eutéctico derivados de los gliceril éteres anteriormente sintetizados. Para ello se han estudiado las mezclas de los distintos mono-, di- y triéteres de glicerol con dos sales de amonio diferentes, con el fin de disponer de disolventes estables mostrando un variado abanico de propiedades.

### 3.2.1.- Componente HBA utilizado (sal de amonio)

Como componente aceptor de enlaces de Hidrógeno (HBA) se han escogido dos sales de amonio cuaternarias: los cloruros de 2-hidroxi-*N,N,N*-trimetiletan-1-aminio, habitualmente denominado colina (**ChCl**), y de *N,N,N*-triétil-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (**N00Cl**).



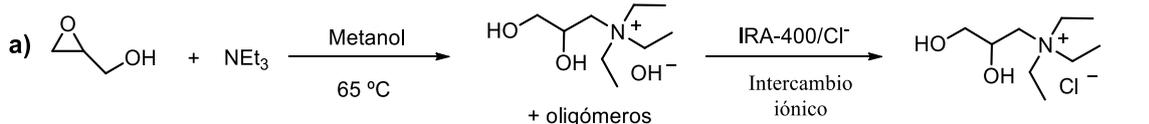
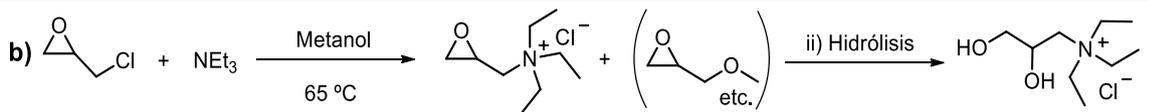
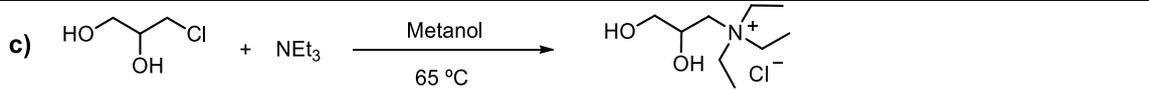
**Figura 3.2. Estructuras de las dos sales de amonio utilizadas en el presente trabajo.**

El cloruro de colina (pro-vitamina B4) se produce anualmente a una escala de miles de toneladas, ya que es utilizado como aditivo en alimentos para pollos y humanos, así como en la producción industrial de DES. De hecho, el **ChCl** ya fue el primer componente HBA utilizado en la preparación de un DES,<sup>45</sup> y se ha seguido utilizando en numerosas mezclas eutécticas por sus buenas características en cuanto a disponibilidad, biocompatibilidad, bajo coste (inferior a 2 €/kg) y biodegradabilidad. Su síntesis renovable es conocida y citada como un aval de sostenibilidad en la preparación de DES, pese a que actualmente es producido mayoritariamente por tratamiento del óxido de etileno fósil con trimetilamina y HCl, en una reacción con total economía atómica y casi nulo factor E.<sup>69,128</sup> En nuestro caso, esta sal fue adquirida comercialmente. Sin embargo, el **ChCl** comercial contiene impurezas y trazas ácidas que serán posteriormente inconvenientes, por lo que fue necesario purificarlo mediante una recristalización en etanol absoluto y posteriormente secarlo a vacío para eliminar un contenido en agua de hasta el 30% en peso.

Por otro lado, como alternativa al cloruro de colina se decidió preparar una sal de amonio análoga que fuera derivada del glicerol, y por tanto permitiera la formación de DES en los que ambos componentes proceden de la misma fuente renovable. Así, se escogió el compuesto **N00Cl** (Figura 3.2), que incluye además la posibilidad de estudiar la influencia del grupo hidroximetileno adicional, con respecto al **ChCl**, en la estabilidad y propiedades de las mezclas preparadas.

Para la preparación de esta sal de amonio, se planteó llevar a cabo una reacción de sustitución con trietilamina ( $\text{NEt}_3$ ) sobre la estructura del glicerol. Pero dada la gran cantidad de subproductos posibles en la reacción directa sobre glicerol, se decidió probar la reacción con dos moléculas plataforma derivadas de glicerol ya utilizadas, el glicidol y la epiclorhidrina. Si se parte de glicidol se obtiene el compuesto **N00OH** (Tabla 3.3 a), cuyo anión hidroxilo podría ser reemplazado por un  $\text{Cl}^-$  utilizando una resina de intercambio aniónico. En cambio, si se parte de ECH, se genera el cloruro de glicidil trietilamonio que podría ser hidrolizado a la sal deseada, **N00Cl** (Tabla 3.3 b). Desafortunadamente, con ambos sustratos se obtuvieron cantidades importantes de subproductos junto con el producto deseado. En el primer caso se generaron dímeros y trímeros de glicerol, además de **100** en el caso de utilizar metanol como disolvente, mientras que en el segundo, se obtuvieron subproductos adicionales por el ataque de la  $\text{NEt}_3$  al anillo oxiránico de la ECH, del glicidil trietilamonio y del glicidil metil éter. Por ello se propuso el uso de otra molécula plataforma derivada de glicerol, el 3-cloro-1,2-propanodiol. Cuando se hizo reaccionar **C100** con  $\text{NEt}_3$  a  $65\text{ }^\circ\text{C}$  (Tabla 3.3 c), fueron necesarias 12 horas para observar la desaparición del producto de partida. El producto **N00Cl** fue aislado en el medio de reacción por precipitación con éter, tras lo cual se filtró y secó con acetona, logrando así un 91% de rendimiento aislado con una pureza superior al 99%, por lo que no fue necesaria la purificación de la sal. Este fue el procedimiento seleccionado para la síntesis a escala hectogramo de este componente HBA, siendo necesario indicar que el tiempo de reacción se incrementó a 48 h al escalar la reacción.

**Tabla 3.3. Diferentes vías sintéticas probadas para la preparación de N00Cl utilizando  $\text{NEt}_3$ .**

<p>a) </p>					
Sustrato	Producto	Disolvente	Condiciones	Conversión	Selectividad
Glicidol	N00OH	Metanol	$65\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h	100%	< 20%
Glicidol	N00OH	<i>t</i> -butanol	$65\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h	100%	25%
Glicidol	N00OH	THF seco	$65\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h	100%	40%
Glicidol	N00OH	--	$25\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h	100%	66%
<p>b) </p>					
ECH	Glicidilamonio	Metanol	$65\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h	100%	< 30%
ECH	Glicidilamonio	THF seco	$65\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h	100%	< 30%
<p>c) </p>					
<b>C100</b>	<b>N00Cl</b>	Metanol	$65\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h	100%	91%

### 3.2.2.- Componente HBD utilizado (éteres de glicerol)

Como dador de enlaces de Hidrógeno en las mezclas (HBD) se seleccionó, además de la urea y del propio glicerol, toda una serie de éteres de glicerol cuya síntesis ha sido descrita en el capítulo II, presentando diferente número de grupos hidroxilo (**R00**, **R0R**, **R0R'** y **RRR**) y distintas características en sus sustituyentes R en cuanto a longitud, ramificación o presencia de átomos de flúor o anillos aromáticos, con el fin de estudiar su influencia en la formación, estabilidad y propiedades de la mezcla resultante, en el caso de formarse. Nótese que los éteres de glicerol alifáticos son líquidos a t.a. si poseen cadenas de hasta 10 carbonos, a partir de lo cual son sólidos. En cambio, todos los arilmonoéteres (**Ph00**, **G00**) son sólidos cristalinos blancos a t.a.

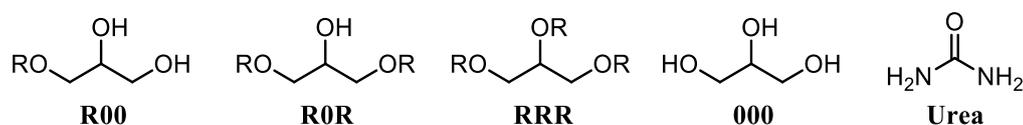
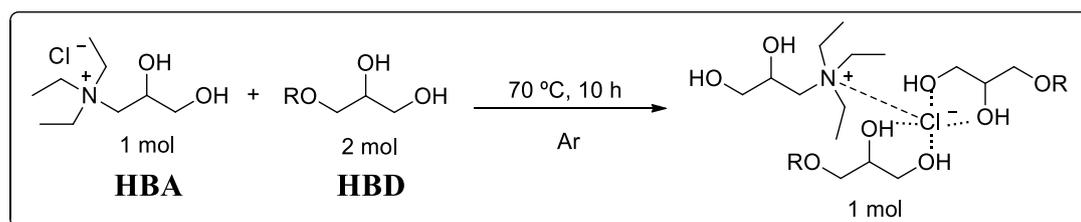


Figura 3.3. Estructuras de los diferentes componentes HBD utilizados en este trabajo.

Hay que mencionar que todos los compuestos empleados en la preparación de las mezclas, además de puros, deben estar secos, para que la presencia de agua no falsee la observación de la formación del eutéctico, favoreciendo la mezcla de los componentes que poseen carácter hidrófilo.

### 3.2.3.- Preparación de los disolventes de tipo eutéctico

En la literatura se han descrito cuatro métodos principales para la preparación de DES: mezcla directa, síntesis *in situ* de sus componentes, disolución-evaporación y *freeze-drying* de una mezcla congelada de las disoluciones acuosas de las sustancias que constituyen la mezcla.<sup>73,260</sup> El procedimiento más habitual y efectivo de preparación de los DES, y el utilizado en el presente trabajo, consiste en mezclar directamente las sustancias que los constituyen calentando a una temperatura moderada de entre 60 y 90 °C, y manteniendo agitación vigorosa durante el tiempo necesario para que se establezcan de forma permanente las interacciones entre los componentes que dan lugar al DES. El tiempo de formación va a depender de la naturaleza de los componentes mezclados, pudiéndose en algunos casos reducir incluso a una hora. En este trabajo, y para asegurar la formación de todos los DES se utilizó un tiempo estándar de diez horas (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Procedimiento general de síntesis de los disolventes N00Cl-R00 (1:2).

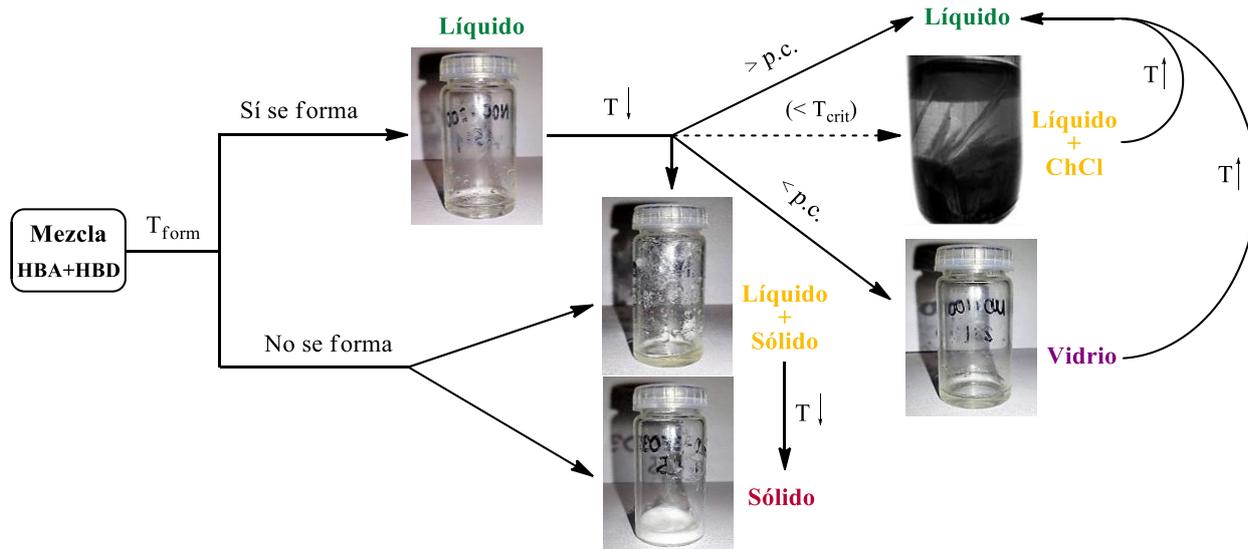
Este sencillo método constituye la síntesis más efectiva existente de un disolvente neotérico, ya que garantiza una economía atómica del 100%, a diferencia del procedimiento de síntesis *in situ*, además de evitarse la generación de residuos y las condiciones drásticas de síntesis.

### 3.2.4.- Estudio de formación de las mezclas y su estabilidad con la temperatura

En primer lugar, se realizó un completo estudio de la formación de las mezclas entre las dos sales de amonio elegidas (**ChCl** y **N00Cl**) y una selección de 23 éteres de glicerol. Además, se prepararon las mezclas con urea y glicerol que ya habían sido descritas para el caso del **ChCl**, y que servirán de referencia. En todos los casos se probaron distintas proporciones molares entre ambos componentes con el fin de encontrar la composición más cercana al eutéctico. Así, se estudiaron de forma general las ratios molares HBA/HBD, 1:3, 1:2,5, 1:2, 1:1,5 y 1:1.

El objetivo final de este estudio es la obtención de mezclas líquidas homogéneas y estables a temperatura ambiente o a una temperatura de trabajo inferior a 100 °C, que puedan presentar utilidad como disolventes o medios de reacción. Esto no implica necesariamente que las mezclas estables deban ser eutécticas, y dado que en la mayor parte de los casos tenemos un componente sólido y uno líquido, a falta de la determinación precisa del punto eutéctico, no sabremos si se trata de un disolvente eutéctico o de una mezcla de bajo punto de fusión. Solamente en el caso de las mezclas líquidas formadas al combinar dos componentes sólidos (cualquiera de las dos sales de amonio junto con los éteres con sustituyentes aromáticos o urea), tendremos a priori la seguridad de haber preparado una mezcla realmente eutéctica. En cualquier caso, tengamos un DES, un LTTM o un LMM, todos ellos serán igualmente adecuados para el propósito buscado.

Como se ha representado en el Esquema 3.2, tras mantener los dos componentes a la *temperatura de formación* ( $T_{form}$ ) durante diez horas, se aprecian tres situaciones posibles: la formación de una mezcla líquida homogénea, lo que en las Tablas 3.4 y 3.5 se ha indicado en color verde; la presencia de dos fases diferenciadas, una sólida y una líquida, lo que se ha consignado en las mencionadas tablas en color amarillo; o finalmente la formación de un sólido de color blanco, indicado en las tablas en color rojo. Si a la temperatura de formación una mezcla no es líquida para ninguna de las composiciones estudiadas, se descarta, dada su falta de interés para su uso como disolvente. En general, la mayoría de las mezclas estudiadas han resultado líquidas a una temperatura de formación de 70 °C, al menos en una de las composiciones ensayadas. En el caso de emplear éteres de glicerol con una longitud de cadena superior a cuatro átomos de carbono, se hace necesario incrementar la temperatura de formación al alargar la longitud de la cadena.



**Esquema 3.2. Comportamientos observados durante la formación y enfriamiento de las mezclas.**

Una vez formadas las mezclas líquidas, se estudia su estabilidad con la temperatura realizando ciclos repetidos de enfriamiento/reposo. En un primer momento las mezclas se enfrían hasta alcanzar la temperatura ambiente ( $\sim 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), manteniéndolas en reposo durante 24-72 horas, tras lo cual se observa el estado de agregación de las mismas. Posteriormente se someten a varios pasos de enfriamiento gradual a temperaturas de  $0$ ,  $-15$ ,  $-21/25$  y finalmente  $-36\text{ }^{\circ}\text{C}$ , manteniéndolas a dichas temperaturas durante unas 24 horas. Completado este estudio las muestras son llevadas de nuevo a temperatura ambiente, manteniéndolas en reposo durante varios días.

Como se puede ver en el Esquema 3.2, durante las etapas de enfriamiento y calentamiento a las que son sometidas las mezclas tras su preparación, pueden tener lugar diferentes cambios en su estado de agregación. Estos comportamientos observados van a depender de los componentes utilizados, pero sobre todo de la proporción en la que se han mezclado. Así, las mezclas pueden haber permanecido como líquidos homogéneos durante todo el rango de temperaturas (notado en color verde), lo que mostraría la presencia de una mezcla en una composición del eutéctico  $X_e^A$ , o próxima a él, y cuyo punto de congelación es necesariamente inferior a  $-36\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Por otro lado, puede ocurrir que se produzca la segregación de una fase sólida en el seno del líquido, hecho que se ha representado en color amarillo y que corresponde a una mezcla no eutéctica (en una composición distinta de la del eutéctico  $X_e^A$ ). Finalmente, puede ocurrir la solidificación completa de la mezcla, generando un sólido de color blanco (notado en color rojo) o bien un vidrio transparente (notado en color morado). En este último caso, si el proceso es reversible y al calentar se vuelve a obtener una fase líquida homogénea, estaremos en presencia de una mezcla eutéctica por debajo de su punto de congelación, en el caso contrario se tratará de una mezcla no eutéctica.

Comenzaremos por el estudio de las mezclas con **cloruro de colina (ChCl)**. En primer lugar se prepararon dos DES que ya habían sido extensivamente descritos en la bibliografía, la relina (con urea) y la glicelina (con glicerol).<sup>69,71,128,129</sup> El comportamiento observado concuerda con el esperado. Así, para la composición del punto eutéctico 1:2 se obtiene en ambos casos una fase líquida a la  $T_{form}$  que se mantiene a temperatura ambiente. De continuar el enfriamiento, la mezcla congela por debajo de la temperatura descrita del punto de congelación, es decir, 12 °C y -40 °C respectivamente. Para el resto de las composiciones estudiadas, al enfriar siempre se alcanza una temperatura por debajo de la cual se producen mezclas de líquido y sólido.

Al combinar cloruro de colina con los **monoéteres de glicerol de cadena alifática**, se forman mezclas homogéneas en todos los casos en proporciones **ChCl/R00** superiores a 1:1,5 (2:3) a una temperatura de 70 °C para aquellos éteres con cadena menor de C4 y a temperaturas crecientes al ir aumentando la longitud de dicha cadena (Tabla 3.4). Al enfriar las mezclas hasta 25 °C, solo aquellas con una ratio mínima 1:2 y compuestas por un **R00** con cadenas R de menos de 4 átomos de carbono se mantienen líquidas y homogéneas. Por ello parece lógico que en el caso de producirse una mezcla eutéctica, la composición molar mínima del eutéctico  $X_e^A$  va a ser 1:2. Cuando se enfriaron estas mezclas líquidas hasta una temperatura mínima de -36°C, en ningún caso se observó la solidificación de las mismas, por lo que su punto de congelación será necesariamente inferior a la temperatura de -36 °C que se ha alcanzado durante el estudio.

Es preciso mencionar que, en ocasiones, dependiendo de factores como el modo y velocidad de enfriamiento, la presencia de núcleos de cristalización o la escala de la mezcla, y solamente para algunas composiciones determinadas, se observa la formación de un sólido cristalino en el seno de la disolución, correspondiente a la precipitación de cloruro de colina completamente pura. Este fenómeno solamente ha sido observado entre las composiciones 1:1 y 1:2, y la temperatura a la que sucede es mayor cuanto mayor es la longitud de la cadena R del éter. Los valores de esta temperatura, que hemos denominado *temperatura crítica* ( $T_{crit}$ ) y que sería característica por tanto de cada mezcla, son 33, 20, 52, 67, 60, 74, 82, ~100 y ~110 °C, respectivamente, para las mezclas de **ChCl** con los monoéteres **100, 3F00, 200, 300, 3i00, 400, 500, 600 y 800**, siendo un fenómeno completamente reversible con la temperatura.

Intentos posteriores de afinar la composición del eutéctico  $X_e^A$  para el caso de las mezclas entre **ChCl** y los monoéteres alifáticos parecen indicar que ésta se encontraría para una proporción molar **ChCl/R00** comprendida probablemente entre 1:2 y 1:2,2.

Tabla 3.4. Estudio de formación y estabilidad con la temperatura de las mezclas con la sal ChCl.

Ratio	Temperatura de formación 70 °C (salvo <sup>a</sup> )					Enfriamiento a t.a. 70 °C → 25 °C					Enfriamiento gradual 25 °C → 0 °C → -36 °C				
	1:3	2:5	1:2	2:3	1:1	1:3	2:5	1:2	2:3	1:1	1:3	2:5	1:2	2:3	1:1
Urea													12		
Glicerol															
100								(33)	ChCl						
3F00								(20)	ChCl						
200								(52)	ChCl						
300								(67)	ChCl						
3i00								(60)	ChCl						
400 <sup>a</sup>			74				(80)	(74)	ChCl						
500 <sup>a</sup>			90					(82)	ChCl						
600 <sup>a</sup>			110					100	ChCl						
800 <sup>a</sup>			120					110	ChCl						
Ph00						55	28	26	30	60			26		
G00							35	30	35				30		
101											0				
103i															
3F03F															
202															
303															
3i03i															
404															
505															
606															
808															
Ph0Ph															
111															
100/3F03F								60							

Por el contrario, una vía para visibilizar de una manera clara la formación de mezclas eutécticas es la combinación de dos componentes sólidos, como es el caso de las mezclas de **ChCl** con los **arilmonoéteres Ph00 y G00**. En este caso, la mezcla de **ChCl** (p.f. = 302 °C) con **Ph00** (p.f.exptal = 56,68 °C; p.f.lit = 54-58 °C) da lugar a una fase líquida homogénea para todas las composiciones ensayadas a la  $T_{form}$  (70 °C, Tabla 3.4). Durante el proceso de enfriamiento de las mezclas, se observa la generación de una fase de líquido más sólido, para una temperatura de entorno a 60 °C para los ratios 1:1 y 1:3, y cercana a los 30 °C para los ratios 1:1,5 y 1:2,5. Para una composición **ChCl/Ph00** 1:2 se observa que la mezcla permanece líquida hasta 26 °C, temperatura por debajo de la cual la mezcla líquida solidifica en bloque. El análisis de  $^1\text{H}$  RMN del sólido formado muestra una composición idéntica a la de la mezcla inicial (1:2). En el caso de la mezcla de **ChCl** con el arilmonoéter **G00** (p.f.exptal = 77,52 °C; p.f.lit = 77-81 °C) se observa un comportamiento idéntico, aunque en este caso el cambio de fase se produce a 30 °C. Este comportamiento es el propio de un eutéctico, por lo que se puede asegurar que los compuestos **Ph00** y **G00** forman mezclas eutécticas con **ChCl** cuando se combinan en una proporción 1:2.

Al utilizar como componente HBD los diferentes **diéteres de glicerol**, tanto **simétricos** (**101, 202, 3F03F, 303, 3i03i, 404, 505, 606, 808, Ph0Ph**) como **no simétricos** (**103i**), no se forman mezclas líquidas homogéneas con **ChCl** en ninguno de los casos, independientemente de la proporción o la temperatura  $T_{form}$ . De hecho, incluso a la  $T_{form}$  se tienen diferentes mezclas de líquido y sólido, las cuales continúan solidificando durante el proceso de enfriamiento. Finalmente, si se mezcla un **triéter de glicerol** (**111**) con **ChCl** se observa la misma situación para todas las composiciones, teniendo diferentes sistemas líquido-sólido por disolución parcial de la sal de amonio, que al enfriar a menor temperatura acaban formando una pasta sólida de color blanco.

Una vez estudiadas las mezclas con **ChCl**, se pasó a analizar las mezclas con la sal **N00Cl**. El empleo de **N00Cl** como agente HBA aporta significativas diferencias a las mezclas resultantes, destacando principalmente la estabilización de las mismas, no observándose por ejemplo la precipitación de la sal de amonio en ningún caso. Esta sal presenta un catión de mayor tamaño que la colina, con un resto hidroximetileno que va a afectar a las propiedades físicas y químicas de las mezclas resultantes, especialmente a la viscosidad y conductividad. De forma similar a como se había comenzado el estudio realizado con el cloruro de colina, se prepararon las mezclas entre **N00Cl** y urea y glicerol. Como se puede comprobar en la Tabla 3.5, los resultados del estudio de formación y estabilidad son similares a los descritos para los análogos con **ChCl**, lo que parece indicar que se formarían dos DES análogos para una composición 1:2. Sin embargo, estos nuevos DES parecen ser más viscosos que los de **ChCl**, especialmente en el caso de la urea.

Tabla 3.5. Estudio de formación y estabilidad con la temperatura de las mezclas con la sal N00Cl.

Ratio	Temperatura de formación 70 °C (salvo <sup>a</sup> )					Enfriamiento a t.a. 70 °C → 25 °C					Enfriamiento gradual 25 °C → 0 °C → -36 °C				
	1:3	2:5	1:2	2:3	1:1	1:3	2:5	1:2	2:3	1:1	1:3	2:5	1:2	2:3	1:1
Urea													<25		
Glicerol													< 0		
100														-21	
200														-15	
3F00														< 0	
300														-15	
3i00														0	
400														< 0	
500 <sup>a</sup>			75												
600 <sup>a</sup>			80												
800 <sup>a</sup>			100												
Ph00						30	23	15	>30	>60		20	15		
G00								~40					~40		
101															
202															
3F03F															
303															
3i03i															
404															
505															
606															
808															
Ph0Ph															
111															
100/3F03F													-15		

Al ensayar los **monoéteres alifáticos** con la sal **N00Cl**, en todas las proporciones con contenido en HBD mayor de 1:1 se obtienen mezclas líquidas homogéneas a la temperatura de formación. Estas mezclas se mantienen igualmente estables y homogéneas tras el enfriamiento a temperatura ambiente, si bien se aprecia un significativo aumento en su viscosidad. En los sucesivos pasos de enfriamiento hasta  $-36\text{ °C}$  se mantuvo el carácter fluido de las mezclas. En ninguno de los casos se observó la solidificación de las mismas para ratios iguales o superiores a 1:2, vitrificando parcialmente las mezclas 1:1,5 a temperaturas muy inferiores a  $0\text{ °C}$ . Además, como ya se ha mencionado, no se observa en ningún caso la precipitación de sal de amonio, si bien es cierto que al emplear éteres con cadenas de más de cuatro átomos de carbono, las mezclas requieren mayor  $T_{form}$ , presentando menor rango de temperatura en estado líquido. En cualquier caso, las mezclas **N00Cl-100**, **-200**, **-3F00**, **-300** y **-3i00** son estables, homogéneas y fluidas a temperatura ambiente y en general hasta una temperatura de, al menos,  $-36\text{ °C}$ .

El estudio de la formación de las mezclas de arilmonoéteres (**Ar00**) con **N00Cl** reprodujo las observaciones realizadas para el caso del **ChCl**. A la  $T_{form}$  se forman todas las mezclas con ratios mayores a 1:1, mientras que a temperatura ambiente solo son líquidas para un rango de composición entre 1:2 y 1:2,5. Al continuar enfriando, la composición 1:2,5 da lugar a una mezcla de líquido y sólido, mientras que con la ratio 1:2 se produce la vitrificación en bloque de la mezcla, a una temperatura de  $15\text{ °C}$  para **N00Cl-Ph00** y de unos  $30\text{-}40\text{ °C}$  para **N00Cl-G00**. Estas dos temperaturas van a corresponder al punto de congelación por debajo del cual solo hay una única fase sólida. Este sería de nuevo un ejemplo evidente de cómo la mezcla de dos sólidos puede dar lugar a un disolvente eutéctico a una temperatura cercana a la ambiente (ArDES, Figura 3.4).



**Figura 3.4. DES aromáticos (ArDES) ChCl-Ph00, N00Cl-Ph00, ChCl-G00 y N00Cl-G00 (1:2).**

Sin embargo, y a diferencia de lo hallado para las mezclas con **ChCl**, las combinaciones de **N00Cl** con **diéteres alifáticos** sí dan lugar a mezclas líquidas homogéneas a la  $T_{form}$  en todas las proporciones. Desafortunadamente, ninguna de ellas permanece estable tras el enfriamiento, con la única excepción de la mezcla **N00Cl-3F03F** (1:2), líquida a temperatura ambiente.

En el caso del **arildiéter Ph0Ph**, solo se forman mezclas líquidas en composiciones entre 1:1 y 1:2, aunque solidifican por debajo de la temperatura  $T_{form}$ . En cuanto al uso del **triéter 111**, solo se observa una fase líquida a la  $T_{form}$  en el caso de usar proporciones de éter muy elevadas, por lo que no se formaría una mezcla eutéctica si no una disolución de la sal de amonio en el éter. Finalmente, se propuso la preparación de una **mezcla ternaria**. Para ello se probaron las dos sales de amonio, usando como HBD un monoéter (**100**) y un diéter con alto contenido en flúor (**3F03F**), evaluando así la posibilidad de incluir un diéter en la composición de un DES. Interesantemente, al utilizar una ratio HBA/HBD 1/HBD 2 de 1:1:1 se tienen mezclas líquidas a la  $T_{form}$  con ambas sales, si bien durante el enfriamiento se produce la aparición de sólido en el caso del **ChCl**, pero no con **N00Cl**, disponiendo en este último caso de una mezcla estable por encima de  $-15\text{ °C}$ , y más fluida que el resto de las mezclas con **N00Cl**, debido a la presencia del mencionado diéter.

### 3.2.5.- Estudio de las temperaturas de cristalización y vitrificación

Con el fin de estudiar las transiciones sólido-líquido y hallar en el caso que existiere la localización exacta del punto eutéctico para las mezclas de un sólido con un líquido, se realizaron estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). Los DSC de los éteres de glicerol puros no mostraron procesos de cristalización/fusión, salvo para **3F00** ( $T_{onset} = 3,5\text{ °C}$ ,  $\Delta H_{on} = 0,6\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) y los éteres sólidos **Ph00**, **G00** y **Ph0Ph** ( $57\text{-}81\text{ °C}$ , con entalpías de fusión de  $150\text{-}180\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ). En cambio, sí se detectaron relajaciones entálpicas asociadas a temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ) para la mayoría de los derivados a temperaturas entre  $-75$  y  $-94\text{ °C}$  (Tabla 3.6). Los procesos de vitrificación en lugar de cristalización pueden estar relacionados con las fuertes interacciones que incrementan la viscosidad, lo que justificaría la aplicación de glicerol como crioprotector.<sup>261</sup>

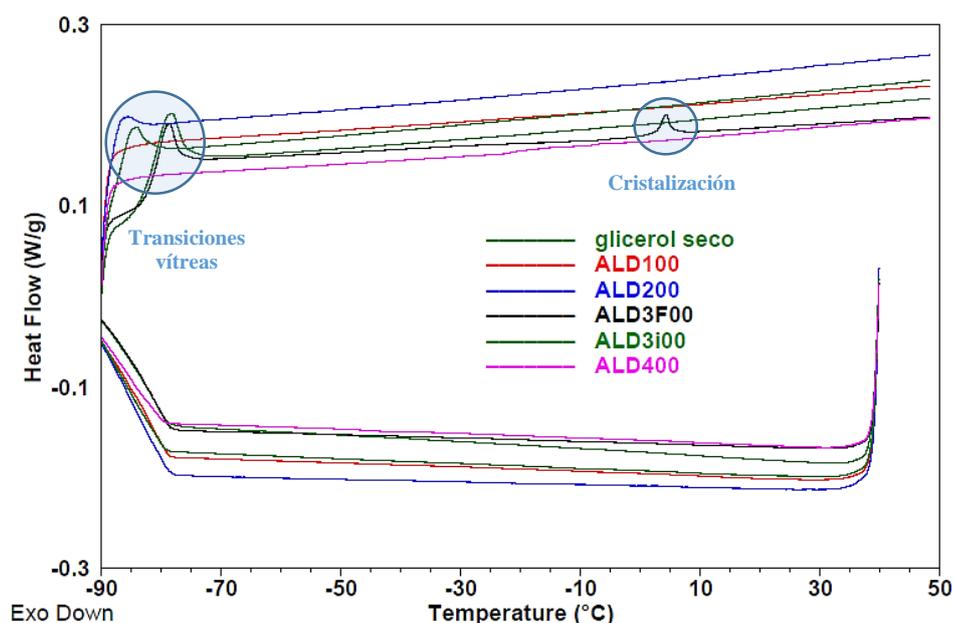


Figura 3.5. DSCs de algunos de los éteres de glicerol utilizados en la preparación de DES y LTTMs.

Por otro lado, las dos sales de amonio utilizadas son sólidos cristalinos que presentan puntos de fusión por encima de 100 °C. En el caso del **ChCl** su temperatura de fusión coincide con la temperatura de descomposición en el termograma TGA-DTA, 302 °C,<sup>246</sup> mientras que el **N00Cl** mostró un amplio intervalo de fusión similar al de otros cristales orgánicos, entre 102 y 160 °C.

En el caso de las mezclas estables, en ningún caso se observó proceso de cristalización, pero sí en varias de ellas transiciones vítreas similares a las observadas para los éteres puros. Estas transiciones vítreas se producen a temperaturas más bajas en las mezclas con **ChCl** que en aquellas con **N00Cl**. En el caso de las mezclas con **Ph00** se observaron, adicionalmente a la congelación, transiciones vítreas entre -40 y -60 °C, relacionadas con la  $T_g$  hallada para **Ph00** a -62 °C.

Finalmente, se analizó si existía una correlación entre la  $T_g$  observada y la composición del eutéctico. Así, en el caso de la mezcla **ChCl-100**, se encontró un valor de  $T_g$  mínimo para la ratio 1:2 (-97,5 °C), mientras que en el de las mezclas con **N00Cl** los DSC no fueron reproducibles debido a la gran imprecisión existente en la determinación de temperaturas de transición tan bajas. Por lo tanto, no se pudo determinar con exactitud la composición del eutéctico en el caso de las mezclas con éteres alifáticos, con la posible excepción de las mezclas formadas con **ChCl**.

**Tabla 3.6. Procesos de fusión y vitrificación detectados mediante calorimetría DSC.**

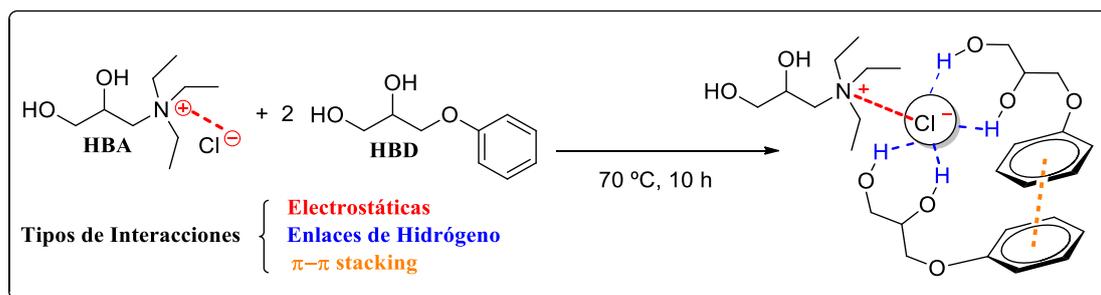
Disolvente	Análisis DSC	Scifinder®	Aspecto a t.a.	Aspecto a -36 °C
<b>Glicerol</b>	--	$T_c = 17,8\text{ °C}$	Líquido viscoso	Líquido muy viscoso
<b>100</b>	$T_g = -93,8\text{ °C}$	$T_g = -92,6\text{ °C}$	Líquido viscoso	Líquido muy viscoso
<b>200</b>	$T_g = -90,1\text{ °C}$	$T_g = -91,3\text{ °C}$	Líquido viscoso	Líquido muy viscoso
<b>3F00</b>	$T_g = -81,4\text{ °C}$	--	Líquido viscoso	Líquido muy viscoso
<b>300</b>	$T_g = -93,3\text{ °C}$	--	Líquido viscoso	Líquido muy viscoso
<b>3i00</b>	$T_g = -83,2\text{ °C}$	--	Líquido viscoso	Líquido muy viscoso
<b>400</b>	$T_g = -94,3\text{ °C}$	--	Líquido viscoso	Líquido muy viscoso
<b>Ph00</b>	$T_{fus} = +56,7\text{ °C}$	$T_{fus} = 54-57\text{ °C}$	Sólido blanco	Sólido blanco
<b>G00</b>	$T_{fus} = +77,5\text{ °C}$	$T_{fus} = 77-81\text{ °C}$	Sólido blanco	Sólido blanco
<b>Me00</b>	$T_{fus} = +67,0\text{ °C}$	$T_{fus} = 66-69\text{ °C}$	Sólido blanco	Sólido blanco
<b>101</b>	$T_g = -112,5\text{ °C}$	--	Líquido fluido	Líquido fluido
<b>Ph0Ph</b>	$T_{fus} = +81,1\text{ °C}$	$T_{fus} = 80-83\text{ °C}$	Sólido blanco	Sólido blanco
<b>ChCl-100</b>	$T_g = -97,5\text{ °C}$	--	Líquido	Líquido
<b>ChCl-Ph00</b>	$T_g = -59,2\text{ °C}$	--	Líquido ( $T_f 26\text{ °C}$ )	Vidrio
<b>N00Cl-100</b>	$T_g = -77,8/95\text{ °C}$	--	Líquido	Líquido
<b>N00Cl-3F00</b>	$T_g = -74,4\text{ °C}$	--	Líquido	Líquido
<b>N00Cl-Ph00</b>	$T_g = -43,8\text{ °C}$	--	Líquido ( $T_f 15\text{ °C}$ )	Vidrio

### 3.2.6.- Consideraciones estructurales en la formación de las mezclas

Para formar un DES estable es necesario el establecimiento de un número suficiente de interacciones de tipo enlace de H, que permitan distorsionar la red cristalina de la sal de amonio, debilitando las interacciones entre anión y catión. Esto permite el “secuestro” del anión cloruro, manteniéndose la interacción electrostática entre el complejo  $\text{HBD}\cdots\text{Cl}^-$  y el catión  $\text{HBA}^+$ .

Atendiendo a los resultados descritos en el apartado 3.2.4, resulta evidente que la formación de mezclas con éteres de glicerol requiere de la presencia de al menos dos grupos hidroxilo, así como de dos moléculas de HBD por molécula de cloruro de amonio. Esto resulta evidente en el caso del **ChCl**, que solo ha sido capaz de formar mezclas líquidas con los monoéteres **R00**. Sin embargo, la sal **N00Cl**, además de con los monoéteres **R00**, ha sido capaz de formar mezclas líquidas con los diéteres **R0R** (a la  $T_{form}$ ). Esto sería explicable teniendo en cuenta el grupo hidroxilo adicional que presenta esta sal con respecto al **ChCl**, que compensaría la carencia de un hidroxilo del diéter, aunque no de forma plena, ya que al enfriar a temperatura ambiente, dichas mezclas dejan de ser líquidas debido a una más débil red de enlaces de H. Siguiendo este razonamiento, la única de estas mezclas que se ha mantenido líquida a t.a., la **N00Cl-3F03F**, debería presentar una red de enlaces de H particularmente fuerte, lo que efectivamente ocurre, gracias al mayor carácter dador HBD de este diéter por la presencia de dos grupos trifluoroetoxi. Este argumento permite explicar la formación de las mezclas ternarias estables **HBA-100/3F03F** por “sustitución” de una molécula de **100** por otra de diéter **3F03F**, pese a perderse un grupo hidroxilo. Además, solo la mezcla ternaria conteniendo **N00Cl** resulta estable a t.a., a diferencia de la de **ChCl**, debido de nuevo al hidroxilo adicional del **N00Cl**. Por supuesto, en ningún caso se han formado mezclas líquidas con el triéter **111**, debido a que carece de grupo hidroxilo alguno.

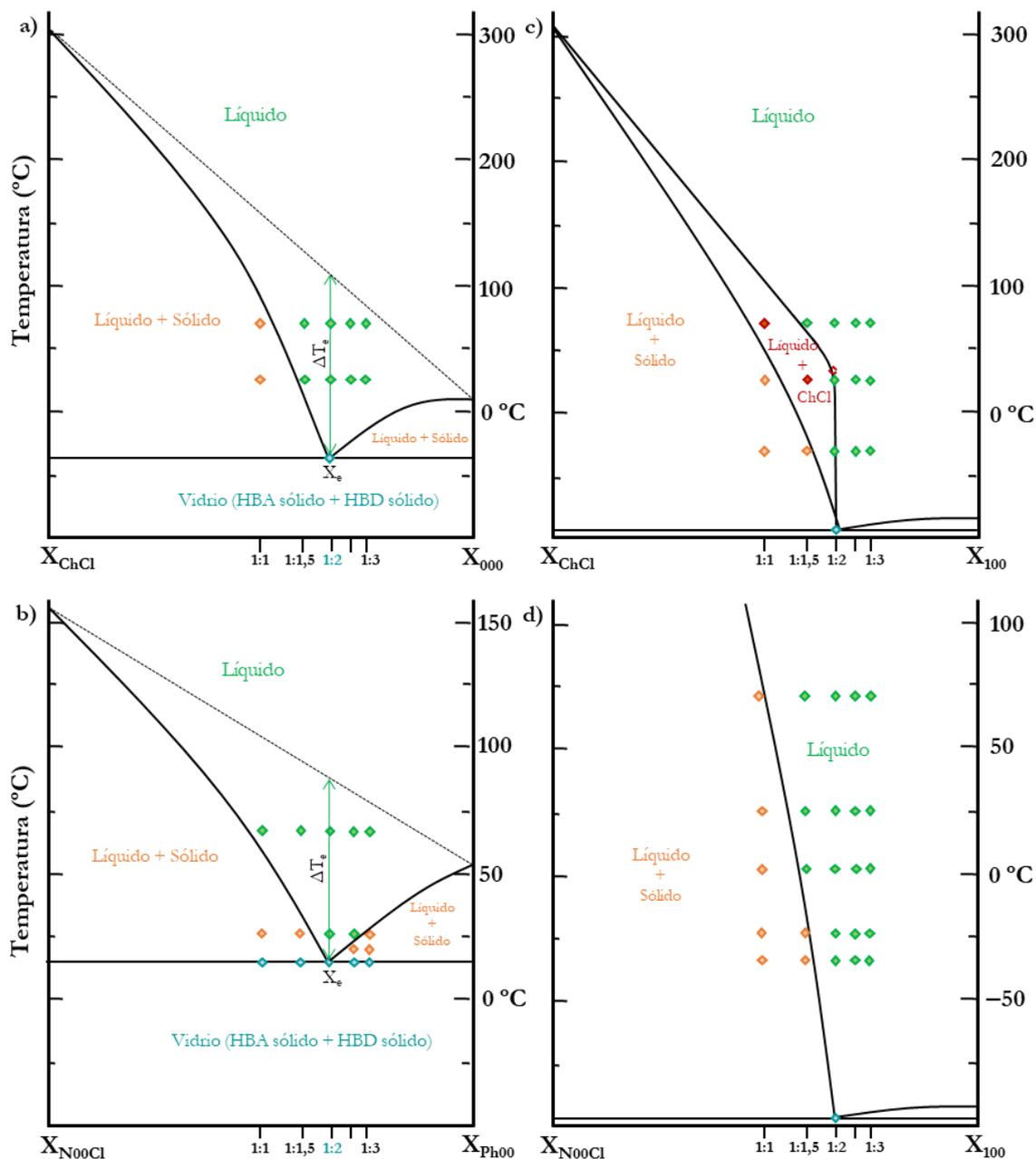
En el caso de los éteres de glicerol aromáticos, la formación del eutéctico estará además favorecida por las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos fenílicos. En este caso, el descenso eutéctico ( $\Delta T_e$ ) determinado según la definición de Smith *et al.*,<sup>69</sup> es de unos 72 °C para el ArDES **N00Cl-Ph00** y de casi 120 °C para el **ChCl-Ph00** (dado el mayor punto de fusión de esta sal).



Esquema 3.3. Mecanismo de formación de los ArDES. Ejemplo **N00Cl-Ph00** (1:2).

El descenso eutéctico observado va a ser proporcional a la fortaleza de las interacciones establecidas en el DES. Así, en el caso de la glicelina (**ChCl-100**), con un  $\Delta T_e$  de casi 150 °C, así como en el **N00Cl-000**, la presencia de los tres grupos hidroxilo del glicerol permite la formación de una fuerte red de enlaces de H que conduce a la formación de una mezcla especialmente estable.

Tras el análisis de los datos experimentales de las mezclas estudiadas y de forma tentativa, se han elaborado diagramas que permiten explicar las fases observadas para cada temperatura para las mezclas **ChCl-000** (Figura 3.6a), **N00Cl-Ph00** (3.6b), **ChCl-100** (3.6c) y **N00Cl-100** (3.6d).



**Figura 3.6. Diagramas de fases propuestos para los cuatro tipos principales de mezclas estudiadas: ChCl-000 (a), N00Cl-Ph00 (b), ChCl-1(R)00 (c) y N00Cl-1(R)00 (d). Los puntos experimentales mostrados  $\blacklozenge$   $\blacklozenge$   $\blacklozenge$   $\blacklozenge$  mantienen el código de colores utilizado en las tablas de resultados 3.4 y 3.5.**

Los dos primeros casos se ajustan al comportamiento habitual de las mezclas eutécticas.<sup>69</sup> En cambio, con los datos disponibles que se han ido mostrando a lo largo del capítulo no es razonable asegurar la formación de eutécticos en todas aquellas mezclas en las que el componente HBD es un líquido, ya que en ninguno de los casos se ha observado la cristalización, pudiendo en cualquier caso ser consideradas desde el punto de vista químico-físico como mezclas de bajo punto de fusión. Recientemente, Francisco *et al.* han descrito la preparación de mezclas estables de **ChCl** con ácido láctico y málico a las que han denominado *Low-Transition-Temperature-Mixtures* (LTTMs), dado que no observan temperaturas de congelación pero sí transiciones vítreas ( $T_g$ ), con las que han determinado la “temperatura y composición del eutéctico”.<sup>76</sup> En el caso de nuestras mezclas estables **HBA-R00(l)**, si se utilizan los valores de  $T_g$  para calcular el *descenso eutéctico* ( $\Delta T_e$ ), se obtienen interesantes valores de unos 70 °C (**N00Cl**) y 150 °C (**ChCl**).

### 3.2.7.- Estudio espectroscópico de la formación de las mezclas

Por otro lado, se han comparado los datos espectroscópicos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectroscopía de Infrarrojos (IR) entre los componentes individuales y sus mezclas para estudiar si la formación de las mezclas produce modificaciones en la estructura.

En el caso de los estudios por RMN, éstos se llevaron a cabo mediante la introducción del disolvente deuterado en un capilar cerrado para no alterar las posibles interacciones entre los componentes de la mezcla. En casi todos los casos se observa un desplazamiento de las señales a campo más bajo, llegando incluso a 0,5 ppm, lo que evidenciaría la formación de enlaces de H.

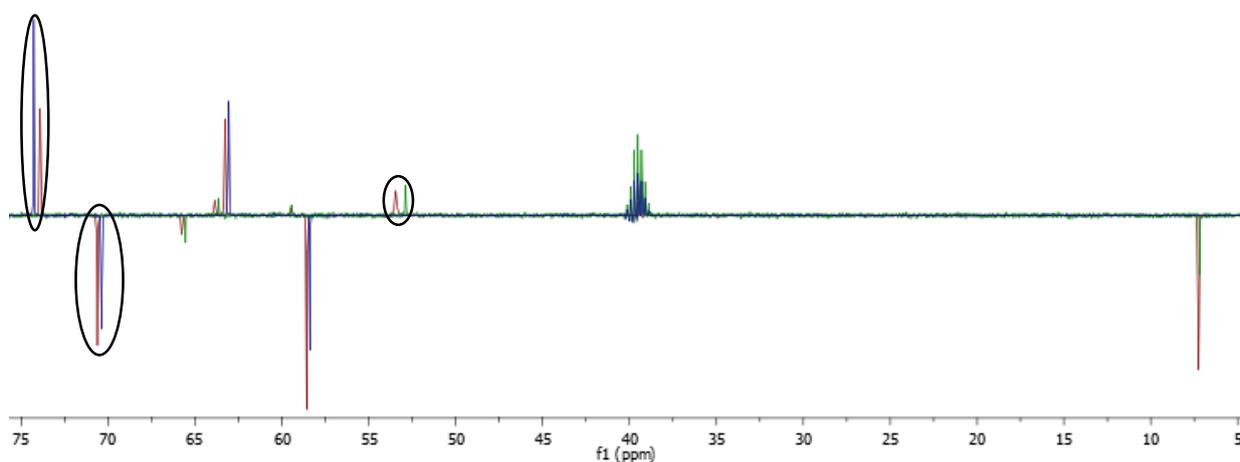


Figura 3.7. Superposición de los espectros  $^{13}\text{C}$  RMN de 100 (azul), N00Cl (verde) y N00Cl-100 (rojo).

En cambio, como se aprecia en la Figura 3.8, al estudiar la formación de las mezclas mediante espectroscopía IR, solamente se observan desplazamientos espectroscópicos para la banda de tensión del grupo OH, cuyo desplazamiento de  $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$  a  $\sim 3200\text{ cm}^{-1}$  evidencia la participación de estos grupos hidroxilo en la formación de nuevos enlaces de Hidrógeno.

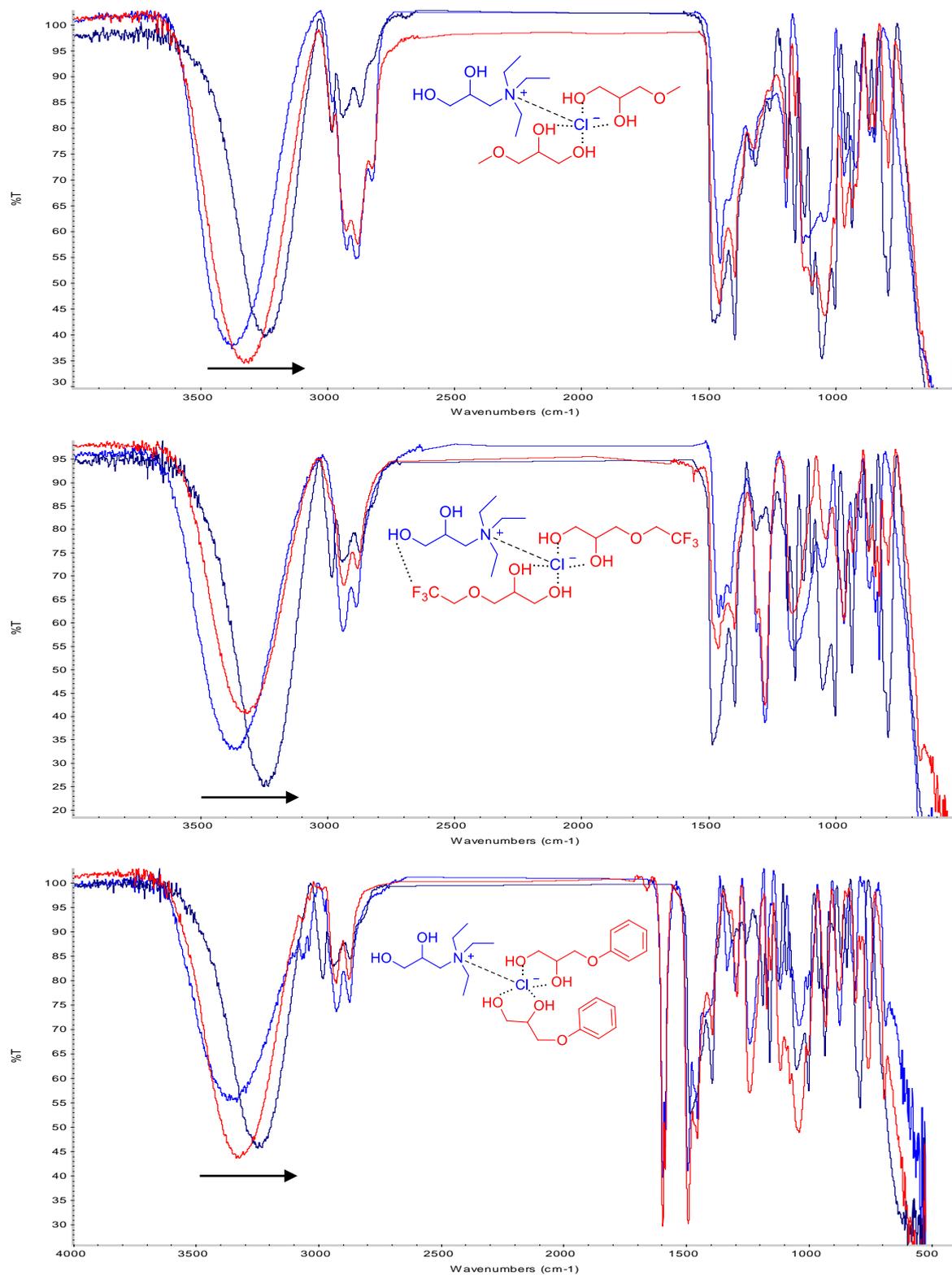


Figura 3.8. Superposición de los espectros IR de R00 (rojo), N00Cl (azul) y N00Cl-R00 (morado).

Este hecho ya había sido descrito por Kroon y col. al comparar los espectros IR de **ChCl**, ácido láctico, el LTTM **ChCl**-láctico y el LI lactato de colina.<sup>76</sup> Así, mientras que en el espectro del LI se producen desplazamientos en las bandas principales, en el del LTTM éstas no se ven modificadas, de igual forma a lo descrito por Hayyan en la formación del DES **ChCl-000**.<sup>78,243</sup>

### 3.2.8.- Escalado de la preparación de las mezclas

Finalmente, las principales mezclas estables han sido preparadas a mayor escala con el fin de disponer de muestra para proseguir con la caracterización de sus propiedades físico-químicas. Todas ellas vienen recogidas en la Tabla 3.7, junto con las cantidades necesarias para su preparación según la composición en función de las masas moleculares de los componentes HBA y HBD. Se incluye la temperatura mínima de trabajo recomendada en función de las características de la mezcla. El sencillo método de preparación de estos disolventes hace que resulte extremadamente fácil y económico realizar su escalado en grandes cantidades, lo que incrementa su interés industrial en sustitución de los LIs, con una síntesis mucho más costosa y compleja.

**Tabla 3.7. Estudio de escalado de la preparación de los disolventes de tipo eutéctico estables.**

HBA	HBD	g/mol	HBA/HBD	m <sub>HBA</sub>	m <sub>HBD</sub>	T <sub>min</sub> (°C)
<b>ChCl</b> (139,62 g/mol)	<b>000</b>	 92,09	<b>1:2</b>	22,7 g	30,0 g	-40
	<b>100</b>	 106,12	<b>1:2</b>	30,2 g	45,9 g	33
	<b>200</b>	 120,15	<b>1:2</b>	18,7 g	32,2 g	52
	<b>300</b>	 134,17	<b>1:2</b>	13,8 g	26,5 g	67
	<b>3i00</b>	 134,17	<b>1:2</b>	16,6 g	35,2 g	60
	<b>400</b>	 148,20	<b>1:2</b>	14,9 g	31,6 g	74
	<b>3F00</b>	 174,12	<b>1:2</b>	22,7 g	56,6 g	20
	<b>Ph00</b>	 168,19	<b>1:2</b>	8,7 g	21,0 g	26
	<b>G00</b>	 198,22	<b>1:2</b>	7,7 g	21,9 g	30
<b>N00Cl</b> (211,73 g/mol)	<b>000</b>	 92,09	<b>1:2</b>	34,5 g	30,0 g	0
	<b>100</b>	 106,12	<b>1:2</b>	115,8 g	116,1 g	-15
	<b>200</b>	 120,15	<b>1:2</b>	20,9 g	23,8 g	-15
	<b>300</b>	 134,17	<b>1:2</b>	20,2 g	25,6 g	-15
	<b>3i00</b>	 134,17	<b>1:2</b>	25,7 g	32,6 g	-15
	<b>400</b>	 148,20	<b>1:2</b>	21,0 g	29,5 g	(40)
	<b>500</b>	 162,23	<b>1:2</b>	2,6 g	4,0 g	(50)
	<b>600</b>	 176,25	<b>1:2</b>	2,4 g	4,0 g	(60)
	<b>800</b>	 204,31	<b>1:2</b>	2,1 g	4,0 g	(80)
	<b>3F00</b>	 174,12	<b>1:2</b>	35,0 g	57,5 g	-15
	<b>Ph00</b>	 168,19	<b>1:2</b>	11,7 g	18,6 g	15
	<b>G00</b>	 198,22	<b>1:2</b>	10,7 g	20,0 g	40
	<b>100/3F03F</b>			<b>1:1:1</b>	10,0 g	5,0+12,1

### 3.3.- Resumen y conclusiones del capítulo

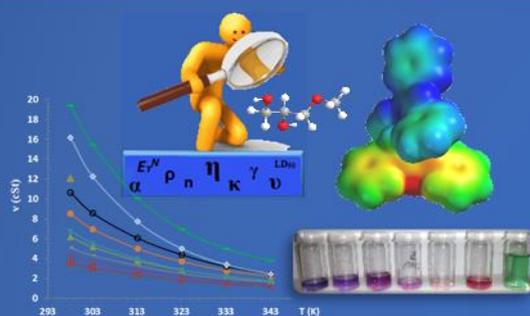
En el presente capítulo, y en cumplimiento con el segundo objetivo de la Tesis, se ha puesto a punto el método para la preparación de **nuevos disolventes** de tipo eutéctico, a partir de los éteres de glicerol sintetizados previamente y dos sales de amonio biobasadas: **ChCl** y **N00Cl**, siendo esta última preparada y utilizada por vez primera para este propósito. Para ello, se ha estudiado la formación, estabilidad y características de hasta **51 mezclas binarias y ternarias** combinando las citadas sales de amonio con glicerol, urea y 23 éteres con distintas características en cuanto a longitud y ramificación de la cadena R y presencia de flúor o anillos aromáticos, a diferentes composiciones HBA/HBD (1:3, 1:2,5, 1:2, 1:1,5 y 1:1) y en un gran rango de temperaturas de trabajo (−36 a +100 °C), analizando los estados de agregación en cada caso.

Las conclusiones extraídas del estudio de formación de las mezclas son las siguientes:

- ✓ Las mezclas de glicerol y urea con **N00Cl**, en proporción 2:1, muestran características análogas a las mezclas ya descritas de ambos con **ChCl**, DES denominados glicelina y relina.
- ✓ Las mezclas formadas por los monoéteres aromáticos **Ph00** y **G00** con las dos sales de amonio muestran un comportamiento claramente eutéctico en la proporción molar 2:1, presentando estos ArDES puntos de congelación cercanos o inferiores a la temperatura ambiente.
- ✓ Tanto los éteres como sus mezclas presentan temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ) en lugar de cristalizaciones, siendo éstas menores para las mezclas con **ChCl** que para las de **N00Cl**.
- ✓ Las mezclas con los monoéteres alifáticos **R00** presentan interesantes características de estabilidad y uso, si bien no se puede concluir la formación del eutéctico, por lo que sería recomendable su denominación como mezclas de baja temperatura de transición (LTTMs).
- ✓ Los diéteres y triéteres no son adecuados para la formación de mezclas estables con las dos sales de amonio usadas, salvo que se incluyan monoéteres en la formación de mezclas ternarias.
- ✓ La estabilidad de las mezclas obtenidas se puede justificar en todos los casos mediante la fortaleza de las interacciones establecidas en el DES, principalmente mediante enlaces de H.
- ✓ Más de 22 nuevas mezclas son estables en un rango de temperatura que las hace útiles para su uso como disolventes escalables y posibles sustitutos de los líquidos iónicos convencionales.

# Capítulo IV

## Propiedades y Clasificación de los Disolventes de Glicerol



*“To measure is to know.”*

*Lord Kelvin*

*“Lo importante en la Ciencia no es tanto obtener nuevos datos,  
si no descubrir nuevas formas de pensar sobre ellos.”*

*William L. Bragg*

# CAPÍTULO IV: PROPIEDADES Y CLASIFICACIÓN DE LOS DISOLVENTES DE GLICEROL

---

## 4.1.- Antecedentes del capítulo

La selección del disolvente que se va a emplear en un proceso químico es de vital importancia para que éste tenga lugar de forma óptima. Así, conocer sus características físicas y químicas, y su dependencia con otros parámetros experimentales como la temperatura o la presión, permitirá elegir el disolvente más adecuado en cada caso. No existe, a priori, un listado de propiedades a analizar, si no que para cada aplicación o disolvente a sustituir se buscarán unas características determinadas a través de un proceso de elección previo. Mientras que para una aplicación disolvente la polaridad, polarizabilidad, volatilidad o hidrofobia son fundamentales, en aplicaciones industriales adquieren también gran relevancia parámetros como la viscosidad, densidad, estabilidad, coeficientes caloríficos o propiedades interfaciales. Además, dado que se persigue el uso de disolventes benignos, es necesario considerar sus características toxicológicas.

Por otro lado, el proceso de caracterización de un nuevo disolvente no termina en el hecho de disponer de los datos experimentales de sus propiedades físico-químicas. Es necesario usar dichos datos para clasificarlo en función de sus semejanzas y diferencias con otros disolventes, realizando modelos que permitan en el futuro la predicción de propiedades. Pese al interés que ha despertado el uso de disolventes alternativos se dispone de poca información sobre sus propiedades. Es el caso de muchos disolventes biobasados derivados de glicerol, y en especial, de los éteres.

### **4.1.1.- Propiedades para la selección y clasificación de los disolventes**

Existen muchas clases de disolventes en función de sus características y de su capacidad de solvatación. Esto da pie a la creación de diferentes clasificaciones de disolventes, que van a ser de gran utilidad en el proceso de elección de un disolvente determinado. Una primera clasificación, en función de su naturaleza, origina la distinción entre disolventes moleculares e iónicos, lo que permite distinguir por ejemplo, los éteres de glicerol de los LIs y DES, pero no permite profundizar en las diferencias particulares entre los distintos tipos de éteres o DES. Se hace necesario por tanto el estudio a nivel microscópico de los mismos, es decir, de sus interacciones intermoleculares. Esto es debido a que la solubilidad en un disolvente viene dada por factores entrópicos, es decir, la mezcla de las moléculas debe ser favorable, pero sobre todo por factores entálpicos estrechamente relacionados con las fuerzas de cohesión disolvente-disolvente y soluto-disolvente.

Las fuerzas intermoleculares son por tanto responsables de las propiedades físico-químicas que se van a manifestar a nivel macroscópico. De ahí que la determinación de las propiedades de un disolvente nos hable de las interacciones que es capaz de establecer con otras moléculas discretas, y por tanto, de su capacidad de solvatación y utilidad. Como se verá a lo largo del capítulo, todas las fuerzas intermoleculares, incluyendo las fuerzas dispersivas de Van der Waals, los enlaces de Hidrógeno, las interacciones catión-anión y las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre anillos aromáticos, van a ser necesarias para el análisis de las propiedades que presente el disolvente.

Existen diversas propiedades que pueden ser incluidas en diferentes categorías y que son de vital importancia en los procesos tanto de clasificación como de elección de un disolvente:

- ※ **Propiedades mecánico-operacionales:** Densidad, masa y volumen molar, velocidad de propagación del sonido, coeficientes calorimétricos, viscosidad cinemática y dinámica, conductividad iónica, tensión superficial, estabilidad térmica y química.
- ※ **Volatilidad/seguridad:** Punto de ebullición, entalpía de vaporización, densidad de energía cohesiva, parámetros de solubilidad (Hildebrand, etc.), presión de vapor, *flash point*.
- ※ **Polaridad/polarizabilidad:** Permitividad dieléctrica, función de Kirkwood, momento dipolar, solvatocromismo, índice de refracción, refracción molar, función dieléctrica.
- ※ **Hidrofobia:** Coeficiente de reparto 1-octanol/agua, higroscopicidad, miscibilidad.
- ※ **Eco- y citotoxicidad:** En diferentes tipos de células, microorganismos o animales.

Una vez se conocen las propiedades mencionadas anteriormente, aparece un segundo tipo de clasificación de disolventes, que se basa en distinciones extraídas del análisis de las mismas, como por ejemplo disolventes próticos y apróticos en función de su acidez-basicidad, volátiles/no volátiles, fluidos/viscosos, hidrófobos/hidrófilos, polares/poco polares/apolares, etc. Es necesario ser muy cuidadoso con las propiedades que se van a tomar para la descripción de un disolvente, ya que todas ellas no siempre tienen la misma importancia en moléculas de distintas características. Si se analizan las propiedades por separado, la visión que ofrece cada una de ellas puede ser completamente sesgada. Por ejemplo, una molécula puede presentar cierta polaridad, mostrando una permitividad dieléctrica moderada, pero ser simétrica por lo que se anula el momento dipolar, o ser muy polarizable o tener mayor o menor tendencia a formar enlaces de Hidrógeno. Todos estos factores en su conjunto contribuyen a determinar la polaridad que presenta el disolvente.

Por todo ello, y teniendo en cuenta también la importancia del soluto que se desea disolver, han ido surgiendo parámetros empíricos que se determinan de forma específica para caracterizar a un disolvente en función de su relación de solvatación con un soluto determinado.<sup>262</sup>

Estos parámetros empíricos pueden obtenerse a partir de medidas en el equilibrio químico, como por ejemplo el coeficiente de reparto 1-octanol/agua ( $\Delta\log P$ ) o el *Donor Number* (DN), determinado gracias a la formación de un complejo del disolvente con  $SbCl_5$ ; a partir de cinéticas de reacción, generalmente en hidrólisis, como la de  $^1BuCl$  (parámetro Y de Winstein); o a partir de datos espectroscópicos. Los parámetros espectroscópicos han sido los de uso más extendido gracias a su sencilla determinación estandarizada. Entre ellos destacan los parámetros solvato-crómicos de polaridad, como el de Reichardt ( $E_T^N$ ) o los Kamlet-Taft ( $\pi^*$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ), que miden el desplazamiento en una banda de absorción de un pigmento ocasionado por la presencia del disolvente; así como el parámetro de acidez de Lewis (AN), mediante  $^{31}P$  RMN; el de basicidad de Lewis (B), obtenido a través del espectro IR del metanol; o los parámetros ácido/base (SA, SB) y de polaridad (SPP) de Catalán, que se determinan mediante espectroscopía de fluorescencia.<sup>41</sup>

Los parámetros mencionados no dejan de ser simplificaciones acerca de diferentes aspectos de la polaridad del disolvente, pero no así su correlación mediante ecuaciones multiparamétricas basadas en sumatorios de diferentes parámetros químico-físicos.<sup>262</sup> Estas expresiones son la base de complejos modelos, como los de Koppel-Palm (ecuación 4.1), Kamlet-Taft-Abraham (ecuación 4.2) o Catalán (ecuación 4.3), que resultan de gran utilidad para describir a los disolventes.<sup>263</sup>

$$A = A_0 + y \cdot \text{Solvatación} + p \cdot \text{Polarizabilidad} + e \cdot \text{Acidez} + b \cdot \text{Basicidad} \quad \text{Ecuación 4.1}$$

$$A = A_0 + \frac{A' \cdot \delta_H \cdot V_{m,sol}}{100} + B \cdot \pi_{dis}^* \cdot \pi_{sol}^* + C \cdot \alpha_{dis} \cdot \beta_{sol} + D \cdot \alpha_{sol} \cdot \beta_{dis} \quad \text{Ecuación 4.2}$$

$$A = A_0 + a \cdot SPP + b \cdot SA + c \cdot SB \quad \text{Ecuación 4.3}$$

Finalmente, a partir de los modelos anteriores han ido surgiendo progresivamente diferentes clasificaciones de disolventes que tienen en cuenta numerosos parámetros físico-químicos. Las tres clasificaciones multiparamétricas más completas han sido las de Cramer, Carlson y Chastrette. La primera de ellas tiene en cuenta los coeficientes de actividad y de reparto, la refracción, el volumen molar, y el punto de ebullición y entalpía de vaporización, entre otros.<sup>264</sup> Posteriormente apareció la clasificación de Carlson,<sup>265</sup> que utiliza los datos de densidad, puntos de fusión y de ebullición, permitividad dieléctrica, momento dipolar, índice de refracción y  $E_T(30)$ . Sin embargo, la más completa y utilizada es la clasificación de Chastrette,<sup>266</sup> que permitió ordenar más de ochenta disolventes orgánicos basándose en el uso de la función de Kirkwood, la refracción molar, el momento dipolar, el parámetro de solubilidad de Hildebrand, el índice de refracción, el punto de ebullición, así como las energías HOMO y LUMO del disolvente.

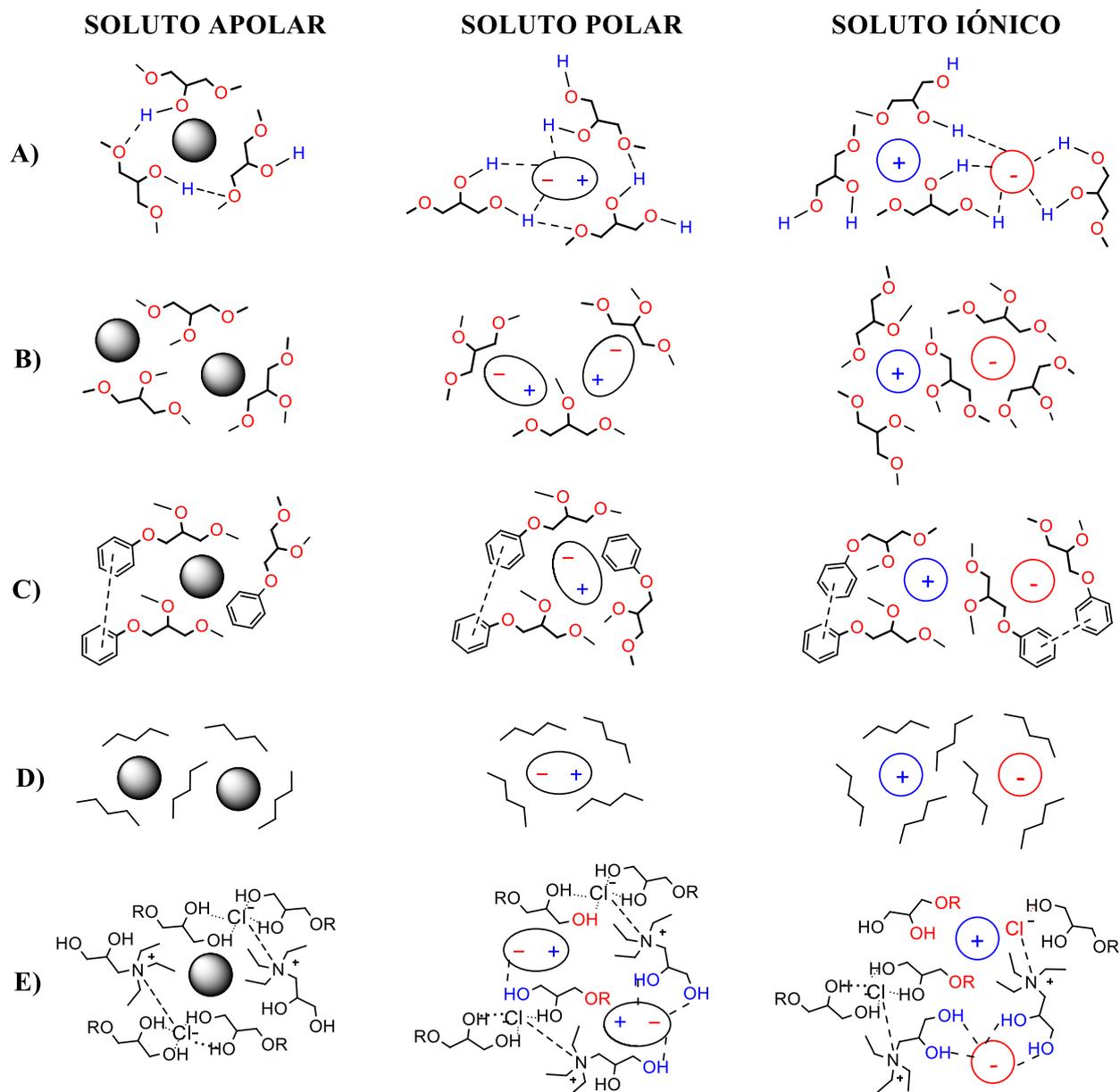
La clasificación de Chastrette mejorada se compone de los siguientes tipos de disolventes:

- ※ **Dador de Hidrógeno Fuertemente Asociado (HBSA)**, *e.g.* agua, etilenglicol, DMF
- ※ **Dador de Hidrógeno (HB)**, *e.g.* alcoholes, éteres-alcoholes
- ※ **Altamente Polar Aprótico Polarizable (AHDP)**, *e.g.* derivados de azufre y fósforo
- ※ **Altamente Polar Aprótico (AHD)**, *e.g.* nitrilos, nitros y carbonatos de alquilo, DMSO
- ※ **Polar Aprótico (AD)**, *e.g.* cetonas, alquil amidas y ciertos diéteres, ésteres y nitrilos (ACN)
- ※ **Poco Polar Aprótico (ASD)**, *e.g.* éteres, ésteres de cadena larga, halogenados y fluorosos
- ※ **Dador de Pares de Electrones (EPD)**, *e.g.* derivados de nitrógeno, dioxano
- ※ **Aromático Polar (ARP)**, *e.g.* clorobenceno, anisol, benzoato de etilo
- ※ **Aromático Apolar (ARA)**, *e.g.* hidrocarburos aromáticos
- ※ **No Polar (NP)**, *e.g.* hidrocarburos alifáticos

Esta clasificación de disolventes está eminentemente basada en polaridad/polarizabilidad, algo fundamental, dado que la solvatación de un soluto depende en gran medida de ambos factores. La capacidad de solvatación, expresión de las interacciones intermoleculares que se establecen entre el disolvente y el soluto (Figura 4.1), determina la solubilidad del soluto en el disolvente, pero también la reactividad que van a presentar los reactivos que se encuentran disueltos en él. Sin embargo, que dos disolventes pertenezcan a una misma clase no implica que se comporten de igual forma, pudiendo presentar características todavía dispares como por ejemplo, el agua y el etilenglicol (siendo ambos HBSA). Por otro lado, los nuevos disolventes que están siendo desarrollados no siempre encajan en las clasificaciones centradas en los disolventes orgánicos. Es por ello que cabría añadir nuevas tipologías para algunos disolventes neotéricos, tales como,

- ※ **Disolventes iónicos (IS)**, *e.g.* Líquidos iónicos, DES, LMMs, LTTMs
- ※ **Fluidos supercríticos (SCFs)**, etc.

Una vez se dispone de una completa y ordenada librería de disolventes, el último paso es cómo realizar óptimamente el proceso de selección o de sustitución de un disolvente por otro. Durante el siglo XX se ha seguido el principio “*similia similibus solvuntur*”, pero es necesario analizar qué grado de similaridad se requiere para cada aplicación. Como se ha visto, solamente la información que proporciona una propiedad o parámetro no es suficiente para elegir un disolvente. Además, es preciso tener en cuenta las características de toxicidad, seguridad e impacto ambiental, responsables de la necesidad de sustitución de muchos disolventes utilizados anteriormente. Como se mostró en el capítulo I, las guías de selección pueden ser una útil herramienta para ello.<sup>34,35,37</sup>



**Figura 4.1. Solvatación de diferentes clases de solutos en cinco disolventes-tipo: A) Polar Prótico (HBSA, HB); B) Polar Aprótico (AHD, AD, ASD); C) Aromático (ARP, ARA); D) No Polar (NP); E) Iónico.**

En resumen, durante un proceso de sustitución o selección de un disolvente para un uso determinado, es necesario considerar numerosos factores como su capacidad de solvatación (polaridad/polarizabilidad/hidrofobia), sus propiedades mecánicas (densidad, viscosidad, estabilidad), interfaciales (tensión superficial), su capacidad calorífica, su coste comercial, la recuperabilidad de los productos y/o catalizadores del medio de reacción, sus propiedades de cambio de fase y volatilidad, su toxicidad, su seguridad (inflamabilidad, límites de explosión) y su persistencia e impacto ambiental (efecto invernadero, etc.). En este complejo panorama, la representación de mapas multidimensionales de propiedades será una útil herramienta para ayudarnos a identificar qué disolventes serán capaces de sustituir a otros problemáticos.

#### 4.1.2.- Características disolventes del glicerol,<sup>88,93</sup> y de sus DES.<sup>128,244</sup>

Todos los disolventes presentados en esta Tesis son derivados de glicerol. El glicerol es un disolvente polar prótico (HBSA) que posee tres hidroxilos capaces de crear una extraordinaria red de enlaces de Hidrógeno, tanto intra- como intermoleculares. Esto es facilitado por la gran flexibilidad que presenta la molécula, lo que le permite adoptar hasta 126 conformaciones diferentes.<sup>90</sup> El glicerol tiene un peso molecular de  $92,09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  y presenta una elevada densidad ( $1,261 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , t.a.), refractividad (1,47) y tensión superficial ( $63,4 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ ), una velocidad de propagación del sonido de  $1964 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$  y una gran polaridad, lo que se manifiesta en una muy alta constante dieléctrica (46) y momento dipolar (2,56 D). La alta polaridad e hidrofilia del glicerol es lo que le permite disolver sales, ácidos, bases, metales y enzimas, siendo completamente miscible con agua y alcoholes de cadena corta, pero poco miscible con los disolventes orgánicos comunes, lo que permite la fácil extracción de productos orgánicos. Además, es un disolvente de origen renovable que es considerado no volátil (p.eb.  $290 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $P_{\text{vap}}$  inferior a  $1 \text{ mmHg}$ ), no inflamable (FP  $160 \text{ }^\circ\text{C}$ ), estable térmicamente, biodegradable y no tóxico ( $\text{LD}_{50} [\text{rata, oral}] = 12600 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Sin embargo, su uso como disolvente presenta inconvenientes como son la baja inercia química, la alta capacidad coordinante y la enorme viscosidad ( $1200 \text{ cP}$ , t.a.), lo que dificulta sobremanera los procesos de transferencia de materia y por tanto su empleo a gran escala.

En la literatura se ha propuesto la “formación de disolventes eutécticos con glicerol para mejorar sus características de uso”, ya que así “se disminuye su viscosidad y punto de fusión”.<sup>44,128</sup> Los escasos datos disponibles en la literatura muestran que las propiedades de estos DES que incluyen el uso de glicerol varían ampliamente en función del componente HBA utilizado, mostrando densidades de  $1,10\text{--}1,25 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$  (t.a.), una conductividad menor de  $1 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-1}$ , una tensión superficial de  $50\text{--}59 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$  y viscosidades que oscilan entre  $256$  y  $3000 \text{ cP}$ .<sup>69,128,244,250</sup>

#### 4.1.3.- Características disolventes de los éteres de glicerol

Aunque los éteres de glicerol son conocidos desde mediados del siglo XIX, su empleo como disolventes no ha sido planteado en la práctica hasta hace menos de una década. Los gliceril éteres pueden ser a priori clasificados en dos grupos principales atendiendo a sus características. Por un lado, los monoalcoxipropanodiolos (monoéteres de glicerol) y los dialcoxipropanoles (diéteres de glicerol) pueden ser considerados como *disolventes polares próticos* de tipo *dadores de Hidrógeno* (HB). Por otro lado, los trialcoxipropanos o triéteres de glicerol serían *disolventes polares apróticos*, distinguiendo entre *polares* (AD) y *poco polares* (ASD) en función de los sustituyentes que presenten los grupos éter de su estructura (e.g. 2,2,2-trifluoroetilo vs n-octilo).

Hasta fechas recientes se disponía de escasas series de valores de propiedades de éteres de glicerol, de ningún modo sistematizadas, y prácticamente solo a temperatura ambiente. Además, existen muy pocos valores disponibles de propiedades físico-químicas de monoéteres de glicerol, siendo la mayoría de diéteres y triéteres. Hay que señalar que una gran parte de los datos recogidos en la literatura se deben al trabajo realizado por H. García durante su Tesis Doctoral (2011).<sup>207</sup> Anteriormente, apenas existían publicaciones en las que se hubiese determinado alguna propiedad, mayoritariamente en revistas descatalogadas de la antigua Unión Soviética, o en revistas de temática orgánica o médica entre los años 40 y 80.<sup>220,267,268</sup> La Tabla 4.1, elaborada tras la búsqueda en Scifinder® de varias propiedades físico-químicas para una selección de diéteres de glicerol preparados durante la presente Tesis, es un claro ejemplo. En ella se muestra el número de referencias en las que aparecen valores de propiedades para cada diéter. En todos los trabajos a los que se hace mención en la tabla, los valores fueron determinados solamente a 293,15 o 298,15 K.

**Tabla 4.1. Número de publicaciones conteniendo datos de propiedades de diéteres de glicerol.**

	Densidad	Polaridad	Refractividad	Viscosidad	Tensión	P.eb.
<b>101</b>	6	1	7			10
<b>202</b>	4		5			6
<b>303</b>	2		2			3
<b>3i03i</b>	1	1	5			4
<b>404</b>	3	1	4	1		5
<b>505</b>						1
<b>606</b>	1		1			1
<b>6<sub>2</sub>06<sub>2</sub></b>						
<b>808</b>						
<b>3F03F</b>	2	1	2	1		3

En cualquier caso, de los trabajos publicados se deduce que los éteres de glicerol poseen a priori muchas de las características para ser considerados disolventes sostenibles.<sup>93</sup> En concreto, parecen poseer elevados puntos de ebullición,<sup>207</sup> en contraste con los disolventes convencionales, lo que contribuiría a minimizar notablemente la inflamabilidad, la toxicidad por inhalación o exposición a largo plazo y la diseminación en el medio ambiente. Por otro lado, parecen ofrecer amplios rangos de valores de propiedades físico-químicas, como polaridad, hidrofobia o densidad,<sup>207</sup> dependiendo de la naturaleza de sus sustituyentes, lo que los puede convertir en buenos candidatos para la sustitución de disolventes convencionales. Además, sus propiedades surfactantes e hidrotrópicas están comenzando a ser muy estudiadas.<sup>121,168</sup> Finalmente, los éteres de glicerol parecen presentar una baja ecotoxicidad aguda en ratones y otros bioindicadores.<sup>269–272</sup>

## 4.2.- Resultados y Discusión

Tras la optimización de la preparación de los compuestos, y continuando con los objetivos planteados para la Tesis doctoral, se han medido una serie de propiedades fisicoquímicas de interés para el empleo como disolventes de los éteres de glicerol sintetizados, así como de sus mezclas con las dos sales de amonio escogidas, **ChCl** y **N00Cl**, en proporción 2:1. A lo largo del presente capítulo se van a analizar las diferentes propiedades determinadas. En general, estos compuestos presentan amplios rangos de propiedades cuyos valores varían de forma interesante mediante la modificación de los sustituyentes del grupo éter. Esta dependencia estructura–propiedades será analizada en cada caso mostrando tendencias útiles para la búsqueda de disolventes de sustitución.

En las figuras donde se muestran los valores de las distintas propiedades, se representan en primer lugar los rangos de los mismos para cada familia de derivados, junto con la comparación con los valores de otros disolventes, sean convencionales o neotéricos. Por otro lado, estas propiedades se han medido en intervalos de temperaturas lo más amplios posibles en cada caso, frecuentemente entre 293,15 y 343,15 K. Así, las figuras recogen la variación de los valores de la propiedad correspondiente con la temperatura, organizadas en seis grupos de compuestos: monoéteres **R00**, **ChCl-R00**, **N00Cl-R00**, diéteres simétricos **R0R**, diéteres no simétricos **R0R'** y triéteres de glicerol **RRR**. Para ello se mantiene el código de colores por sustituyentes utilizado durante toda la tesis, *e.g.* el **azul** para el grupo metilo, que en las diferentes familias representará a los disolventes **100**, **ChCl-100**, **N00Cl-100**, **101**, **102** y **111** (la leyenda completa se puede encontrar al pie de cada figura). Además, la medida de una propiedad a distintas temperaturas ha permitido realizar el ajuste paramétrico de su variación con la temperatura, lo que es útil para extrapolar los valores de la propiedad para su estimación a una temperatura de trabajo determinada.

Todos los datos físico-químicos determinados durante la presente Tesis, ordenados por disolventes, junto con la caracterización espectroscópica completa de los mismos, pueden consultarse en las fichas de la sección “Descripción completa de los Disolventes de Glicerol”.

### 4.2.1.- Densidad

La densidad de un líquido ( $\rho$ ) es una propiedad de enorme importancia en la mayoría de los procesos químicos e ingenieriles. Además, es necesario conocer su valor para la determinación de muchos otros parámetros útiles como el volumen molar, el momento dipolar o la viscosidad dinámica. Como se aprecia en la Figura 4.2, el conjunto de todos los disolventes de glicerol preparados permite cubrir un rango de valores de densidad muy amplio, entre 0,85 y 1,56 g·cm<sup>-3</sup> (a t.a.), lo que garantiza disponer de una gran variedad de densidades en función del disolvente.

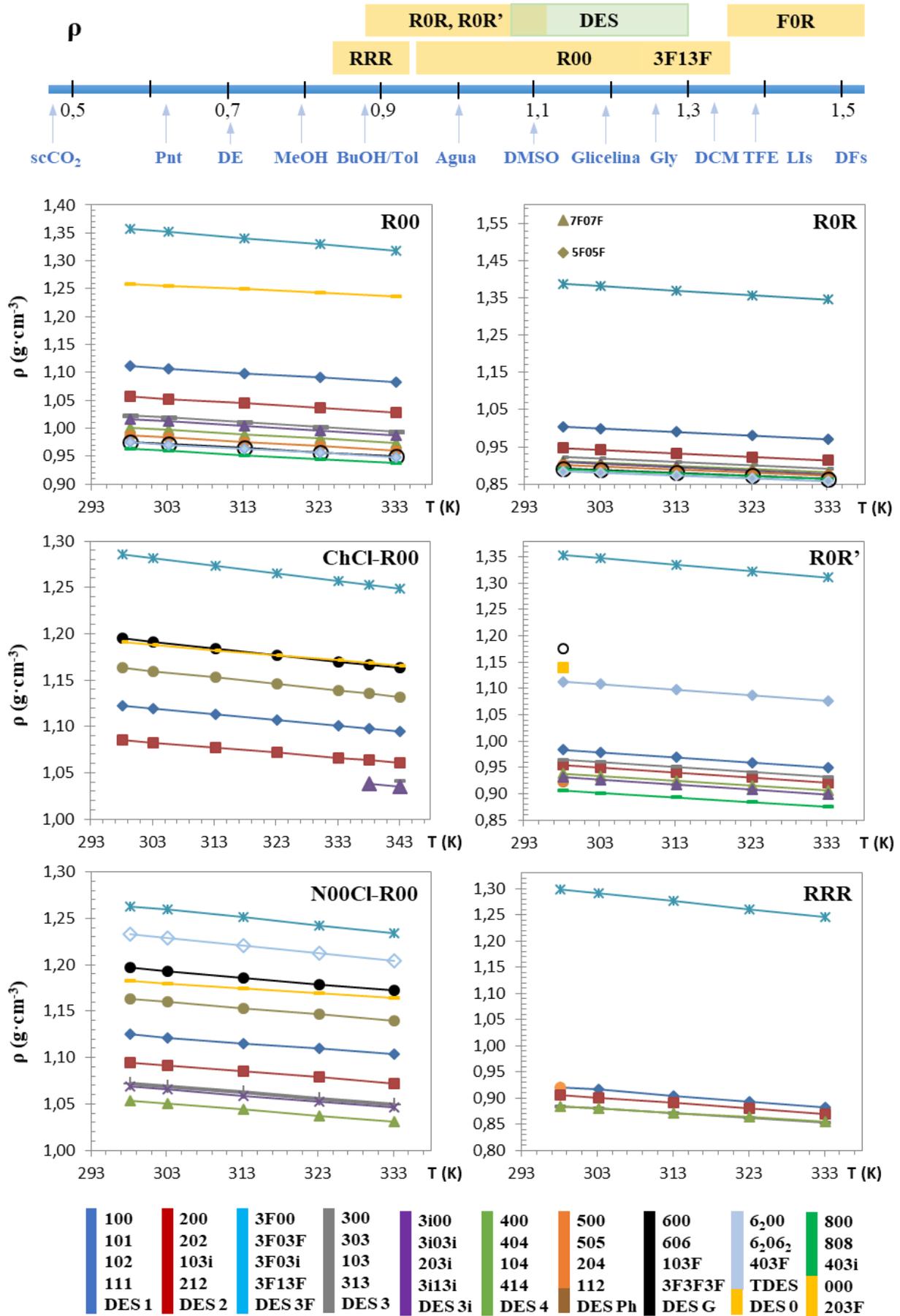


Figura 4.2. Rangos de valores y variación de la densidad ( $\rho$ ) con la Temperatura.

Así, los monoéteres **R00** cubren el rango de densidad 0,95–1,36 g·cm<sup>-3</sup>. Al aumentar el grado de sustitución del glicerol, es decir, al pasar de los monoéteres a los diéteres (**R0R**, **R0R'**), y de éstos a los triéteres (**RRR**), la densidad va progresivamente disminuyendo, como se observa al comparar los éteres **100** (1,111 g·cm<sup>-3</sup>), **101** (1,004 g·cm<sup>-3</sup>) y **111** (0,921 g·cm<sup>-3</sup> t.a.). La mayoría de los disolventes orgánicos convencionales y biobasados (*e.g.* ésteres de ácidos grasos) presentan valores de densidad inferiores a 1 g·cm<sup>-3</sup>,<sup>273–275</sup> por lo que solamente los más densos de entre ellos, como los alcoholes de cadena larga y dioles, el DMSO o el agua, van a coincidir en densidad con los éteres de glicerol. La excepción está en los disolventes halogenados, ya sean clorados (DCM, 1,394 g·cm<sup>-3</sup>) o fluorados (TFE, 1,382 g·cm<sup>-3</sup>),<sup>273</sup> con densidades similares a los éteres más densos. Entre las distintas familias de éteres de glicerol cabe distinguir los derivados fluorados, **F00** (**3F00**), **F0R** (**3F03F**, **103F**, **203F**, **403F**, **3F03i**) y **FRF** (**3F13F**, **3F3F3F**), por su notable mayor densidad con respecto a sus análogos sin flúor. Esto es debido a la alta masa atómica de los átomos de flúor con respecto a los de hidrógeno. Todos ellos están en el rango 1,30–1,56 g·cm<sup>-3</sup>, en el que se mueven disolventes fluorosos como el perfluorooctano y los éteres perfluorados.<sup>55,276</sup>

Por otro lado, las densidades de las mezclas con las dos sales de amonio son apenas superiores a las de los monoéteres puros, con la excepción del derivado **3F00** (1,358 g·cm<sup>-3</sup>), cuyas mezclas presentan menor densidad (1,26–1,28 g·cm<sup>-3</sup>). Este efecto también ocurre en el DES ternario **N00Cl-100/3F03F** (1,233 g·cm<sup>-3</sup>) frente al diéter **3F03F** (1,388 g·cm<sup>-3</sup>). Curiosamente, la naturaleza de la sal no parece influir significativamente en la densidad que presenta la mezcla. El rango de densidades cubierto por los DES preparados en este trabajo, 1,05–1,30 g·cm<sup>-3</sup>, se encuentra a caballo entre los de los disolventes convencionales (0,75–1,10 g·cm<sup>-3</sup>), el glicerol puro (1,261 g·cm<sup>-3</sup>),<sup>207</sup> y los disolventes iónicos, incluyendo la mayoría de LIs (1,10–1,45 g·cm<sup>-3</sup>),<sup>277,278</sup> DES basados en cloruro de colina (1,25 g·cm<sup>-3</sup> para relina, 1,09 g·cm<sup>-3</sup> para ChCl-PhOH),<sup>69,247,279</sup> NaDES basados en azúcares (1,23–1,45 g·cm<sup>-3</sup>),<sup>77,78,280</sup> y DES de tipo IV (1,30–1,65 g·cm<sup>-3</sup>).<sup>71</sup>

Observando la Figura 4.2, se pueden apreciar las tendencias generales en los valores de la densidad con los sustituyentes R del éter y la temperatura. Al incrementar la longitud de la cadena R, la densidad disminuye progresivamente en todos los casos. Esto se debe a que sustituyentes más largos van a incrementar el volumen ocupado por la molécula con respecto a su peso, ya que una magnitud crece cúbicamente y la otra linealmente. La posición del sustituyente también parece influir en la densidad, como se ve al comparar los valores de los monoéteres **100** (1,1109 g·cm<sup>-3</sup>) y **010** (1,1244 g·cm<sup>-3</sup>).<sup>275</sup> La ramificación de R provoca una ligera disminución en el valor de la densidad en todas las familias (véase sustituyente **3i** con respecto a **3**) al aumentar el volumen molar. Finalmente, tanto la presencia de flúor como la de anillos aromáticos aumentan la densidad.

Como es habitual, la densidad de todos los disolventes descritos disminuye con la temperatura, debido a la expansión térmica que incrementa el volumen ocupado por las moléculas. Este efecto es más acusado al aumentar la sustitución y especialmente en los disolventes fluorados. Los datos de densidad mostrados se han ajustado de forma perfectamente lineal con la temperatura:

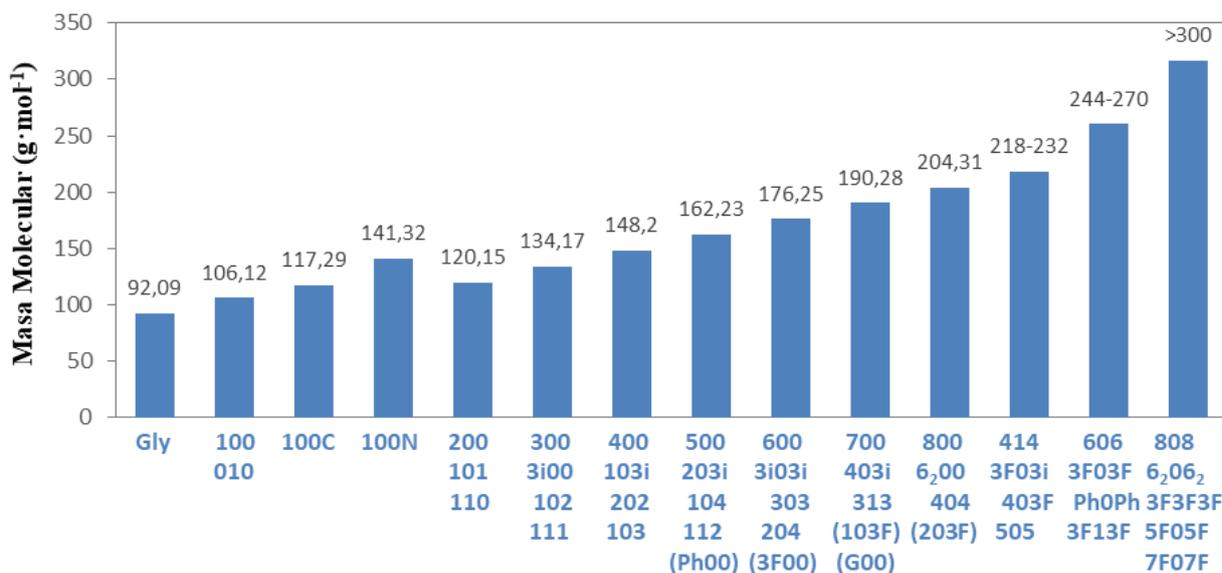
$$\rho = a \cdot T + b$$

**Ecuación 4.4**

donde  $\rho$  es la densidad en  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ,  $T$  la temperatura en Kelvin, y  $a$  y  $b$  son constantes paramétricas características de cada éter con valores de  $-5\cdot 10^{-4}$  a  $-1,5\cdot 10^{-3}$   $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}\cdot\text{K}^{-1}$  y de 1,1 a  $1,76$   $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ . En el caso de los DES estas constantes están relacionadas con la composición.<sup>244</sup> La excelente calidad de los ajustes viene avalada por valores de  $r^2$  superiores a 0,9995, así como por la escasa desviación entre el modelo experimental y el estimado ( $\rho = 8,08\cdot 10^{-4}\cdot T + 1,351813$  vs  $\rho = 8,08\cdot 10^{-4}\cdot T + 1,351835$  para **100**). Estos modelos de ajuste presentan gran utilidad, pudiendo ser utilizados para la estimación de la densidad de cualquier disolvente a diferentes valores de temperatura de trabajo. Todas las constantes de ajuste densidad-temperatura pueden consultarse en el apéndice A1.

#### 4.2.2.- Masa Molecular

Como es lógico, al ser derivados de la molécula de glicerol, todos los éteres de glicerol son moléculas más pesadas que él ( $92,09$   $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Esto implica que los disolventes de glicerol van a ser más pesados que los disolventes convencionales, salvo los halogenados y aromáticos, pero más ligeros que muchos disolventes neotéricos (LIs, DFs).<sup>275</sup> En la Figura 4.3 se observa la distribución de masas moleculares de los diferentes éteres en función de su sustitución, en un amplio rango comprendido entre los  $106,12$   $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  del **100** y los más de  $300$   $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  de los diéteres de larga cadena. Los éteres altamente fluorados también poseen elevadas masas moleculares (200-350).



**Figura 4.3.** Distribución de masas moleculares del glicerol, los éteres de glicerol y los HBA-100 (1:2).

La masa molecular relativa de los DES va a depender de la masa de sus componentes y especialmente de la ratio molar, expresada a través de las fracciones molares  $\chi$  (Ecuación 4.5). Dado que el **N00Cl** presenta mayor masa que el **ChCl** (211,73 vs 139,62 g·mol<sup>-1</sup>), los **N00Cl-HBD** van a ser más pesados, con las consecuencias que se verán a continuación en su volumen.

$$M_{DES} = M_{HBA} \cdot \chi_{HBA} + M_{HBD} \cdot \chi_{HBD} \quad \text{Ecuación 4.5}$$

#### 4.2.3.- Volumen Molar

El volumen molar de un líquido ( $V_m$ ) se define como el volumen ocupado por 1 mol de dicha sustancia a una temperatura determinada. Por lo tanto se trata de una propiedad inversamente proporcional a la densidad del líquido, lo que se muestra en la ecuación semiempírica utilizada para su cálculo (Eq. 4.6). Esta magnitud se correlaciona directamente con el volumen libre de la molécula, el cual tiene gran influencia en propiedades como la viscosidad o la conductividad.

$$V_m = \frac{M \text{ (g/mol)}}{\rho \text{ (g/cm}^3\text{)}} \quad \text{Ecuación 4.6}$$

Los disolventes preparados presentan valores de volumen molar a partir de 90 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>, aumentando con el grado de sustitución del glicerol (73,2 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>). Así pues, los monoéteres de glicerol cubren el rango 95–210, los diéteres 120–360 y los triéteres 150–250 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup> (a t.a.). Son escasos los disolventes que presentan valores de  $V_m$  superiores a 95 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>, mencionando el tolueno o bien los hidrocarburos, éteres y alcoholes de cadena larga.<sup>273</sup> Por otro lado, en el caso de esta propiedad, existe una notable diferencia entre los valores de volumen molar para las mezclas de éteres de glicerol con **ChCl** (90–130 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>) y con **N00Cl** (110–160 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>), debido a la mayor masa molecular de la sal de amonio derivada de glicerol. Esto va a tener importantes implicaciones en las propiedades que conllevan el flujo de moléculas a través del seno del líquido, haciendo que unas mezclas sean más viscosas o conductoras que otras. Los rangos citados para estas mezclas no incluyen aquellas formadas con los ariléteres **Ph00** y **G00**, a las que en adelante denominaremos ArDES y cuyo rango de  $V_m$  es 135–170 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>. Los DES descritos en la literatura suelen presentar valores de  $V_m$  inferiores a 100 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup> (relina 68,5, etalina 78,2), con la excepción de los formados con agentes HBD más pesados, como azúcares (ChCl-glucosa 133,0) o ácidos (malina 136,9), y especialmente si se trata de DES hidrófobos, menos densos (TBAC-decanoico 222,9 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>), o de líquidos iónicos. Por contra, los DES que usan glicerol como componente HBD son los disolventes menos voluminosos (90,6 y 111,6 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup> a t.a.).

En la siguiente figura se observa cómo el  $V_m$  depende en gran medida de las características del sustituyente R. Cuanto mayor es su longitud más crece el  $V_m$ , ya que aumenta la masa y disminuye la densidad (e.g. 119,6, 156,6, 224,1 y 355,5 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup> para **101**, **202**, **404** y **808**).

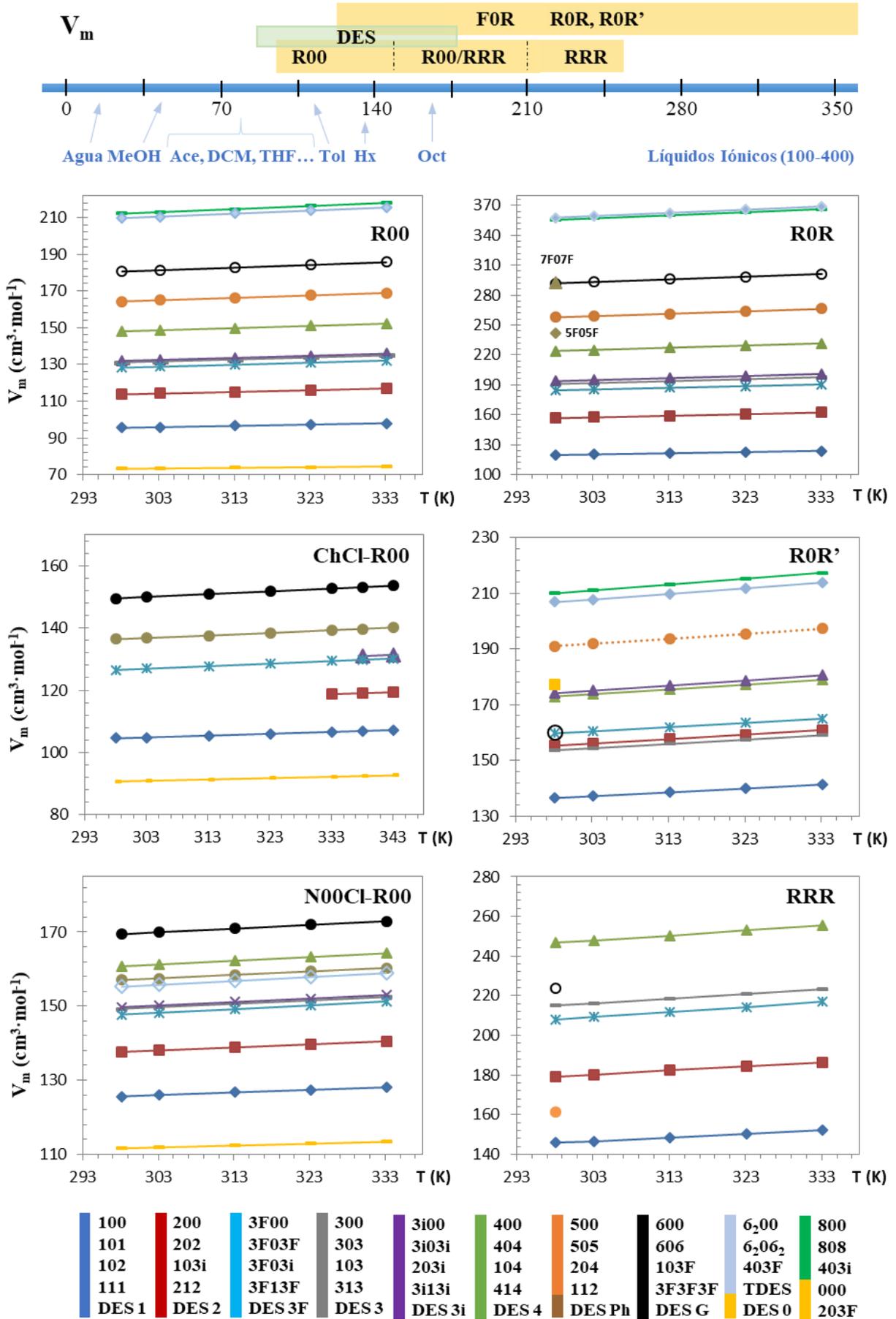


Figura 4.4. Rangos de valores y variación del volumen molar ( $V_m$ ) con la Temperatura.

Como ha sido descrito para diversos líquidos orgánicos,<sup>281</sup> la sustitución de un grupo Pr por uno <sup>i</sup>Pr conduce a un incremento de unos 2 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup> (155,3 de **103i** vs 153,6 de **103**). La presencia de flúor incrementa el V<sub>m</sub> dado el alto peso específico del mismo, pero de una forma moderada, ya que los disolventes fluorados son más densos (128,2 de **3F00** vs 113,7 de **200**). Finalmente, los pesados fenilos convierten a los ArDES en los DES con mayor volumen molar.

El V<sub>m</sub> es afectado por la temperatura de forma inversa a la densidad. Es decir, cuanto más se incrementa la temperatura, más crece el V<sub>m</sub> por la expansión térmica de las moléculas.<sup>282</sup> Este efecto es mayor en los éteres que en los DES, y se incrementa ligeramente con la longitud, ramificación y presencia de átomos de flúor en la cadena. El comportamiento de los valores de esta propiedad con respecto a la temperatura fue ajustado a la Ecuación lineal 4.7 ( $r^2 > 0,999$ ),

$$V_m = a \cdot T + b \quad \text{Ecuación 4.7}$$

donde V<sub>m</sub> está en cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>, T es la temperatura en Kelvin, y a y b son constantes volumétricas características (0,04 – 0,32 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>; 74,3 – 263,3 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>). En el apéndice A2 se pueden ver estos modelos de ajuste, útiles para el cálculo de coeficientes volumétricos.

#### 4.2.4.- Velocidad de propagación del sonido

Inversamente relacionada con la densidad está la velocidad de propagación del sonido (*u*). Este parámetro es consecuencia directa de las características microscópicas del disolvente, siendo una magnitud muy utilizada en refinería para el cálculo de propiedades termodinámicas.<sup>283</sup> Los disolventes de glicerol se sitúan a lo largo de todo el rango de valores de *u* abarcado por líquidos (800–2000 m·s<sup>-1</sup>). De forma ordenada se suceden los rangos de los **DES** (1450–2000 m·s<sup>-1</sup> a t.a.), **R00** (1210–1550 m·s<sup>-1</sup>), **R0R** (1200–1370 m·s<sup>-1</sup>), **RRR** (980–1250 m·s<sup>-1</sup>) y **F0R** (800–1080 m·s<sup>-1</sup>). En la Figura 4.5 se observa cómo los disolventes convencionales se espacian entre 900 y 1400 m·s<sup>-1</sup> (t.a.), coincidiendo aproximadamente con los éteres de glicerol, mientras que mayores velocidades del sonido se dan para el agua (1493 m·s<sup>-1</sup>), polioles (EG) y glicerol (1964 m·s<sup>-1</sup>). Los líquidos iónicos también poseen un amplio rango de valores de *u*, entre 1220 y 1900 m·s<sup>-1</sup>.<sup>284</sup> Por definición, la velocidad de propagación varía de forma inversa a la densidad, en cuanto a la longitud de la cadena (1178, 1190, 1220 y 1250 m·s<sup>-1</sup> respectivamente para **111**, **212**, **313** y **414**) y presencia de flúor (978 m·s<sup>-1</sup> para **3F13F**). Sin embargo, hay que señalar que este efecto es fuertemente contrarrestado en las cadenas cortas, llegándose a invertir la tendencia esperada para **R00** y **R0R** con R = C1–C4. Esto es debido a que en el caso de las cadenas cortas no se debilita la fuerte red de enlaces de hidrógeno, produciéndose una contracción en el volumen molar del líquido que facilita la propagación de las ondas sonoras. Análogamente, el efecto de ramificación produce una disminución en los valores de *u*, de aproximadamente unos 20 m·s<sup>-1</sup> por grupo isopropilo.

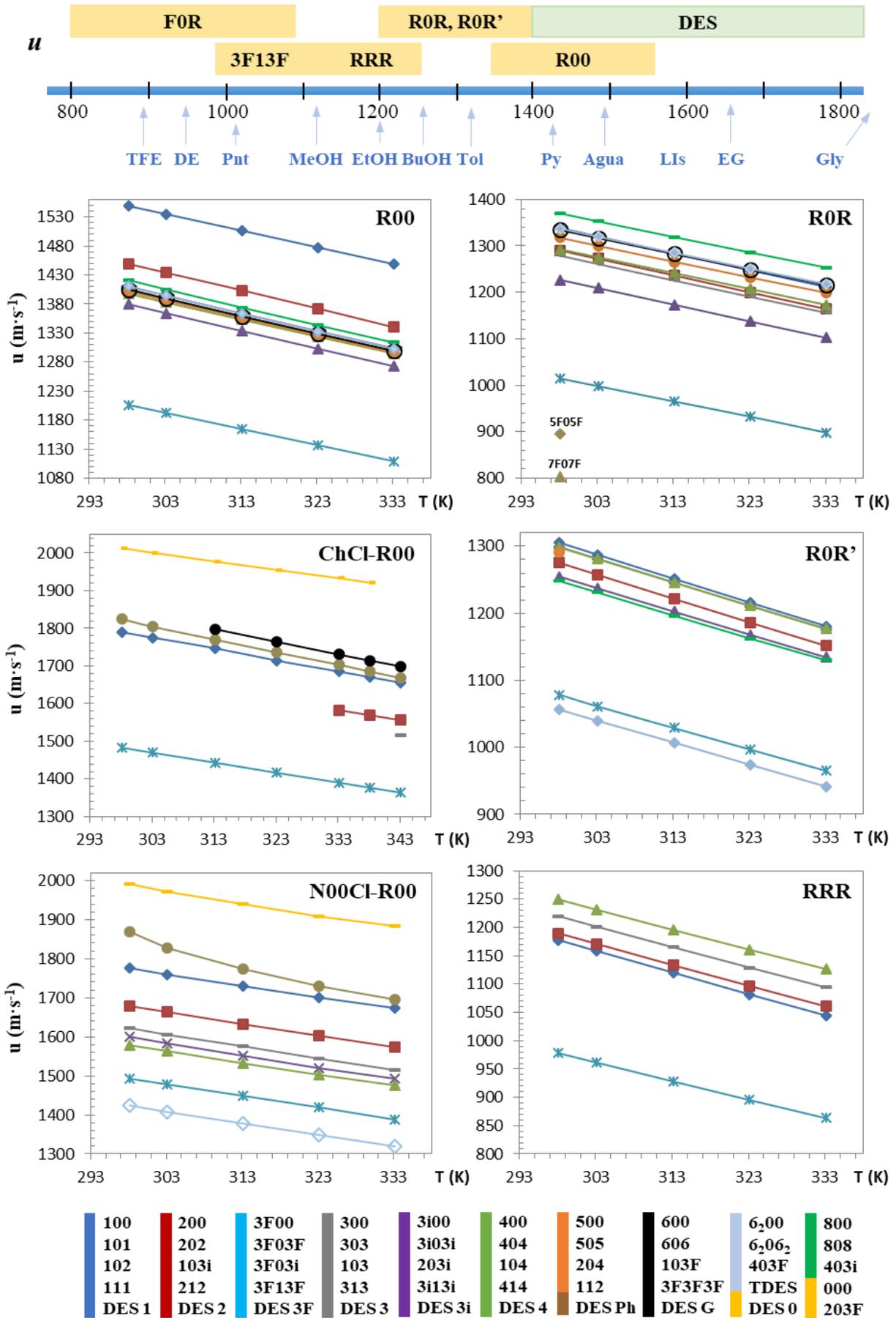


Figura 4.5. Rangos de valores y variación de la velocidad del sonido ( $u$ ) con la Temperatura.

Por otro lado, en el caso de las mezclas se observa que la adición de la sal de amonio al monoéter se traduce en un notable incremento en los valores de  $u$  (aunque de forma similar para ambas sales). Esto estaría relacionado con la fortaleza de las interacciones formadas entre los dos componentes, siendo mayores para los DES que usan glicerol como componente HBD, así como en los ArDES, por lo que estos líquidos van a presentar los mayores valores de  $u$  ( $> 1800 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ ). En cambio, la temperatura produce una gran disminución en la velocidad del sonido ya que se rompen muchas de las interacciones intermoleculares, ajustándose dicha variación, tanto para los éteres como para sus DES derivados, a un comportamiento lineal ya descrito en la literatura.<sup>285</sup>

$$u = a \cdot T + b \quad \text{Ecuación 4.8}$$

donde  $u$  es la velocidad de propagación del sonido en  $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ,  $T$  la temperatura en Kelvin, y  $a$  y  $b$  los parámetros de ajuste (de  $-2,6$  a  $-3,7 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ; y  $1950 - 2850 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ , apéndice A3).

#### 4.2.5.- Capacidades caloríficas y coeficientes volumétricos

Una magnitud muy interesante para un medio que frecuentemente va a ser calentado o enfriado para llevar a cabo en él diferentes reacciones o procesos químicos, es la capacidad calorífica o calor específico del disolvente. Se trata en definitiva de cuantificar la energía necesaria para aumentar un grado la temperatura, energía cinética que el disolvente almacena en distintos modos de rotación y vibración. Asimismo, existen coeficientes derivados del volumen que ocupa una molécula, basados en las propiedades termodinámicas de tal forma que están relacionados con el calor específico.<sup>273</sup> Estos coeficientes volumétricos PVT, recogidos en la Tabla 4.2, permiten conocer la compresibilidad y dilatación del fluido en distintos escenarios de presión y temperatura. Las expresiones completas para su cálculo vienen desarrolladas en la Parte Experimental.

**Tabla 4.2. Coeficientes caloríficos y volumétricos estudiados, definiciones y unidades.**<sup>273</sup>

<b>Calor específico a presión constante (isobárico)</b>	$c_P = \left(\frac{\delta H}{\delta T}\right)_P = T \left(\frac{\delta S}{\delta T}\right)_P$	(J g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )
<b>Calor específico a volumen constante (isocórico)</b>	$c_V = \left(\frac{\delta U}{\delta T}\right)_V = T \left(\frac{\delta S}{\delta T}\right)_V$	(J g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )
<b>Capacidad calorífica específica molar</b>	$c_{P,m} = c_P \cdot M; c_{V,m} = c_V \cdot M$	(J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )
<b>Coefficiente de compresibilidad isoentrópica</b>	$k_S = -\frac{1}{V_m} \left(\frac{\delta V_m}{\delta P}\right)_S$	(m <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup> )
<b>Coefficiente de compresibilidad isotérmica</b>	$k_T = -\frac{1}{V_m} \left(\frac{\delta V_m}{\delta P}\right)_T$	(m <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup> )
<b>Coefficiente de dilatación isobárico</b>	$\alpha_P = \frac{1}{V_m} \left(\frac{\delta V_m}{\delta T}\right)_P$	(K <sup>-1</sup> )
<b>Coefficiente de dilatación adiabática</b>	$\gamma = c_P/c_V = k_T/k_S$	

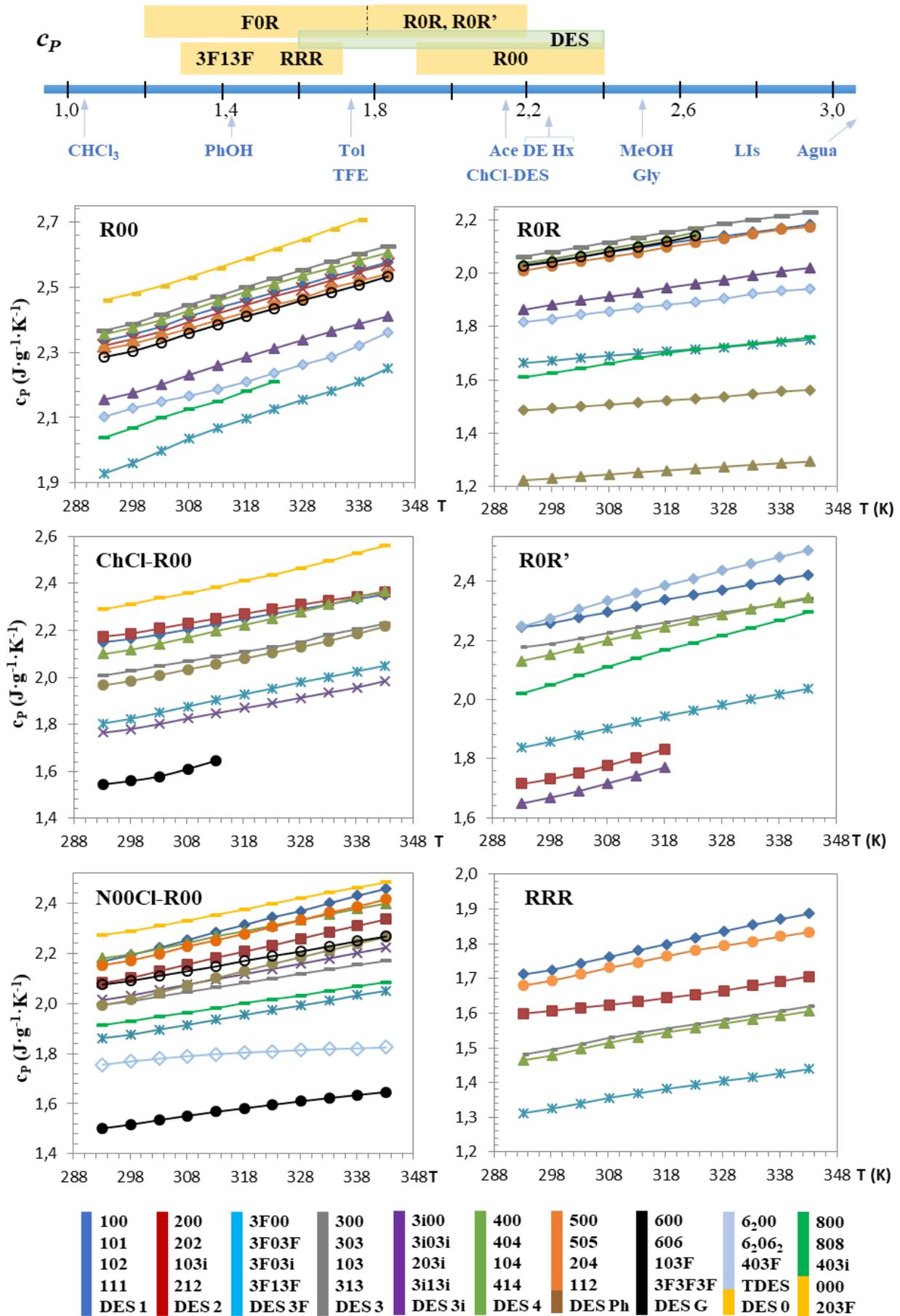


Figura 4.6. Rangos de valores y variación de la capacidad calorífica  $c_p$  con la Temperatura.

#### 4.2.5.1.- Capacidad calorífica específica

La capacidad calorífica específica a presión constante ( $c_p$ , 1 atm) ha sido determinada mediante calorimetría diferencial de barrido. Esta es una propiedad extensiva que es característica de cada sustancia y que se puede expresar por unidad de masa o de mol (capacidad calorífica específica molar). Los rangos de valores a 298,15 K son 1,9–2,4 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup> (245–423 J·mol<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>) para los **R00**, 1,6–2,1 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup> (250–580 J·mol<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>) para los **R0R** y **R0R'**, 1,2–2,2 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup> (400–560 J·mol<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>) para los **F0R** y 1,3–1,7 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup> (230–360 J·mol<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>) para los **RRR**. Esto significa que la sustitución de los grupos hidroxilo del glicerol (2,43 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>) provoca la disminución del calor específico, presentando los monoéteres valores de  $c_p$  similares a los de disolventes como acetona y alcanos (2,2–2,3 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>), los diéteres como tolueno o TFE (1,7–1,8 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>) y los triéteres como fenol.<sup>273</sup> Los **000** y **R00-DES**, con valores de 1,5–2,3 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup> a t.a. (250–370 J·mol<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>), se asimilan en términos de  $c_p$  a otros DES de tipo III.<sup>286</sup> Señalar que la presencia de agua en los disolventes incrementa notablemente su valor de  $c_p$ , a causa del enorme calor específico de este líquido (4,186 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>). Los derivados sólidos, así como las dos sales de amonio utilizadas, **ChCl** (1,31 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>) y **N00Cl** (1,21 J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>) presentan bajos valores de  $c_p$ , lo que explicaría su ligera disminución en la formación de los DES, con respecto al glicerol o a los monoéteres puros. Sin embargo, al ser los valores de ambas sales similares, no existen grandes diferencias entre los valores de  $c_p$  para ambas familias de mezclas, **ChCl-R00** y **N00Cl-R00**.

La capacidad calorífica de los éteres y sus mezclas varía con las características de los sustituyentes y con la temperatura. Al alargar las cadenas R la  $c_p$  disminuye notablemente como se observa al seguir la secuencia **111**, **112**, **212**, **313**, **414** (Figura 4.6/**RRR**). Esto se debe a que a medida que crecen las cadenas laterales éstas van rompiendo la red de enlaces de H, por lo que es necesario suministrar menos energía para aumentar la temperatura (movilidad) de las moléculas. Lo mismo, y por la misma causa, ocurre para la ramificación (compárense los derivados con grupos **iPr** con respecto a los de **Pr**). Los valores mínimos de  $c_p$  para cada familia los proporcionan los disolventes fluorados y aromáticos, como también ocurre en familias de disolventes comunes (MeOH > BuOH >> TFE > PhOH). Por otro lado, la  $c_p$  aumenta mucho con la temperatura en todos los casos. De igual forma que sucede para muchos líquidos orgánicos y DES, el ajuste de la variación con la temperatura puede aproximarse aceptablemente bien a la ecuación lineal 4.9.<sup>286</sup>

$$c_p = a_c + b_c \cdot T \quad \text{Ecuación 4.9}$$

Sin embargo, algunos de los ajustes lineales no son óptimos, por lo que para esos casos se podría utilizar un ajuste a polinomios de mayor grado (Ecuación 4.10), como el propuesto por Miller.

$$c_p = A + B \cdot T + C \cdot T^2 + D \cdot T^3 \dots \quad \text{Ecuación 4.10}$$

Los parámetros de ajuste de los calores específicos se pueden consultar en el apéndice A4. Señalar que algunas de las desviaciones de la linealidad en los valores de  $c_p$  parecen deberse a la propia técnica utilizada para su determinación. Por otro lado, a partir de los valores de  $c_p$  se ha calculado para todos los disolventes la capacidad calorífica específica a volumen constante ( $c_v$ ). Como ocurre con la mayoría de los líquidos orgánicos, los valores de este parámetro son muy similares a los de la  $c_p$ , y en general ligeramente inferiores (entre 0,02 y 0,04  $\text{J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$  menos).

#### 4.2.5.2.- Coeficiente de dilatación adiabática (o de expansión isoentrópica)

El coeficiente adiabático ( $\gamma$ ) es el cociente entre los calores específicos a presión y a volumen constante. Este coeficiente tiene gran importancia en gases, pero no tanto en líquidos, debido a la similitud en los valores de  $c_p$  y  $c_v$ , tendiendo a valer 1. Concretamente  $\gamma$  vale 1,010 para el glicerol, y de forma creciente, 1,008–1,021 para los **R00-DES**, 1,014–1,016 para los **R00**, 1,012–1,015 para los **F0R**, 1,018–1,026 para los diéteres alifáticos y 1,026–1,032 para los **RRR**.

#### 4.2.5.3.- Coeficiente de dilatación isobárico

El coeficiente de dilatación isobárico ( $\alpha_p$ ) mide el cambio relativo al volumen ocupado por un líquido cuando se modifica la temperatura, y es una constante específica de cada sustancia con enorme importancia en aplicaciones ingenieriles de todo tipo. Este coeficiente ha sido calculado a partir de su propia definición termodinámica (Tabla 4.2) gracias al conocimiento de los valores y dependencia con la temperatura del volumen molar para los disolventes de glicerol.

El valor de  $\alpha_p$  aumenta progresivamente con la sustitución del glicerol ( $0,00049 \text{ K}^{-1}$ ), algo relacionado probablemente con el incremento paralelo que se produce en el volumen molar, si bien las características de los sustituyentes del éter tienen escasa influencia en el coeficiente. Así, los rangos de valores de este coeficiente son  $0,0007\text{--}0,0009 \text{ K}^{-1}$  (**R00**),  $0,0009\text{--}0,0011 \text{ K}^{-1}$  (**R0R**, **R0R'**) y  $0,0010\text{--}0,0013 \text{ K}^{-1}$  (**RRR**), similares a los de otros disolventes tradicionales como metanol ( $0,0012 \text{ K}^{-1}$ ), butanol ( $0,0009 \text{ K}^{-1}$ ) o tolueno ( $0,0011 \text{ K}^{-1}$ , todos a  $298,15 \text{ K}$ ).<sup>273</sup> Este coeficiente de dilatación isobárico es el que se utiliza habitualmente para indicar la **expansión térmica**. Por ello, se ajustó este coeficiente con la temperatura. Como se aprecia en la Figura 4.7, su variación (lineal) con la temperatura es muy pequeña, como ocurre en la mayoría de líquidos orgánicos. De hecho, para aplicaciones disolventes suele tomarse como un parámetro constante.

Por otro lado, las mezclas con los éteres de glicerol presentan un rango de valores de  $\alpha_p$  de  $0,0005\text{--}0,0007 \text{ K}^{-1}$ , en el que la naturaleza del componente HBA no parece influir en absoluto. Como es esperable, los dos DES basados en glicerol presentan valores más bajos (respectivamente  $0,0005$  y  $0,0004 \text{ K}^{-1}$ ), más similares a los de los LIs de imidazolio y piridinio.<sup>287</sup>

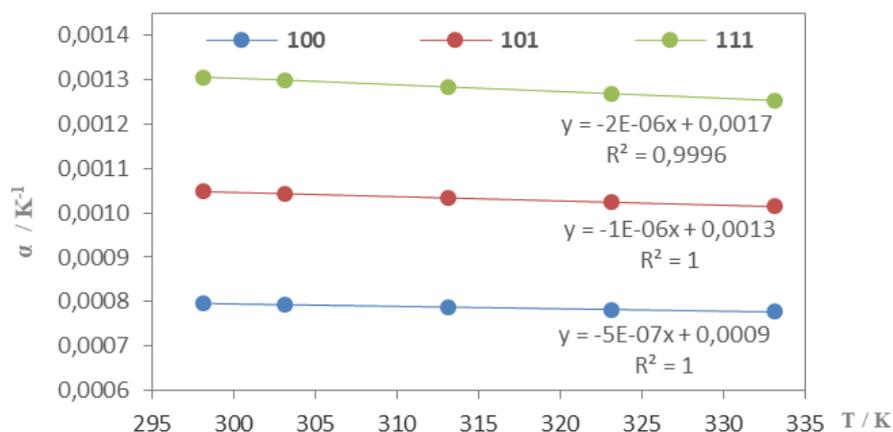


Figura 4.7. Variación del coeficiente de dilatación  $\alpha_p$  con la temperatura (Ap-A5).

#### 4.2.5.4.- Coeficiente de compresibilidad isoentrópica

El coeficiente de compresibilidad isoentrópica ( $k_S$ ) es un parámetro aparentemente poco útil a nivel de aplicación, ya que pocos procesos industriales ocurren con una entropía constante, pero con grandes implicaciones a nivel termodinámico.<sup>284</sup> De hecho se calcula fácilmente gracias a la ecuación de Newton-Laplace (4.11), que demuestra la dependencia inversa existente entre densidad ( $\rho$ ) y velocidad de propagación del sonido ( $u$ ), suponiendo que la absorción ultrasónica es despreciable. Además, este coeficiente es imprescindible para el cálculo de otras magnitudes de interés industrial como la compresibilidad isotérmica, o el calor específico a volumen constante.

$$k_S = -\frac{1}{V_m} \left( \frac{\delta V_m}{\delta P} \right)_S = \frac{1}{\rho \cdot u^2} \quad \text{Ecuación 4.11}$$

Se trata de un parámetro que aumenta con la longitud, ramificación y fluoración de los sustituyentes del éter, y también ligeramente con la temperatura ( $k_{S,100} = 2 \cdot 10^{-12} \cdot T/K - 2 \cdot 10^{-10}$ ). Sus valores para los disolventes estudiados han sido:  $3,8-5,2 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$  (**R00** a 298,15 K),  $5,5-9,9 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$  (**R0R**),  $7,2-8,0 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$  (**RRR**) y  $2,0-4,0 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$  (**DES**).

#### 4.2.5.5.- Coeficiente de compresibilidad isotérmica

Por último, el coeficiente de compresibilidad isotérmica ( $k_T$ ) sí que presenta gran interés industrial dado el gran número de procesos que ocurren a una temperatura constante. Ha sido calculado a partir de los coeficientes anteriores gracias al desarrollo de ecuaciones que se muestra en la parte experimental. Se trata de un parámetro que ha presentado exactamente las mismas tendencias que  $k_S$  con las características de los sustituyentes del éter y los componentes de los DES. Los valores de  $k_T$  para los disolventes estudiados han sido:  $3,8-5,3 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$  (**R00**),  $5,7-10 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$  (**R0R, R0R'**),  $7,4-8,3 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$  (**RRR**) y  $2,1-4,1 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$  (**DES**), a 298,15 K, siendo todos ellos mayores que el del glicerol de partida ( $2,1 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ kg}^{-1}$ ).

#### 4.2.6.- Polarizabilidad

La refracción que experimenta la luz al atravesar un medio líquido está fuertemente relacionada con la polarización que presentan las moléculas a nivel microscópico. Tanto los éteres de glicerol como sus disolventes eutécticos son líquidos transparentes e incoloros cuya refracción ha sido estudiada a través del índice de refracción, la función dieléctrica y la refracción molar.

##### 4.2.6.1.- Índice de refracción

El índice de refracción óptico de una sustancia ( $n$ , RI) se define como el cociente de la velocidad de la luz en el vacío con respecto a la velocidad en dicha sustancia. En el caso de los disolventes, esta propiedad es un gran indicador de la polarizabilidad de sus moléculas, a través de la formación de dipolos inducidos en el seno del líquido, y por tanto está relacionado con su capacidad de solvatación. Además, el índice de refracción es utilizado frecuentemente como indicador del grado de pureza. Los valores de  $n_D$  de todos los disolventes de glicerol han sido determinados en un intervalo de temperaturas muy amplio, en ocasiones de 293,15–353,15 K.

El índice de refracción de los éteres disminuye con la sustitución del glicerol (1,47, t.a.), siendo 1,38–1,46 (**R00**), 1,41–1,45 (**R0R-R0R'**), 1,33–1,39 (**F0R**) y 1,34–1,42 (**RRR**). Dentro de este rango de valores de  $n_D$  entre 1,33 y 1,46, existen numerosos disolventes tanto convencionales como neotéricos.<sup>273</sup> Del primer tipo citar alcoholes como MeOH (1,33), BuOH (1,40) o EG (1,43), éteres como DE (1,35) o THF (1,41), halogenados como cloroformo (1,45) y alcanos (1,36–1,42). Del segundo tipo mencionar biodisolventes como el lactato y el levulinato de etilo (1,41 y 1,42), la  $\gamma$ -VL (1,43), el solketal (1,44) o la dihidroxiacetona (1,46); así como muchos LIs de uso común (1,38–1,46).<sup>278</sup> De los compuestos analizados en este trabajo, el éter con menor RI, el **7F07F**, coincide en  $n_D$  con el agua (1,33) y varios disolventes fluorosos (perfluorodecalina, 1,31).<sup>55</sup>

Al estudiar cómo afecta la estructura del éter al  $n_D$ , se observan tres tendencias generales: 1) el  $n_D$  aumenta con la sustitución y la longitud de los sustituyentes (*e.g.* 1,3985, 1,4036, 1,4111 y 1,4185 respectivamente para **111**, **212**, **313** y **414**); 2) el  $n_D$  disminuye con la ramificación (*e.g.* 1,423 de **303** vs 1,417 de **3i03i**; 1,444 de **808** vs 1,442 de **62062**); y 3) el  $n_D$  decrece enormemente si el éter contiene flúor (*e.g.* 1,4396 de **200** vs 1,3871 de **3F00**; 1,4182 de **202** vs 1,3521 de **3F03F**). Las tendencias 1) y 2) se deben a que cuanto mayor es el volumen molar, y especialmente si los sustituyentes generan grandes asimetrías en la molécula, ésta es mucho más fácil de polarizar generándose una separación temporal de cargas. Este dipolo inducido interacciona con la luz que está atravesando el medio, lo que se traduce en un aumento en el índice de refracción observado.

La tendencia 3) es consecuencia del fuerte efecto electroatractor que ejercen los átomos de flúor sobre las nubes electrónicas de los átomos del disolvente, lo que produce un “efecto de contracción electrónica” que reduce la interacción de dichas nubes electrónicas con la radiación lumínica, disminuyendo por tanto el índice de refracción. Por otro lado, las mezclas preparadas han mostrado valores de  $n_D$  siempre mayores que los de sus respectivos componentes HBD. Esto se debe a que la presencia de los iones de la sal de amonio, es decir, de dipolos permanentes, facilita la aparición de dipolos inducidos incrementando la polarizabilidad del conjunto. Además, la sal **N00Cl**, más voluminosa y polar que el **ChCl**, es responsable del mayor  $n_D$  de los **N00Cl-R00** (1,44–1,50 vs 1,42–1,49). Estos valores son similares a los  $n_D$  de DES recogidos en la literatura, *e.g.* 1,4870 para glicelina y oxalina, 1,4682 para etalina o 1,4774 para TBAC-Gly.<sup>282,288</sup> Si se observa la Figura 4.8, se aprecian 4 grupos de mezclas en función de su  $n_D$  creciente: Las que poseen éteres fluorados (1,43–1,45); las basadas en éteres alifáticos (1,46–1,48); las formadas con glicerol (1,485 y 1,495) y los ArDES, que presentan una refracción extraordinariamente elevada (1,53–1,55). Los fluorados siguen la tendencia 3) descrita anteriormente. Sin embargo los alifáticos, si bien cumplen la tendencia 2), experimentan tímidamente el comportamiento inverso con el aumento de la longitud de la cadena. Esto puede deberse a que, si bien la polarizabilidad del **R00** aumenta con la longitud, también disminuye la densidad de la mezcla, incrementándose la velocidad de propagación de la luz, y por tanto disminuyendo el valor de  $n_D$  de todo el conjunto. Por otro lado, la alta polarizabilidad del glicerol con respecto a los éteres induce el mismo efecto en los **000-DES**, con respecto a los **R00-DES**. Por último, en el caso de los ArDES, los anillos aromáticos ricos en densidad electrónica aumentan la polarizabilidad, disparando el  $n_D$  de igual manera que le sucede al tolueno (1,4961) con respecto al resto de disolventes convencionales.

Finalmente, y como es esperable, el  $n_D$  de todos los disolventes estudiados disminuye apreciablemente al aumentar la temperatura del líquido, al facilitarse la propagación de la luz en un medio regido por interacciones intermoleculares más debilitadas, y por tanto menos polarizable. Este efecto es menos acusado en los DES que en los éteres de glicerol y es escasamente afectado por los sustituyentes del éter, moderándose en particular para cadenas largas y muy fluoradas. Los valores de  $n_D$  han sido ajustados con la  $T^a$  a modelos paramétricos gracias a la expresión 4.12 con un excelente grado de linealidad (valores de  $r^2$  superiores a 0,999 en todos los casos),

$$n_D = a \cdot T + b \quad \text{Ecuación 4.12}$$

donde  $n_D$  es el índice de refracción y  $T$  la temperatura en Kelvin. Todos los parámetros  $a$  y  $b$  se pueden consultar en el apéndice A6, si bien sus valores para los disolventes de glicerol oscilan respectivamente entre  $-1,6 \cdot 10^{-4}$  y  $-4,2 \cdot 10^{-3} \text{ K}^{-1}$ ; y entre 1,45 y 1,63 (adimensional).

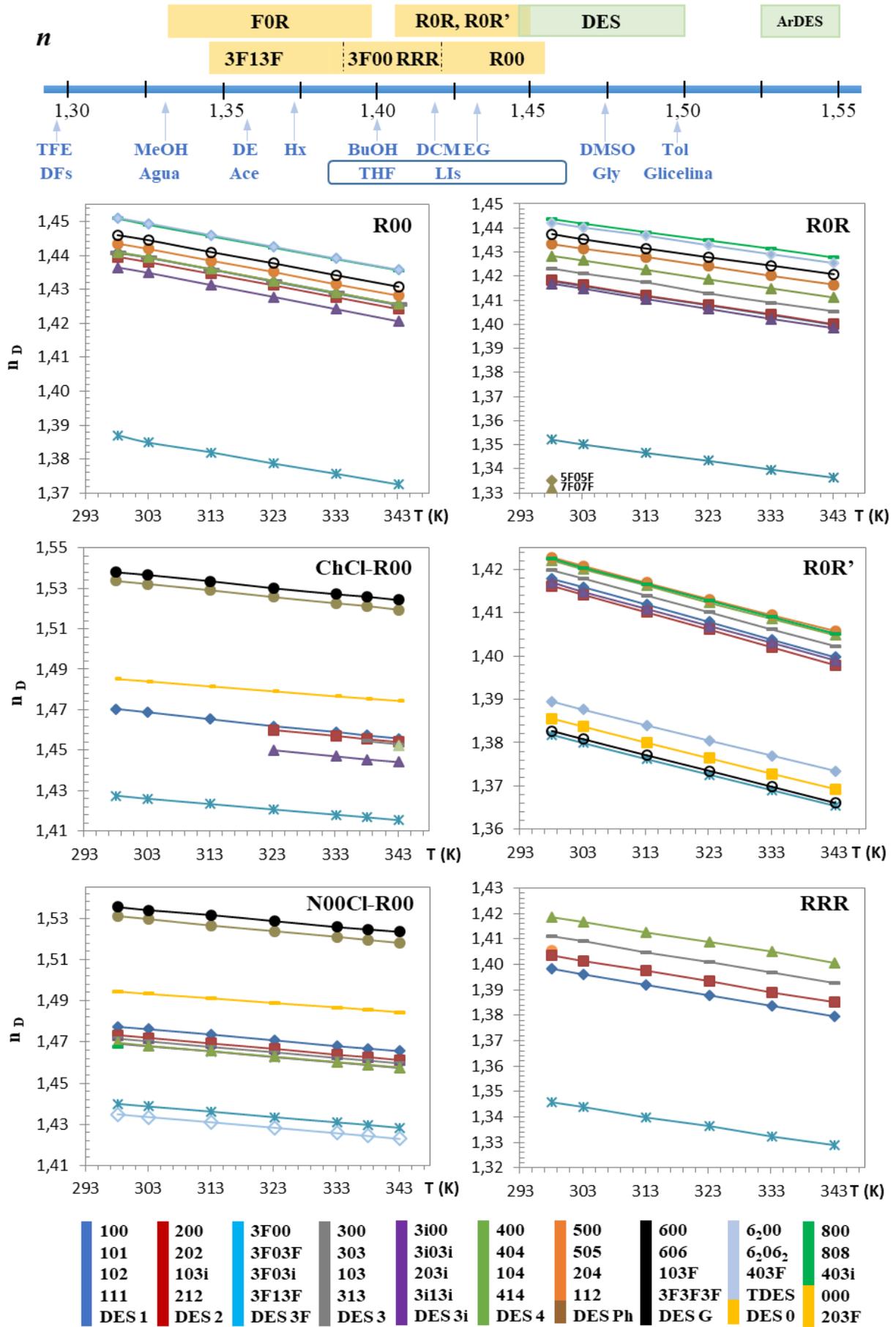


Figura 4.8. Rangos de valores y variación del índice de refracción ( $n_D$ ) con la Temperatura.

El uso del índice de refracción como indicador único de polarizabilidad presenta varios inconvenientes: depende de la longitud de onda de la luz incidente (de ahí que suela determinarse para la línea-D del sodio,  $\lambda = 589,3$  nm), de la temperatura, la presión y la concentración del medio. Ya en 1869 el danés Ludwig Lorenz, y poco después y de forma independiente, el holandés Hendrik Lorentz, enuncian la ecuación denominada de *Lorentz-Lorenz*, que permite expresar la polarizabilidad electrónica  $\alpha$  de la molécula en términos del índice de refracción macroscópico:

$$\alpha = \frac{3}{4\pi} \cdot \frac{1}{N} \cdot \frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2} = \frac{3}{4\pi} \cdot \frac{V_m}{N_A} \cdot \frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2} \quad \text{Ecuación 4.13}$$

Los valores de  $\alpha$  aumentan con el tamaño de la molécula, oscilando para los disolventes comunes entre 0 y  $20 \text{ \AA}^3$ .<sup>273</sup> En las fichas de los disolventes se pueden encontrar los valores de  $\alpha$  calculados para los éteres de glicerol: los **R00** entre 10 y  $22,4 \text{ \AA}^3$ , los **diéteres** entre 12 y  $37,6 \text{ \AA}^3$ , los **RRR** entre 14 y  $24,7 \text{ \AA}^3$ , los **ChCl-R00** de 10 a  $18,5 \text{ \AA}^3$  y los **N00Cl-R00** de 13 a  $20,9 \text{ \AA}^3$ .

#### 4.2.6.2.- Función Dieléctrica

Si se utiliza directamente la denominada *relación de Lorentz-Lorenz* (Ecuación 7.29), se puede calcular un nuevo indicador óptico-eléctrico de polarizabilidad, la función dieléctrica  $f(n)$ .<sup>273</sup> Esta propiedad presenta las tendencias generales del índice de refracción para las características estructurales del éter y con la temperatura (Figura 4.9), aunque debido a que se basa en un cociente de cuadrados, tiende a minimizar las diferencias entre disolventes de una misma familia de derivados. Así, se hacen mínimas las tendencias con la longitud y ramificación de R. En cambio, la presencia de flúor es uno de los factores que más minimiza la polarizabilidad de la molécula. Los valores de la función dieléctrica para los disolventes estudiados se encuentran comprendidos en el intervalo delimitado aproximadamente por el agua ( $f(n) = 0,20_6$ , t.a.) y el glicerol (0,28), a saber, 0,21 (**3F13F**), 0,24–0,26 (**RRR**); 0,20–0,24 (**F0R**), 0,25–0,27 (**R0R-R0R'**); 0,24 (**3F00**) y 0,26–0,27 (**R00**). La mayoría de los disolventes convencionales, los DES y los LIs se encuentran en ese mismo rango de valores de la función dieléctrica. Por otro lado, en el caso de esta propiedad se observa agudizada la separación entre los cuatro grupos de mezclas descritos para el índice de refracción, en torno a 0,26 los fluorados, 0,28 los alifáticos, 0,29 los de glicerol y 0,31 los ArDES. La función dieléctrica presenta sin embargo la misma dependencia con la temperatura que mostraba el índice de refracción. De esta forma, los valores de  $f(n)$  fueron parametrizados con respecto a la temperatura  $T$  (en Kelvin) de forma lineal ( $r^2 \gg 0,999$ ) mediante la Ecuación 4.14.

$$f(n) = a \cdot T + b \quad \text{Ecuación 4.14}$$

Los parámetros de ajuste  $a$  y  $b$  vienen recogidos en el apéndice A7, con un estrecho rango de valores, entre  $-7 \cdot 10^{-5}$  y  $-1,4 \cdot 10^{-4} \text{ K}^{-1}$ ; y entre 0,21 y 0,26 (adimensional), respectivamente.

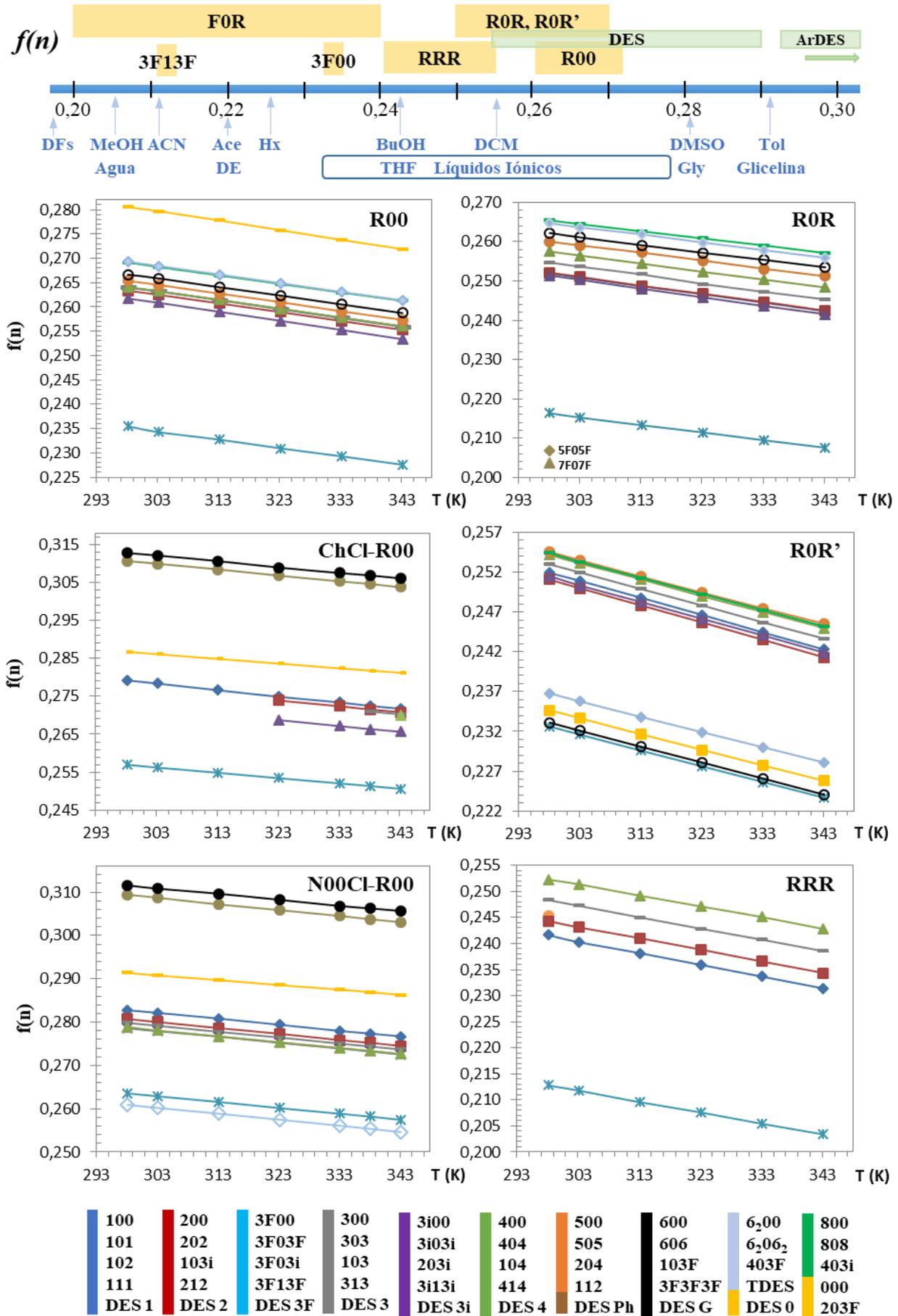


Figura 4.9. Rangos de valores y variación de la función dieléctrica  $f(n)$  con la Temperatura.

#### 4.2.6.3.- Refracción Molar

Para reducir al mínimo la dependencia de la refractividad con la temperatura fue propuesta una nueva magnitud, la refracción molar ( $R_m$ ), que se calcula mediante la ley de Lorentz (4.15) basada en la relación de Lorentz-Lorenz.<sup>281</sup> En este caso, y a diferencia de la función dieléctrica, se introduce en la expresión de la refracción el volumen molar, el cual varía con la temperatura de forma inversa al índice de refracción. Así pues, prácticamente se anula la dependencia de la  $R_m$  con la temperatura, lo que se muestra en los ajustes casi horizontales de la Figura 4.10, y es por tanto una medida extensiva de la polarizabilidad total de la molécula o ion (en  $\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ).

$$R_m = \frac{n_D^2 - 1}{n_D^2 + 2} \cdot V_m \quad \text{Ecuación 4.15}$$

Los valores de  $R_m$  de los disolventes estudiados son en general mayores que los del agua ( $3,7 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  a 298,15 K) y los disolventes convencionales (hasta los  $31 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  del tolueno), incluido el glicerol ( $20,5 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ), aunque similares a los de muchos LIs ( $45\text{--}100 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Los rangos de valores a t.a. son  $25\text{--}60 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (**R00**),  $30\text{--}95 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (**R00-R0R'**) y  $35\text{--}65 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (**RRR**). Al contrario que el  $n_D$  y la  $f(n)$ , la refracción molar es una propiedad aditiva que puede ser estimada de forma aceptable mediante la suma de las contribuciones de los grupos funcionales constituyentes. Usando las tablas de Goedhart (1969) se han calculado las  $R_m$  de varios éteres, mostrando buena correlación con los valores experimentales ( $25,247$  vs  $25,216 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  para **100** ó  $43,275$  vs  $44,249 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  para **3F13F**).<sup>281</sup> En el caso de las mezclas, los cuatro tipos observados para el  $n_D$  se reducen a dos: los alifáticos y los aromáticos, siendo la  $R_m$  menor para **ChCl** que con **N00Cl**, respectivamente,  $25\text{--}40/30\text{--}45 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  y para los ArDES  $42\text{--}47/48\text{--}53 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  (t.a.). De nuevo la sal de amonio incrementa la polarizabilidad total con respecto al monoéter puro, y lo mismo ocurre con la presencia de anillos aromáticos, fácilmente polarizables.

Para todos los disolventes estudiados, la  $R_m$  aumenta con el número de carbonos de las cadenas del éter de forma paralela al aumento en el  $V_m$ . En este caso, el efecto de ramificación es prácticamente despreciable. Como se observa en la figura siguiente, la presencia de átomos de flúor no modifica de forma apreciable el valor de refracción molar del correspondiente éter sin flúor (véanse los pares **202/3F03F**, **303/5F05F**, **404/7F07F**, **HBA-200/3F00**, etc.). Esto es debido a que se contrarrestan los efectos opuestos del flúor en el  $V_m$  y el  $n_D$ . Finalmente, y como se ha comentado anteriormente, la refracción molar es prácticamente independiente de la temperatura. Aún así, se ha parametrizado dicha dependencia mediante la ecuación lineal 4.16, pudiéndose consultar los valores de los parámetros  $a$  y  $b$  de todos los disolventes en el apéndice A8.

$$R_m = a \cdot T + b \quad \text{Ecuación 4.16}$$

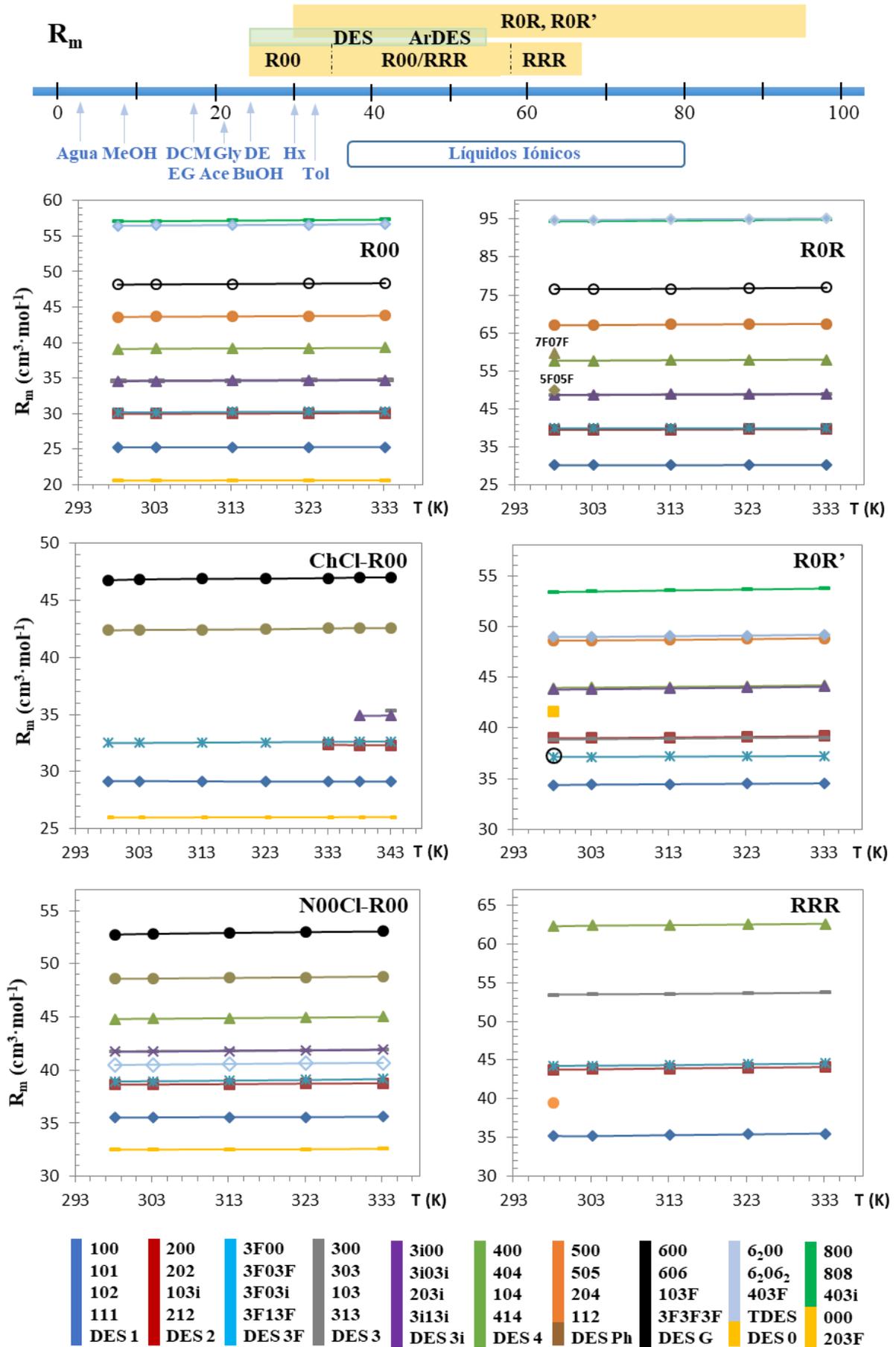


Figura 4.10. Rangos de valores y variación de la refracción molar ( $R_m$ ) con la Temperatura.

#### 4.2.7.- Polaridad I: Parámetros físico-químicos

Como se vio en los antecedentes, la polaridad, entendida como resultado de la suma de interacciones intermoleculares, es una de las principales cuestiones que afectan a la capacidad de solvatación del disolvente.<sup>41,263</sup> Existen diversos parámetros físico-químicos que han sido tradicionalmente determinados de forma macroscópica para conocer diferentes aspectos de la polaridad de un disolvente. En el presente apartado se analizarán importantes constantes físicas como la permitividad dieléctrica estática, la propiedad de Kirkwood o el momento dipolar.

##### 4.2.7.1.- Permittividad Dieléctrica

La permitividad dieléctrica ( $\epsilon$ ), también conocida como constante o coeficiente dieléctrico, es una propiedad macroscópica relacionada con la sensibilidad de una sustancia a ser polarizada por un campo eléctrico, es decir, con la susceptibilidad eléctrica, lo que permite determinarla a través de medidas de capacidad de condensadores eléctricos. Utilizando esta técnica se ha medido la permitividad de todos los éteres de glicerol líquidos a diferentes temperaturas (Figura 4.11), salvo para el **3F00** (véase parte experimental). La permitividad de los disolventes iónicos como son los DES no pudo ser medida por el riesgo de pasivar las placas del condensador con sus iones. La permitividad presenta una enorme utilidad ya que está implicada en estudios teóricos de tipo estructural, de geometría, polarización de enlace, deslocalización electrónica o problemas de isomería, y en el cálculo de magnitudes como la función de Kirkwood o el momento dipolar. Además, participa directa e indirectamente en todos los modelos de clasificación de disolventes.

Como se puede apreciar en la Figura 4.11, la permitividad dieléctrica (adimensional) presenta una escala de valores muy amplia entre prácticamente 0 (hidrocarburos y disolventes fluorosos) y 78,1 (agua). El glicerol tiene un valor de  $\epsilon$  muy alto (45,5 a 298,15 K), produciéndose una disminución progresiva en dicho valor al ir incrementando la sustitución de sus grupos hidroxilo por funciones éter: 8–25 (**R00**), 3–15 (**R0R**), 5–12 (**R0R'**) y 4–14 (**RRR**). Estos rangos de valores para los éteres de glicerol se adaptan de forma aproximada a la clasificación clásica de polaridad de los disolventes en función de su constante dieléctrica: poco polares apróticos (0–9) como los **RRR**; poco polares próticos (4–12) como los **R0R** y **R0R'**; polares apróticos (12–40) como el **3F13F**; y finalmente los polares próticos (12–78), como los **R00** y **F0R**. De esta forma, los valores de  $\epsilon$  de los monoéteres son similares a los de los alcoholes (*e.g.* 24,6 el etanol o 17,5 el butanol, 298,15 K) y a los calculados para LIs (11,4 el [bmim]PF<sub>6</sub>),<sup>61</sup> y los de los diéteres y triéteres a los de disolventes halogenados y éteres (4,2 el DE o 7,6 el THF).<sup>273</sup> Asimismo, se observa una clara tendencia de disminución del valor de  $\epsilon$  con el aumento de la longitud de las cadenas del éter.

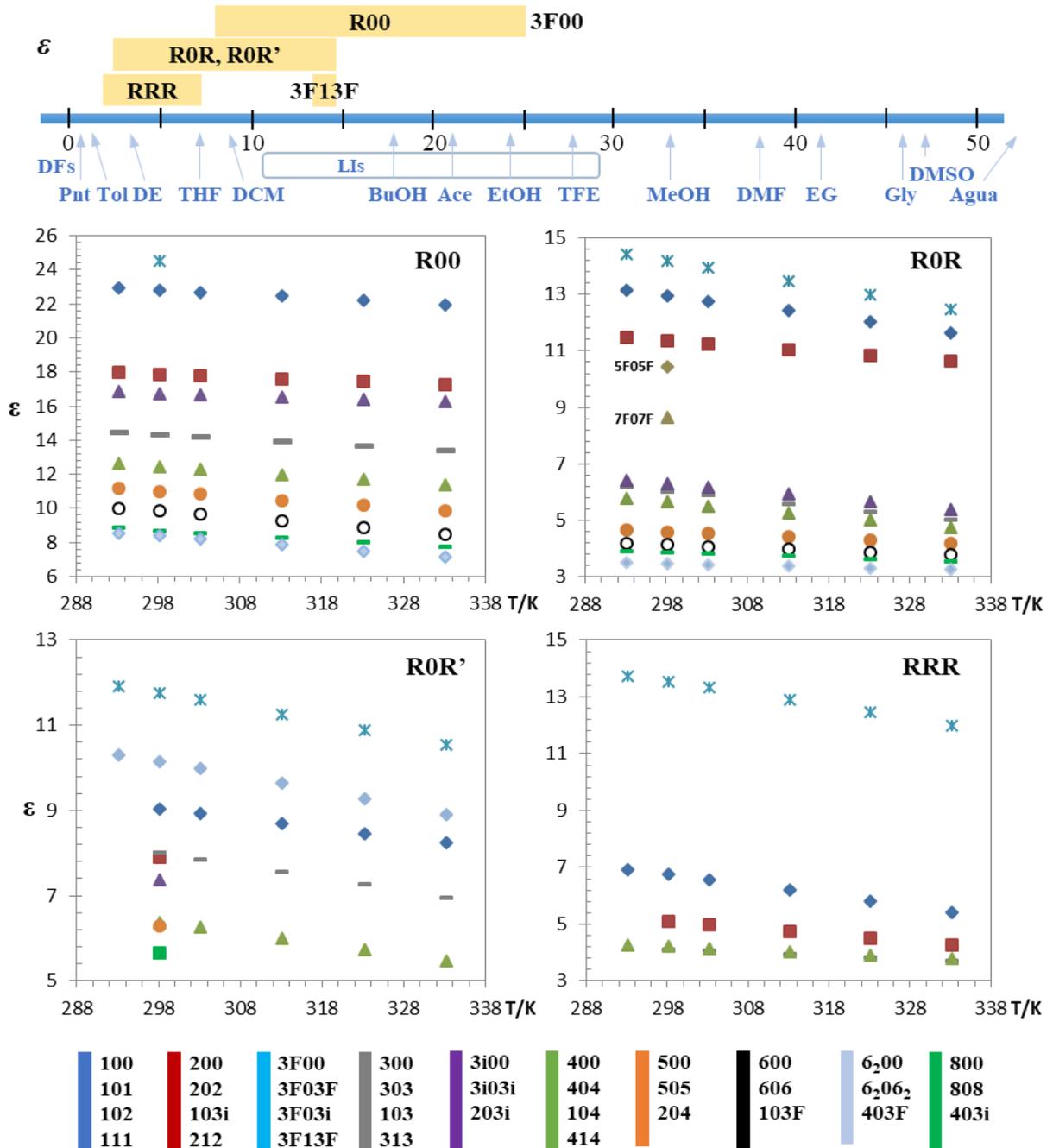


Figura 4.11. Rangos de valores y variación de la permitividad dieléctrica ( $\epsilon$ ) con la Temperatura.

Esto indicaría la mayor polaridad de los éteres de cadena corta, un comportamiento ya descrito por ejemplo en las series de alcoholes o hidrocarburos alifáticos.<sup>273</sup> El efecto de la ramificación de R supone un ligero aumento en los valores de  $\epsilon$ , y por tanto en la polaridad del disolvente, lo que se manifiesta por ejemplo al pasar de 300 a 3i00 (14,3 vs 16,8) o de 303 a 3i03i (6,04 vs 6,30). Sin embargo, la sustitución de los grupos octiloxi por 2-etilhexiloxi parece inducir el efecto contrario. Finalmente, los éteres fluorados presentan valores de  $\epsilon$  muchísimo mayores a sus homólogos hidrogenados debido a la mayor electronegatividad de los átomos de flúor.

Se pueden mencionar muchos ejemplos como el paso de **200** a **3F00** (17,9 y 24,5), de **303** a **5F05F** (6,0 y 10,4) o de **204** a **403F** (6,3 y 10,2). Estos disolventes **F0F** y **FRF** presentan un interés adicional dado que son tan polares como los alcoholes comunes, pero a diferencia de ellos, son inmiscibles con agua. En el caso de los DES, recientemente se ha estimado la constante  $\epsilon$  de **ChCl-000** (22), indicando una polaridad moderada aunque muy inferior a la del glicerol (46,5). Por ello es probable que los **R00-DES** presenten menores valores de  $\epsilon$ , cercanos a los de otros DES como la relina (12). Esta propiedad decrece de forma lineal con la temperatura (Eq. 4.17),

$$\epsilon = a \cdot T + b \tag{Ecuación 4.17}$$

donde  $\epsilon$  es la constante dieléctrica del disolvente,  $T$  la temperatura en Kelvin, y  $a$  y  $b$  los parámetros de ajuste, recogidos en el apéndice A9. Sus valores cambian con las características del éter, estando  $a$  en el rango de valores de  $-0,006$  a  $-0,038 \text{ K}^{-1}$ , y  $b$  en el rango de 5 a 30.

#### 4.2.7.2.- Propiedad-Función de Kirkwood

Calculada a partir de la constante dieléctrica gracias al cociente  $(\epsilon - 1) / (2 \cdot \epsilon + 1)$ , la propiedad de Kirkwood ( $g(\epsilon)$ ,  $Y$ ),<sup>262</sup> es un parámetro de polaridad menos dependiente de la temperatura, pero que ha mostrado las mismas tendencias estructurales observadas para  $\epsilon$ .

Los rangos de valores de  $g(\epsilon)$  calculados han sido 0,41 – 0,47 (**R00**), 0,31 – 0,45 (**R0R**), 0,37 – 0,44 (**R0R'**) y 0,34 – 0,45 (**RRR**), mostrando los éteres de glicerol menor polaridad que el agua (0,49) o el propio glicerol (0,48). Los disolventes convencionales presentan variados valores de  $g(\epsilon)$ , entre el 0,48 del DMSO y el etilenglicol, y el 0,18 del n-pentano, intervalo en el que se encuentran todos los éteres estudiados. Como ocurría con  $\epsilon$ , el valor de  $g(\epsilon)$  aumenta al reducirse la longitud de la cadena, también con la ramificación, y especialmente si los éteres son fluorados.

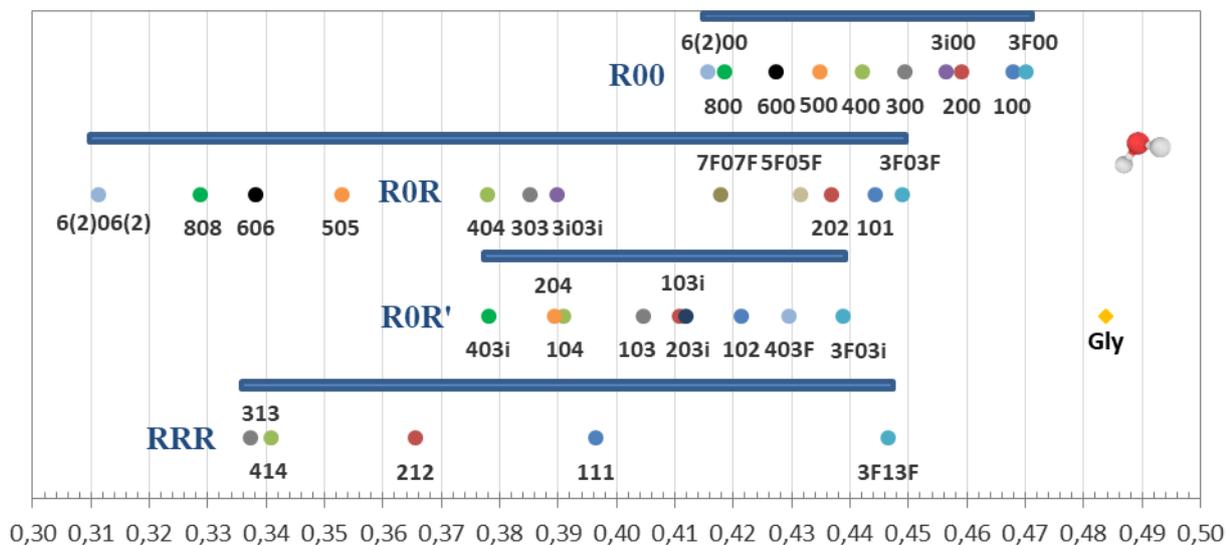


Fig. 4.12. Representación de los valores de la función de Kirkwood de los éteres de glicerol (a 298,15 K).



En el caso de los éteres sin átomos de flúor, los rangos de valores de  $\mu$  a t.a. son 2,9–3,5 D (**R00**), 1,9–3,1 D (**R0R-R0R'**) y 1,9–2,2 D (**RRR**), siendo similares a los valores de disolventes como ciclohexanona (3,08 D), acetona (2,69 D), MIBK (2,70 D), glicerol (2,56 D), EG (2,31 D) o agua (1,85 D).<sup>273</sup> En el caso de los éteres fluorados, se distingue el **3F00** (4,37 D), los **F0F** (3,91–4,03 D), los **F0R** (3,30–3,5 D) y el **3F13F** (4,19 D). Son escasos los disolventes convencionales con valores de  $\mu$  tan elevados, como el ACN (3,92 D), el DMSO (4,06 D) o el sulfolano (4,81 D). En cambio, sí están apareciendo disolventes neotéricos tan polares, como el furfural (3,54 D).

#### 4.2.8.- Polaridad II: Parámetros Solvatocrómicos

El solvatocromismo es la capacidad de un soluto de modificar su color al disolverse en distintos disolventes. Esta definición ha sido revisada aplicándose el término de solvatocromismo a cualquier modificación que se produce en la posición, intensidad y forma de las bandas de un espectro de absorción de un soluto en función de su solvatación por parte del disolvente, lo que se relaciona directamente con la polaridad del mismo.<sup>41</sup> En los últimos años aspectos de la solvatación tales como la polaridad o la capacidad de formación de enlaces de Hidrógeno están siendo medidas y tabuladas gracias a la determinación de diferentes parámetros solvatocrómicos. De este modo se pueden cuantificar de forma macroscópica las interacciones que tienen lugar entre las moléculas de disolvente y las de soluto. Esto incluye a las interacciones dispersivas entre dipolos permanentes (fuerzas de Keesom), entre un ion y un dipolo (Coulomb), entre un dipolo permanente y un dipolo inducido (Debye) y entre dos dipolos inducidos (London); así como las transferencias de carga, los apilamientos  $\pi$ - $\pi$  entre anillos aromáticos y los enlaces de Hidrógeno de carácter direccional.

Los principales parámetros solvatocrómicos son el parámetro de Reichardt normalizado ( $E_T^N$ ) y los parámetros de Kamlet-Taft ( $\pi^*$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ ), aunque hay otros menos utilizados como el rojo-Nilo ( $E_{NR}$ ). La mayoría de estos parámetros se determina midiendo el desplazamiento que se produce en una banda concreta del espectro UV-Vis del soluto, debido a las interacciones que se establecen con el disolvente. Existen diversas listas publicadas de dichos parámetros que permiten clasificar a los disolventes, ampliando el conocimiento sobre el proceso de solvatación, no solamente de disolventes convencionales, si no también de biodisolventes, disolventes fluorosos, líquidos iónicos, disolventes eutécticos, e incluso fluidos supercríticos y expandidos.<sup>290,291</sup>

Para el caso de los disolventes de glicerol sintetizados en este trabajo, se han determinado los parámetros de Reichardt y Kamlet-Taft tanto de los éteres como de sus mezclas con las dos sales de amonio. Es preciso tener en cuenta que ha sido necesaria la optimización previa del protocolo instrumental de determinación de cada uno de los parámetros solvatocrómicos.

#### 4.2.8.1.- Parámetro de Reichardt ( $E_T^N$ )

Uno de los parámetros solvatocrómicos más completos y útiles es el  $E_T^N$ , propuesto por C. Reichardt en 1994 tras haber creado previamente una escala numérica basada en medidas de solvatocromismo.<sup>41,262</sup> Este parámetro es medida de la polaridad total y acidez de un disolvente, y se puede definir como la normalización de la energía molar de la transición electrónica del estado fundamental al primer nivel excitado para la banda de absorción a 298,15 K del compuesto 2,6-Difenil-4-(2,4,6-trifenil-1-piridinio-1-il)fenolato, más conocido como betaína número 30 o betaína de Dimroth y Reichardt (véase la Figura 4.14). Los valores mínimo (0) y máximo (1) de la escala se corresponden con los valores de  $E_T(30)$  de 30,7 y 63,1 kcal·mol<sup>-1</sup>, es decir, las energías de excitación de dicha betaína en TMS y agua, respectivamente. Esta betaína presenta una gran capacidad de ser solvatada en un amplio rango de disolventes, no solamente por los éteres de glicerol, si no también por los nuevos disolventes de tipo eutéctico, debido a las múltiples formas de interacción que puede presentar, a través de su gran polarizabilidad (44 electrones  $\pi$ ), su elevado momento dipolar  $\mu$  (15 D), así como una fuerte capacidad aceptora de enlaces de H (HBA).



Figura 4.14. Betaína de Reichardt y sus medios de interacción con las moléculas de disolvente.

La betaína de Reichardt absorbe en la región del visible, por lo que la disolución de este pigmento en diferentes disolventes va a mostrar una amplia gama de colores (Figura 4.15), los cuales nos van a permitir intuir a simple vista el rango de polaridad del disolvente.<sup>41</sup>

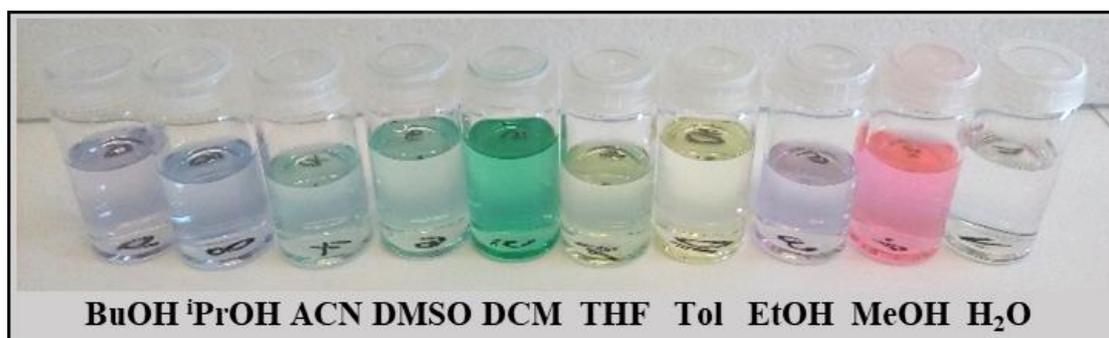


Figura 4.15. Colores de la Betaína de Reichardt en una selección de disolventes orgánicos y agua.

En primer lugar, se optimizaron los parámetros experimentales para el registro de los espectros de los que se obtiene la longitud de onda del máximo de la banda de absorción  $\pi\text{-}\pi^*$ , que se utilizará para el cálculo de los valores de  $E_T(30)$  de acuerdo con la Ecuación 4.18.<sup>262</sup> Es vital la optimización de la concentración de betaína en el disolvente para obtener espectros con la forma e intensidad de banda adecuadas que permitan obtener una  $\lambda_{\text{max}}$  precisa y reproducible.

$$E_T(30)(\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}) = h \cdot c \cdot \tilde{\nu}_{\text{max}} \cdot N_A = 2,859 \cdot 10^{-3} \cdot \tilde{\nu}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1}) = \frac{28591}{\lambda_{\text{max}}(\text{nm})} \quad \text{Ecuación 4.18}$$

Dicha concentración fue optimizada mediante ensayo-error para DCM (40,8 kcal·mol<sup>-1</sup>), metanol (55,6), etanol (51,9), 2-propanol (48,4) y 1-octanol (48,3), contrastando los resultados con los valores experimentales descritos en la bibliografía,<sup>262,292</sup> y posteriormente también para el glicerol y para cada uno de los tipos de disolventes derivados de glicerol (véase la parte experimental). Una vez hecho esto se midieron los valores de  $E_T(30)$  para un total de 56 disolventes de glicerol, normalizando dichos valores en la escala de  $E_T^N$  gracias a la siguiente expresión:<sup>41</sup>

$$E_T^N = \frac{E_T(30) - E_T(TMS)}{E_T(H_2O) - E_T(TMS)} = \frac{E_T(30) - 30,7}{32,4} \quad \text{Ecuación 4.19}$$

Los compuestos solvatocrómicos, y en especial la betaína de Reichardt, son muy sensibles a factores como son la temperatura, la presión y la presencia de agua (humedad) y de impurezas.<sup>293</sup> La temperatura a la que se ha determinado el  $E_T^N$  es 298,15 K, salvo para algunas de las mezclas con éteres de cadena larga. En estos casos, el aumento de la temperatura supone una disminución de las interacciones entre el soluto y el disolvente, decreciendo muy ligeramente el valor de  $E_T^N$ . Por otro lado, la presión utilizada es la atmosférica (1 atm), debido a que su incremento provoca desplazamientos batocrómicos (hacia el rojo) en los alcoholes e hipsocrómicos (hacia el azul) en los disolventes nitrogenados, lo que se manifiesta en los valores del parámetro de Reichardt. La presencia de agua, que incrementa la polaridad desplazando las bandas hacia menores longitudes de onda, fue evitada utilizando pigmento comercial nuevo y secando previamente los disolventes. Por último, la gran sensibilidad de la betaína de Reichardt a la presencia de impurezas provocó que las disoluciones “madre” del pigmento en DCM se estropearan inmediatamente, por lo que hubo que destilar el propio DCM comercial. Posteriormente, algunos de los éteres de glicerol mostraron un cambio de coloración hacia el amarillo (véase la Figura 4.17), debido a la presencia de trazas de ácido que protonan el pigmento eliminando la banda característica de absorción. En dichos casos fue necesario neutralizar la muestra, decantar y microfiltrar para poder realizar la medida del parámetro. Finalmente, las mezclas compuestas de ChCl comercial formaron un precipitado irreversible de color amarillento oscuro debido a la presencia de impurezas, por lo que tal y como se vio en el capítulo III, hubo que purificar la sal de amonio por recristalización.

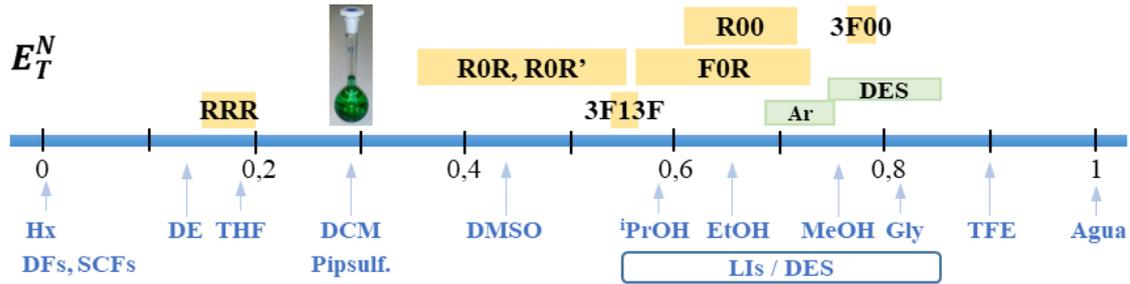


Figura 4.16. Rangos de valores del parámetro de Reichardt ( $E_T^N$ ) para los disolventes de glicerol.

Los rangos de valores del parámetro de Reichardt para cada tipo de derivados se muestran en la Figura 4.16. La polaridad y acidez disminuyen al pasar de los monoéteres de glicerol (colores reflejados de rosas a morados) a los diéteres de glicerol (colores observados azules, salvo el **808**), y mucho más al pasar a los triéteres de glicerol (colores observados verde-amarillentos).

Así pues, los 3-alcoxi-1,2-propanodiolos alifáticos (**R00**) presentan valores de  $E_T^N$  de 0,62 a 0,71, correspondientes a una zona de polaridad elevada donde se encuentran alcoholes como el etanol (0,65) o el dietilenglicol (0,71). El único monoéter fluorado preparado, el **3F00**, presenta el mayor valor de  $E_T^N$  de todos los gliceril éteres (0,78, color emitido rojo cereza), muy cercano al valor del propio glicerol (0,81), debido a la presencia de los átomos de flúor que provocan un aumento en el momento dipolar y en la acidez de la molécula (capacidad HBD).



Figura 4.17. Colores de la Betaína de Reichardt en diferentes disolventes derivados de glicerol.

Los 1,3-dialcoxi-2-propanoles alifáticos (**ROR**), algo menos polares pero sobre todo menos ácidos, al disponer solamente de un grupo hidroxilo, se encuentran en el rango de 0,36 a 0,55, una zona de polaridad media donde se sitúa la acetona (0,36), el DMSO (0,44), el ACN (0,46), junto con alcoholes comunes como el butanol (0,59) o el n-decanol (0,52). Los diéteres fluorados (**FOR**) incrementan su  $E_T^N$  hasta el intervalo 0,56–0,72, la zona de polaridad ocupada por los monoéteres de glicerol, lo que se manifiesta en los colores observados rosados o rojizos.

Los 1,2,3-trialcoxipropanos (**RRR**) no presentan a priori capacidad HBD, encontrándose en el rango de  $E_T^N$  0,14–0,20, donde aparecen otros éteres apróticos como el dietiléter (0,12) o el THF (0,21).<sup>290</sup> Curiosamente, el triéter fluorado **3F13F** posee un valor de  $E_T^N$  extraordinariamente alto para ser un disolvente aprótico (0,55, color emitido azul). Sin embargo, un estudio computacional realizado por García *et al.* ya había predicho que este triéter sería capaz de actuar como moderado dador HBD a través de los hidrógenos de los grupos trifluoroetóxido.<sup>207</sup>

Por otro lado, las mezclas presentan valores de polaridad notoriamente mayores a los de su componente HBD, concretamente 0,76–0,81 para las de **R00**, y 0,82–0,85 para las de glicerol, debido a la introducción de la sal de amonio, y sin existir importantes diferencias en los valores de  $E_T^N$  entre los **ChCl-R00** y los **N00Cl-R00**. Escasos disolventes convencionales son tan polares, pero sí numerosos líquidos iónicos y DES.<sup>291,293,294</sup> En cambio, los ArDES, en los que la disolución del pigmento resultó difícil dada su gran viscosidad, presentan valores de  $E_T^N$  menores (0,69–0,73), debido posiblemente a su menor momento dipolar y acidez. La polaridad de las mezclas aumenta por lo tanto con la fracción molar de sal de amonio, debido a las nuevas interacciones de carácter polar que dicha sal introduce en el disolvente ( $E_T(30)_{\text{N00Cl-100}} = 7,9375 \cdot \chi_{\text{HBA}} + 53,67$ ).

Resulta interesante asimismo estudiar el efecto de las características de los sustituyentes del éter en el parámetro de Reichardt (Figura 4.18). Para todas las familias de derivados, los valores de  $E_T^N$  disminuyen de una forma no lineal con el aumento en la longitud de la cadena R, dado que disminuye tanto la polaridad como la acidez. La ramificación de la cadena R produce efectos contrapuestos en polaridad y acidez lo que lleva a una tímida disminución en los valores de  $E_T^N$ . En cambio, la presencia de flúor dispara en todos los casos la polaridad, como ya se ha visto, siendo los disolventes fluorados los más polares de cada familia (desplazamiento hipsocrómico), y en mayor medida cuanto mayor sea la cantidad de átomos de F (compárense los **F0F** con **F00**). Todo esto implica que la polaridad del disolvente va a poder ser controlada a voluntad mediante la sustitución y características de la cadena carbonada R, tanto en los éteres como en los DES.

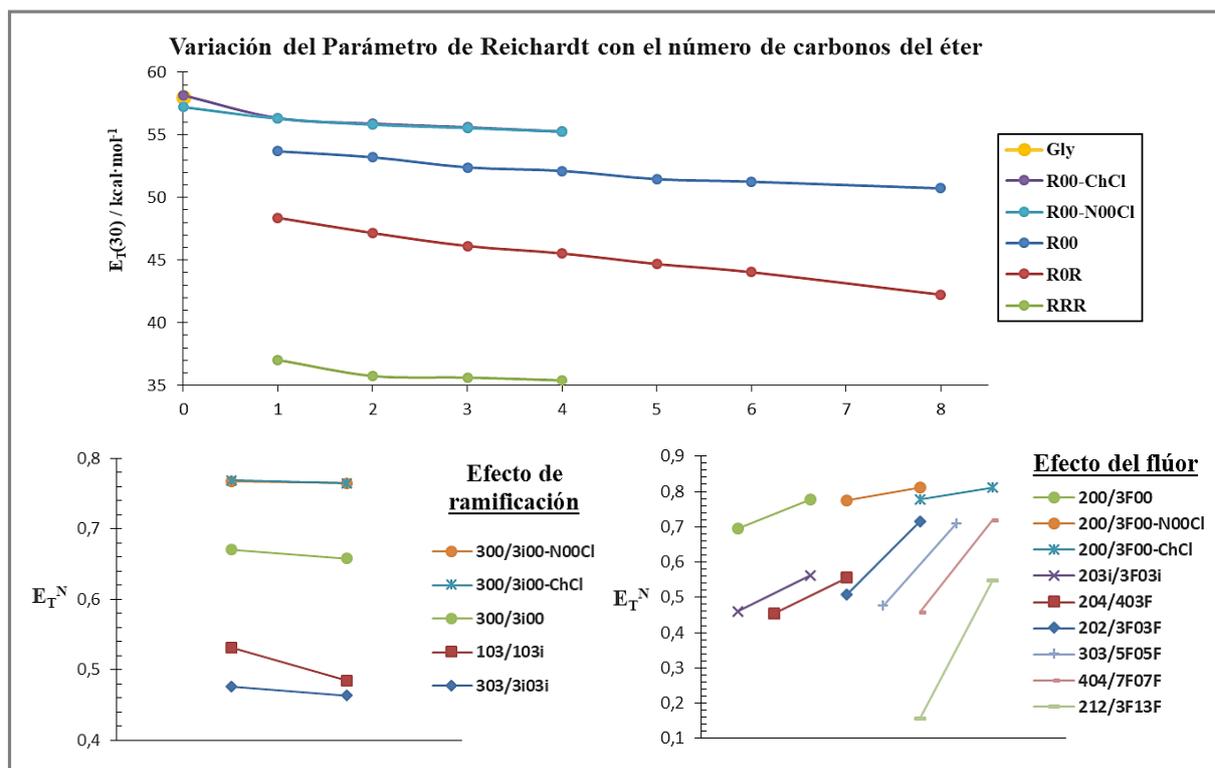


Figura 4.18. Estudio de los efectos de longitud, ramificación y presencia de flúor en el parámetro  $E_T^N$ .

#### 4.2.8.2.- Parámetros de Kamlet-Taft ( $\pi^*$ , $\alpha$ y $\beta$ )

Los tres parámetros de Kamlet y Taft cuantifican diferentes aspectos de polaridad. El parámetro  $\pi^*$  es una medida de (dipolaridad + polarizabilidad), el parámetro  $\alpha$  de la acidez (capacidad HBD) y el parámetro  $\beta$  de la basicidad (capacidad HBA). Estos parámetros están fuertemente interrelacionados mediante Relaciones Lineales de Energía de Solvatación (LSER),<sup>262</sup> y no solo se emplean para estudiar la capacidad de solvatación, si no que sirven para la predicción de constantes de velocidad, de equilibrio o incluso la solubilidad en diferentes disolventes.

$$\text{Propiedad} = \text{Propiedad}_0 + s \cdot (\pi^* + d \cdot \delta) + a \cdot \alpha + b \cdot \beta \quad \text{Ecuación 4.20}$$

El parámetro  $\pi^*$  se suele determinar habitualmente midiendo el cambio en la  $\lambda_{\max}$  de la banda de absorción de la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el espectro UV de una serie de compuestos aromáticos capaces de interactuar con los disolventes, dando lugar a escalas de valores no siempre coincidentes. En nuestro caso, se ha utilizado el compuesto propuesto por Laurence *et al.*, el 4-nitroanisol, utilizando para el cálculo del parámetro  $\pi^*$  la Ecuación 4.21.<sup>290</sup> Aunque también se intentó la determinación de este parámetro mediante el empleo de 4-nitro-*N,N*-dialquilánilinas, éstas fueron descartadas al no poder reproducir la forma y la  $\lambda_{\max}$  de la banda.

$$\pi^*(p\text{-nitroanisol}) = 14,57 - 4270 \cdot \tilde{\nu}_{\max} = 14,57 - \frac{4270}{\lambda_{\max}(nm)} \quad \text{Ecuación 4.21}$$

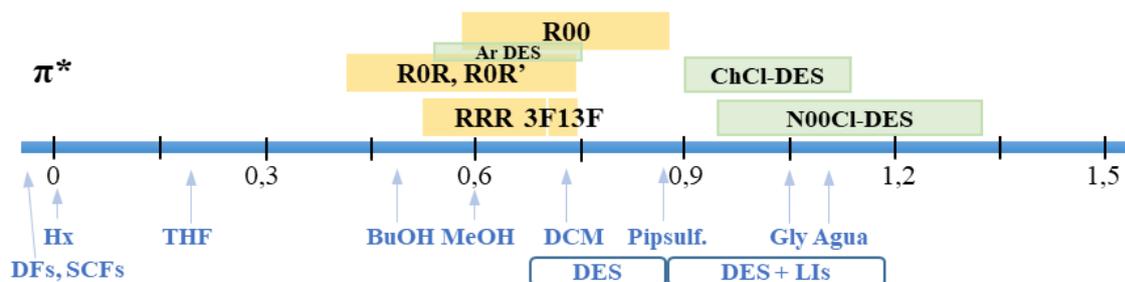
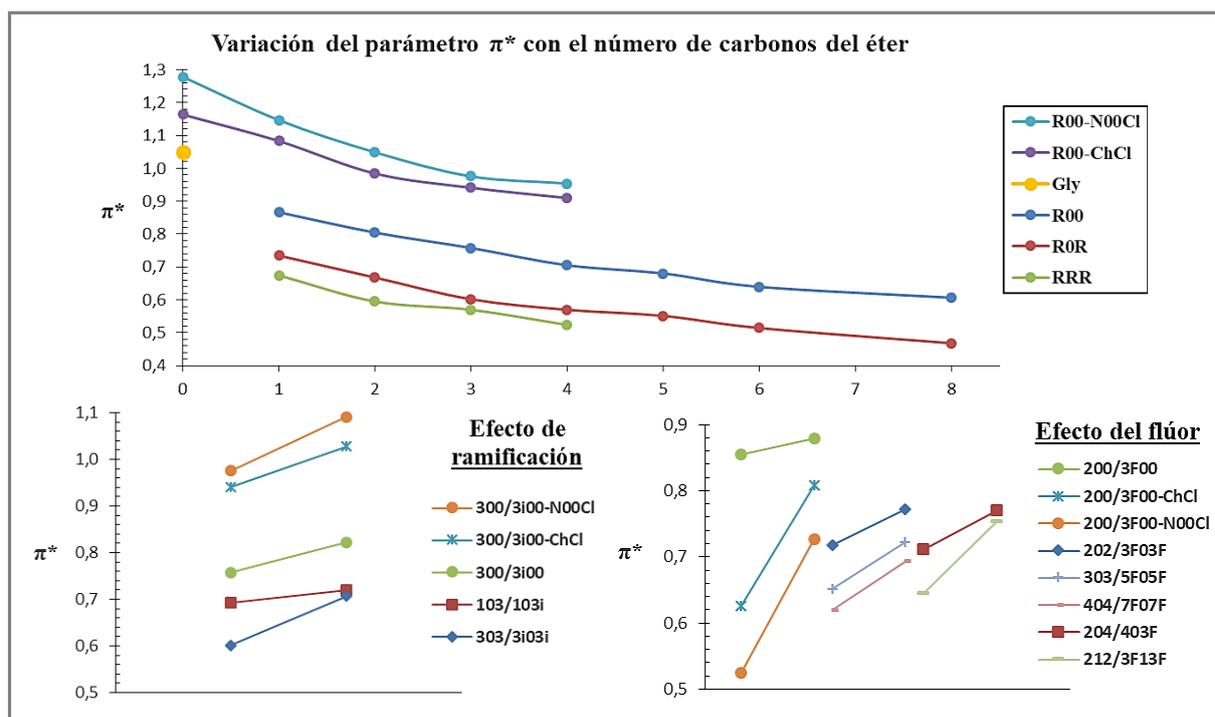


Figura 4.19. Rangos de valores del parámetro  $\pi^*$  para los disolventes de glicerol y convencionales.

Primero se optimizaron los parámetros experimentales y la concentración de p-nitroanisol en varios disolventes convencionales como DCM (0,73), MeOH (0,60), EtOH (0,57), <sup>i</sup>PrOH (0,53) y OctOH (0,43), comprobando la calidad de los valores con los tabulados por P. G. Jessop,<sup>290</sup> antes de pasar a estudiar los derivados de glicerol (1,05). Los valores de  $\pi^*$  de los éteres de glicerol son inferiores a 1, como sucede con la totalidad de los disolventes convencionales, ya que este parámetro fue definido inicialmente en una escala de 0 (ciclohexano) a 1 (DMSO). Fuera de este rango se encuentran, con valores negativos, los disolventes fluorosos y supercríticos,<sup>42</sup> y por encima de 1, y como se verá a continuación, los disolventes eutécticos y los líquidos iónicos.<sup>61</sup>

Los rangos de valores de  $\pi^*$  solapan para los diferentes tipos de éteres: 0,59–0,87 (**R00**), 0,42–0,73 (**R0R**), 0,58–0,72 (**R0R'**) y 0,52–0,70 (**RRR**), cubriendo la zona media-alta de polaridad donde se encuentran alcoholes, dioles, éteres, cetonas y disolventes halogenados.<sup>273</sup> Por otro lado, los DES presentan valores de  $\pi^*$  mucho mayores que los de los monoéteres, debido a la polaridad y polarizabilidad que introduce la sal de amonio ( $\pi^*_{\text{N00Cl-100}} = 0,8428 \cdot \chi_{\text{HBA}} + 0,8682$ ). Además, al incluir este parámetro la polarizabilidad, se observa una clara diferenciación entre los valores de las mezclas con **ChCl** (0,91–1,16) y con **N00Cl** (0,95–1,28). Esta segunda sal posee un grupo CH<sub>2</sub>OH adicional, además de un mayor efecto polarizante, lo que aumenta el valor de  $\pi^*$ , superando al de otros DES recientemente descritos.<sup>293,295</sup> De nuevo, en un rango de polaridad más bajo aparecen los ArDES (0,55–0,77). En la Figura 4.20 se aprecia cómo las tendencias de  $\pi^*$  se aproximan a las observadas para los parámetros físicos de polaridad. Hay un claro descenso en el valor de  $\pi^*$  al aumentar el número de carbonos de la cadena R del éter. Los grupos hidroxilo incrementan el valor de  $\pi^*$ , siendo los **000-DES** los disolventes más polares (1,16 y 1,28). La ramificación aumenta el valor de  $\pi^*$  al pasar de **3** a **3i**, aunque no al pasar de **8** a **62**, probablemente porque se amortigua el efecto al alargar la cadena. Finalmente, la presencia de átomos de flúor aumenta mucho el valor de  $\pi^*$ . Mencionar el interesante caso del DES ternario **N00Cl-100/3F03F**, al pasar de **100** a su mezcla con **N00Cl** el valor de  $\pi^*$  pasa de 0,87 a 1,15, mientras que al introducir el éter fluorado **3F03F**, menos polarizable (0,72), el valor de  $\pi^*$  de la mezcla baja a 0,97.



**Figura 4.20.** Estudio de los efectos de longitud, ramificación y presencia de flúor en el parámetro  $\pi^*$ .

Hay que mencionar por último que, alternativamente al empleo de compuestos solvatocrómicos para la determinación del parámetro  $\pi^*$ , Y. Marcus propuso la Ecuación 4.22 para el cálculo de este parámetro mediante el momento dipolar permanente de la molécula.<sup>273</sup>

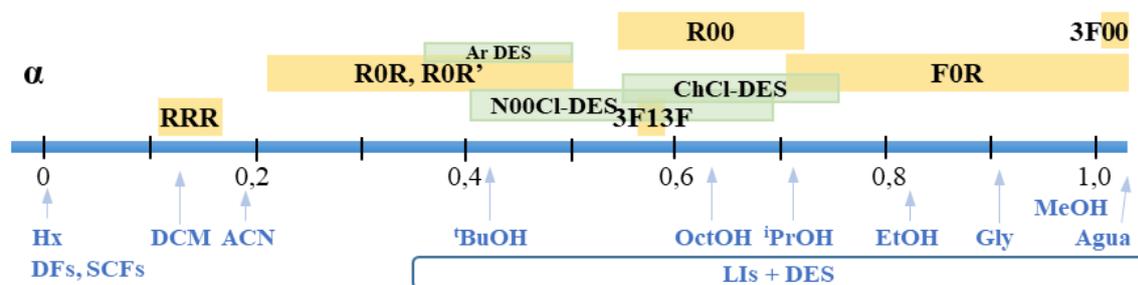
$$\pi^* = 0,03 + 0,23 \cdot \mu \quad \text{Ecuación 4.22}$$

Utilizando esta ecuación se calcularon los valores de  $\pi^*$  para todos los éteres de glicerol. En general, y con la excepción de los éteres que contienen flúor en su composición, los valores son similares a los obtenidos mediante medidas solvatocrómicas (4-nitroanisol), con una desviación estándar promedio de  $\pm 0,027$ . Por ello, en ausencia de medidas experimentales, el valor de  $\pi^*$  de los éteres no fluorados puede estimarse de forma aceptable a partir de su momento dipolar.

La formación de un enlace de Hidrógeno requiere de una molécula dadora con cierto carácter ácido y de una molécula aceptora electronegativa. Para cuantificar la capacidad dadora de enlaces de H (HBD) o acidez de los disolventes se ha utilizado el **parámetro  $\alpha$  (Kamlet-Taft)**. Este parámetro puede ser determinado de forma espectroscópica gracias a la utilización del yoduro de 4-carbometoxi-1-etilpiridinio (prueba Z),<sup>296</sup> aplicando la Ecuación 4.23.<sup>290</sup>

$$\alpha (Z) = 0,0485 \cdot Z - 2,75 - 0,46 \cdot \pi^*; \text{ donde } Z (\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}) = \frac{28591}{\lambda_{\max}(\text{nm})} \quad \text{Ecuación 4.23}$$

Sin embargo, para el caso de los gliceril éteres no se consiguió obtener espectros con una forma óptima de la banda de la que tomar el valor de la  $\lambda_{\max}$ , por lo que este método fue desechado.



**Figura 4.21.** Rangos de valores del parámetro  $\alpha$  (HBD) para los disolventes de glicerol.

Como alternativa se ha usado un método basado en el desplazamiento relativo en  $^{13}\text{C}$  RMN de dos carbonos del compuesto *N,N*-dimetilbenzamida al ser solvatado por un disolvente.<sup>297,298</sup>

$$\alpha(\text{benzamida}) = 0,356 \cdot ((d_{\text{orto}} - d_{\text{CO}}) - 42,42 - 0,53 \cdot \pi^*) \quad \text{Ecuación 4.24}$$

Para comenzar se optimizó la concentración de la benzamida, en este caso para los disolventes DCM (0,13), MeOH (1,09), EtOH (0,82), *i*PrOH (0,71), OctOH (0,64), **000** (0,91) y **100** (0,72), previamente a la determinación del valor de  $\alpha$  para todos los disolventes de glicerol.

Los rangos de  $\alpha$  por familias de éteres de glicerol son, exceptuando los derivados con flúor, 0,55–0,72 (**R00**), 0,21–0,49 (**R0R-R0R'**) y 0,11–0,16 (**RRR**). Los monoéteres y diéteres, disolventes próticos, presentan valores de  $\alpha$  altos-medios, similares a los de alcoholes comunes. El gran descenso en el valor de  $\alpha$  de los monoéteres a los diéteres se explicaría por la menor acidez que presenta la molécula con un solo grupo hidroxilo secundario frente a dos grupos hidroxilo, uno de ellos primario además de por la presencia de dos sustituyentes dadores electrónicos vecinos. En cambio, en los triéteres el valor de  $\alpha$  debería ser nulo al carecer de grupos hidroxilo, pero existe un pequeño “ $\alpha$  residual” debido a los C–H, como ocurre en disolventes como DCM o ACN. La presencia en la molécula de átomos electroattractores como el flúor, es la principal forma de incrementar su capacidad HBD y por tanto  $\alpha$ . En este caso, tenemos los valores 1,11 (**3F00**), 0,72–1,10 (**F0R**) y 0,58 (**3F13F**), cubriendo una zona en la que solamente se encuentran disolventes muy ácidos como el agua (1,17), ácido acético (1,12), metanol (1,09) o glicerol (0,91).<sup>273</sup>

Al estudiar cómo influye la naturaleza de los sustituyentes en la acidez de los éteres (Figura 4.22), es importante tener presente que todo aquello que retire densidad electrónica de los grupos hidroxilo va a incrementar la acidez de sus protones, poniendo el ejemplo extremo de los éteres fluorados. De ahí que aumentar la longitud de la cadena disminuya progresivamente la acidez, de forma paralela en mono- y diéteres. En los triéteres no hay una tendencia apreciable. En todos los casos, el efecto de ramificación de los grupos isopropilo conduce a una disminución en el valor de alfa. Los valores de acidez  $\text{pK}_a$  calculados para varios de los éteres parecen corroborar las tendencias de acidez de  $\alpha$  (13,76 vs 13,68 para **3i03i** y **303**, y 13,24 vs 13,71 para **3F03F** y **202**).

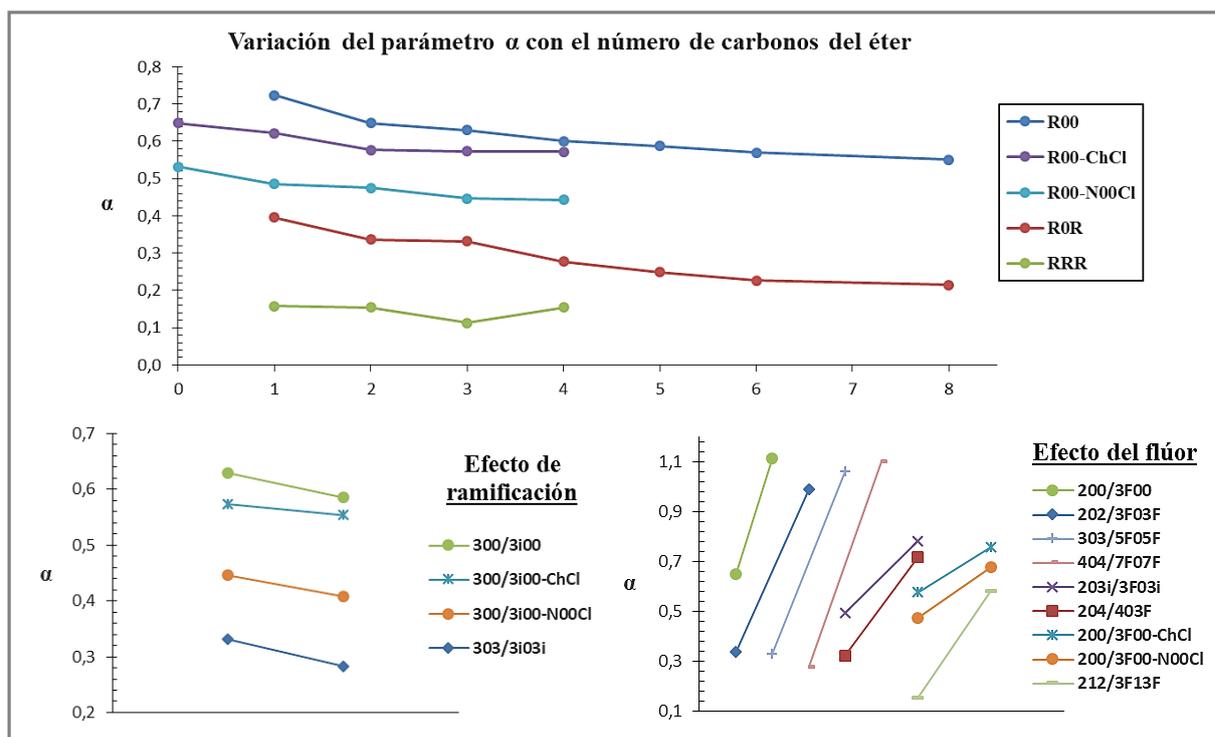


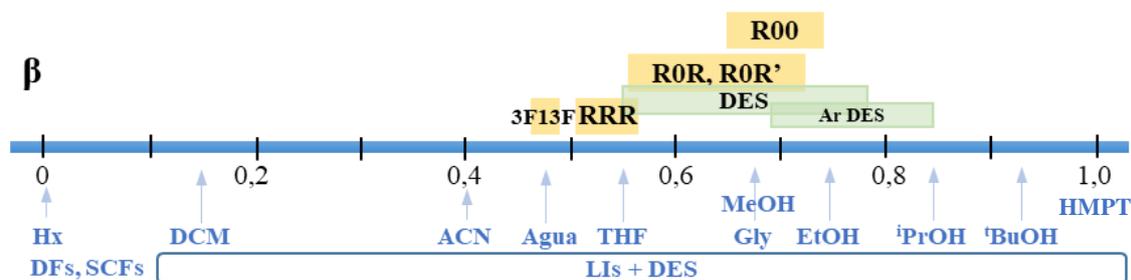
Figura 4.22. Estudio de los efectos de longitud, ramificación y presencia de flúor en el parámetro  $\alpha$ .

Por otro lado, resulta interesante señalar que la formación de las mezclas de tipo eutéctico implica una disminución en el valor del parámetro  $\alpha$  ( $\alpha_{\text{N00Cl-100}} = -0,7143 \cdot \chi_{\text{HBA}} + 0,7272$ ), disminución que es más acusada para el caso de los **N00Cl-R00** (0,41–0,68) que para el caso de los **ChCl-R00** (0,55–0,76). Esto se debe a que al formarse la mezcla eutéctica parte de los enlaces de Hidrógeno que anteriormente el monoéter libre podía establecer con el pigmento, pasan a formarse con la sal de amonio, siendo más numerosos para el caso de la sal **N00Cl** que para el de la sal **ChCl**. Los ArDES presentan en cambio valores de  $\alpha$  intermedios (0,53–0,60).

Cabe decir por último que el parámetro  $\alpha$  todavía es habitualmente calculado en la literatura usando expresiones que relacionan parámetros solvatocrómicos,<sup>294</sup> y sobre las que se construyen los sistemas de clasificación de disolventes. Concretamente, se considera que el  $E_T(30)$  contiene los efectos de polaridad de  $\pi^*$  y los de acidez de  $\alpha$ . De ahí que el parámetro  $\alpha$  pueda calcularse a partir de los parámetros mencionados con la ecuación de Abboud-Abraham-Kamlet-Taft:<sup>290</sup>

$$\alpha (\text{calculado}) = 0,0649 \cdot E_T(30) - 2,03 - 0,72 \cdot \pi^* \quad \text{Ecuación 4.25}$$

Así pues, se dispone de los valores de  $\alpha$  experimentales y calculados para todos los disolventes de glicerol. Los valores estimados deberían emplearse únicamente para el caso de no disponer del valor experimental, ya que presentan una desviación que aumenta sensiblemente con la longitud de la cadena R (de +2 a 30%) y disminuye en presencia de flúor (de -2 a -7%).



**Figura 4.23.** Rangos de valores del parámetro  $\beta$  (HBA) para los disolventes de glicerol.

El **parámetro  $\beta$**  es complementario al parámetro  $\alpha$  ya que cuantifica la basicidad, entendida como la capacidad aceptora de enlaces de H (HBA) y dadora de pares de electrones (EPD). Este parámetro se determina gracias al desplazamiento de una banda UV de un nitrocompuesto al ser solvatado por un disolvente. Para ello se utilizó 4-nitroanilina y 4-nitrofenol, eligiendo este último al proporcionar mejores valores para los disolventes test: DCM (0,15), MeOH (0,68), EtOH (0,74), *i*PrOH (0,80) y glicerol (0,67). Las condiciones experimentales se optimizaron previamente al cálculo de los valores de  $\beta$  para todos los disolventes mediante el empleo de la Ecuación 4.26.<sup>290</sup>

$$\beta (p - \text{nitrofenol}) = 12,126 - \frac{3460}{\lambda_{\max}(\text{nm})} - 0,57 \cdot \pi^* - 0,12 \cdot \delta \quad \text{Ecuación 4.26}$$

La determinación de este parámetro requiere disponer de buenos valores de  $\pi^*$ , ya que  $\beta$  tiene en cuenta los efectos de polarización de fondo, así como la ocasionada por anillos aromáticos o átomos halogenados (a través del valor de  $\delta$ ). Estas dificultades han limitado mucho la disponibilidad de  $\beta$  en la bibliografía.<sup>273</sup> En la Figura 4.23 se aprecia cómo mono- y diéteres de glicerol presentan valores de  $\beta$  muy similares (0,65–0,73 y 0,59–0,71), ya que ambos son disolventes polares (como metanol o glicerol) con similar capacidad para aceptar enlaces de H. Los triéteres presentan valores de  $\beta$  menores (0,47–0,56), más parecidos a los de otros disolventes apróticos como THF (0,55) o acetona (0,48). De forma opuesta a como ocurría con la acidez  $\alpha$ , la basicidad  $\beta$  se incrementa al introducir la sal de amonio ( $\beta_{\text{N00Cl-100}} = 0,0583 \cdot \chi_{\text{HBA}} + 0,6844$ ), especialmente en las mezclas con **ChCl** (0,66–0,77). Los ArDES presentan los valores de mayor basicidad (0,69–0,84) debido al efector dador resonante electrónico que introducen los anillos aromáticos en la molécula de éter. En cualquier caso, todos los disolventes de tipo eutéctico estudiados presentan valores de  $\beta$  similares a la mayoría de LIs y DES descritos.<sup>61,290,294</sup>

La variación del parámetro  $\beta$  con los sustituyentes R del éter es más mucho reducida (Figura 4.24). Así pues, su valor aumenta ligeramente con la longitud de la cadena R, y el efecto opuesto ocurre con la ramificación, tanto para el caso de los isopropóxidos como para los 2-etilhexilóxidos, debido principalmente a las cuestiones electrónicas que modulan la basicidad que presentan los átomos de O aceptores de enlaces de H de la molécula (véase el parámetro  $\alpha$ ).

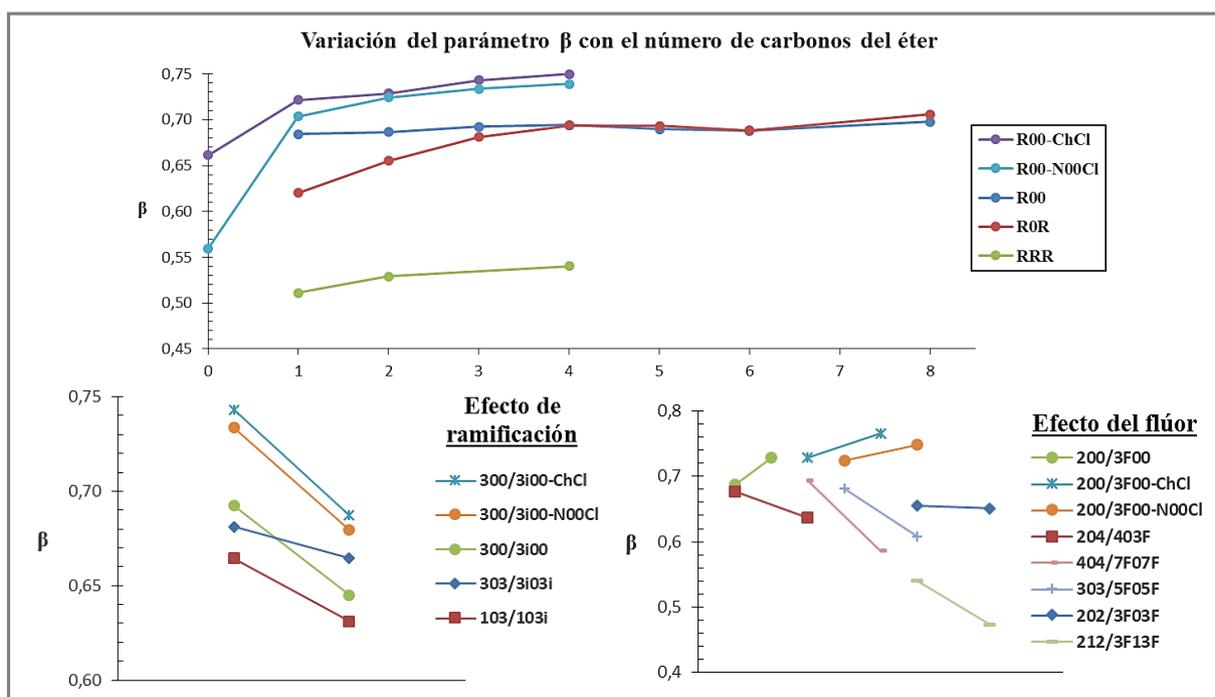


Figura 4.24. Estudio de los efectos de longitud, ramificación y presencia de flúor en el parámetro  $\beta$ .

Finalmente, la presencia de flúor conduce a dos tendencias opuestas en el valor de  $\beta$ . En el caso de los monoéteres y sus DES, se produce un pequeño incremento de la capacidad HBA atribuible a la introducción de átomos de F, también aceptores de enlaces de H. En cambio, en el caso de los diéteres y triéteres este efecto se ve fuertemente contrarrestado por la reducción del carácter básico de los átomos de O aceptores debido a la presencia de un mayor número de átomos electroattractores de F en la molécula (véase  $7F07F > 5F05F > 3F03F$ ), lo que disminuye  $\beta$ .

#### 4.2.8.3.- Resumen de los parámetros solvatocrómicos de polaridad

Como ha quedado expuesto a lo largo del apartado, los parámetros de Reichardt y Kamlet-Taft han sido determinados para todos los disolventes de glicerol, ofreciendo una completa visión de su polaridad, polarizabilidad y de su capacidad para establecer enlaces de H. Estos amplios rangos de valores en función de sus características estructurales se recogen en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3. Rangos de valores de los principales parámetros solvatocrómicos determinados.

	$E_T(30) / \text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$	$E_T^N$	$\pi^*$	$\alpha$	$\beta$
<b>000</b>	57,08	0,81	1,05	0,91	0,67
<b>R00</b>	50 – 56	0,62 – 0,78	0,59 – 0,87	0,55 – 1,11	0,65 – 0,73
<b>R0R</b>	42 – 54	0,36 – 0,72	0,42 – 0,73	0,21 – 1,10	0,59 – 0,71
<b>R0R'</b>	45 – 49	0,43 – 0,56	0,58 – 0,72	0,32 – 0,78	0,63 – 0,68
<b>RRR</b>	35 – 48	0,14 – 0,55	0,52 – 0,70	0,11 – 0,58	0,47 – 0,56
<b>ChCl-R00</b>	54 – 58	0,76 – 0,85	0,91 – 1,16	0,55 – 0,76	0,66 – 0,77
<b>N00Cl-R00</b>	53 – 57	0,69 – 0,82	0,95 – 1,28	0,41 – 0,68	0,56 – 0,75
<b>ArDES</b>	53 – 55	0,69 – 0,73	0,55 – 0,77	0,53 – 0,62	0,68 – 0,84

### 4.2.9.- Viscosidad

Una de las propiedades más importantes desde el punto de vista del uso de un disolvente a escala industrial o comercial es la viscosidad. Esta propiedad describe la oposición interna que presenta un líquido a fluir, lo que viene muy influenciado por las interacciones intermoleculares, así como por el volumen libre y la simetría de la molécula. Una viscosidad elevada no solamente disminuye la fluidez de un disolvente, si no que va a dificultar los procesos de homogeneización, disolución y extracción, facilitando la aparición de gradientes térmicos y de concentración.

Las dos principales magnitudes de viscosidad son la **viscosidad cinemática ( $\nu$ )** y la dinámica ( $\eta$ ). Existen diferentes métodos para la determinación experimental de la viscosidad. En el caso de los disolventes de glicerol se ha empleado un método de flujo estático utilizando diferentes viscosímetros de caída suspendida, los cuales permiten medir un tiempo de flujo que es proporcional a su viscosidad cinemática. Los rangos de valores medidos para cada tipo de disolvente se recogen en la Tabla 4.4. Vienen expresados en unidades de centistokes, unidad utilizada dado que permite una escala de números enteros ( $1 \text{ cSt [CGS]} = 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1} \text{ [SI]}$ ).

**Tabla 4.4. Valores de viscosidad cinemática de los disolventes de glicerol estudiados (en cSt).**

<i>Éteres</i>	<b>298,15 K</b>	<b>343,15 K</b>	<i>Mezclas</i>	<b>298,15 K</b>	<b>343,15 K</b>
<b>R00</b>	35 – 115	4,9 – 11,7	<b>ChCl-R00</b>	117 – 124	17,1 – 18,4
<b>3F00</b>	49,9	6,0	<b>N00Cl-R00</b>	402 – 516	32,0 – 38,4
<b>R0R</b>	3,4 – 21,8	1,1 – 2,4	<b>ChCl-000</b>	308,7	33,6
<b>R0R'</b>	3,4 – 5,3	1,2 – 1,5	<b>N00Cl-000</b>	2277	99,7
<b>F0R</b>	4,2 – 12,1	1,3 – 2,5	<b>ChCl-Ar00</b>	> 1500	59 – 99
<b>RRR</b>	0,8 – 2,4	0,4 – 1,0	<b>N00Cl-Ar00</b>	> 8000	115 – 184
<b>FRF</b>	1,9 – 3,9	0,7 – 1,2	<b>TDES</b>	252,1	24,1

Sin embargo, la viscosidad cinemática solamente hace referencia al componente intrínseco de la viscosidad, por lo que es necesario conocer la viscosidad absoluta o dinámica del disolvente. Esta se define como el cociente entre la tensión interna que experimenta el fluido en movimiento y su gradiente de velocidad, el cual es generado por los diferentes rozamientos que experimentan la superficie y el seno del disolvente al fluir. Por ello la **viscosidad dinámica ( $\eta$ )** es directamente proporcional a la viscosidad cinemática y a la densidad, y suele expresarse habitualmente en unidades de centipoises ( $1 \text{ cP [CGS]} = 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s [SI]}$ ). Como ya se ha comentado anteriormente, uno de los principales inconvenientes que presenta el uso directo del glicerol es su gran viscosidad (1200 cP, t.a.).<sup>93</sup> Pues bien, tal y como se puede apreciar en la Figura 4.25, todos los éteres de glicerol reducen en gran medida su viscosidad con respecto a la del glicerol del que proceden, y en general también lo hacen los DES formados tanto con glicerol como con sus éteres derivados.

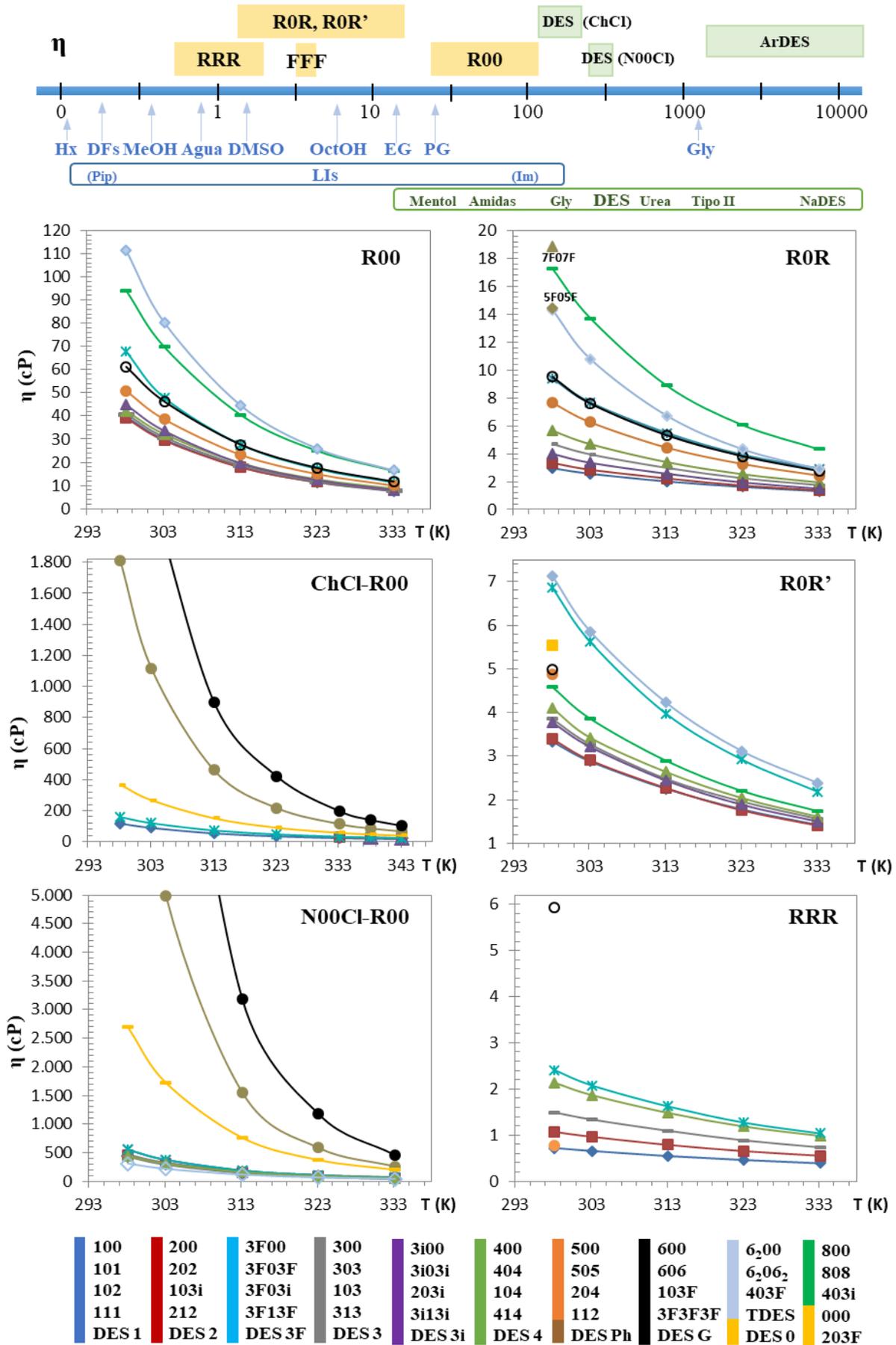


Figura 4.25. Rangos de valores y variación de la viscosidad dinámica ( $\eta$ ) con la Temperatura.

En una escala de menor a mayor viscosidad, en primer lugar se encuentran los triéteres de glicerol (0,7–2(6) cP a 298,15 K). Dado que son moléculas apróticas no son capaces de establecer enlaces de H, una de las interacciones intermoleculares que más contribuye al aumento de los valores de viscosidad. Esto provoca un descenso de viscosidad de casi tres órdenes de magnitud con respecto al glicerol, siendo sus valores similares a los valores del agua (0,9 cP) y los disolventes orgánicos convencionales, los fluorosos y los ésteres de ácidos grasos (0,1–5 cP).<sup>274,276</sup> A continuación, se encuentran los diéteres de glicerol, tanto simétricos (3–19 cP) como no simétricos (3–7 cP). Los **ROR**<sup>(9)</sup>, en función de sus sustituyentes pero no mucho más que los **RRR**, presentan viscosidades propias de los disolventes orgánicos viscosos (DMSO, SK), sobre todo de alcoholes (tBuOH 4,4 cP, OctOH 7,4 cP, DecOH 11,3 cP, EG 16,1 cP).<sup>273</sup> En cambio, los monoéteres de glicerol aumentan sensiblemente su viscosidad (39 – 110 cP), debido en gran medida a sus dos grupos hidroxilo capaces de establecer una gran red de enlaces de H. En cualquier caso, existen disolventes comunes que se encuentran en dicho rango de viscosidad, tales como ciclohexanol (41,1 cP), propilenglicol (42,2 cP), butilenglicol (71,5 cP) o PEG-400 (120 cP).<sup>273</sup>

La viscosidad de los disolventes es también muy dependiente de las características de las cadenas R de los sustituyentes del éter. Cuanto mayor es la longitud de las mismas, más aumenta la viscosidad, y no lo hace de una forma aditiva, si no exponencial. Véase por ejemplo la serie de monoéteres **200**, **300**, **400**, **500**, **600** y **800** con valores de 39,1, 40,9, 42,3, 50,8, 61,3 y 94,2 cP (respectivamente a 298,15 K). Lo mismo ocurre en las series de los éteres **ROR**, **FOR**, **3iOR** y **R1R**. Esto es debido a los dos efectos aditivos que se producen cuando aumenta el número de carbonos, el aumento de las interacciones entre las cadenas R, y el aumento del volumen ocupado del líquido. Considerando un modelo simplificado, cada molécula ocupa un volumen  $V_o$  relacionado con el volumen de Van der Waals ( $4/3 \pi r_W^3 + V_{int}$ ), además de un volumen libre  $V_{free}$ , definido como la mitad del espacio vacío que existe entre dos moléculas. Si se considera que el volumen molar  $V_m$  es la suma de ambos volúmenes, el  $V_{free}$  puede estimarse por diferencia de  $V_m$  y  $V_o$ . Un cálculo preciso de  $V_o$  requiere del conocimiento de parámetros que escapan del alcance de esta tesis, pero su estimación puede servir para comprender mejor el comportamiento de la viscosidad.<sup>128</sup> Para ello se utiliza la *Teoría de huecos (the hole theory)* que permite explicar la viscosidad a través de la dificultad que experimenta una molécula al atravesar un hueco dejado por dos moléculas vecinas.<sup>69,299,300</sup> Así, la *fluidez del disolvente* ( $1/\eta$ ) viene dada por el tamaño relativo del hueco y por las fuerzas intermoleculares. Cuanto mayor sea la ratio  $V_{free}/V_o$  más fácilmente podrá la molécula atravesar el hueco. En cambio, las interacciones que dicha molécula establezca con las vecinas, retrasarán en mayor o menor medida su avance (fluidez). Como ya se ha descrito para otros líquidos orgánicos, LIs y DES,<sup>301</sup> cuando se alarga la cadena R se maximizan ambos efectos, al disminuir el tamaño relativo del hueco ( $V_{free}/V_o$ ), así como al aumentar las interacciones, mediante las fuerzas dispersivas, lo que provoca un notable aumento en los valores de viscosidad.

El efecto de ramificación provoca reologías inversas para los monoéteres y diéteres de glicerol, poniendo de manifiesto una competición entre los dos efectos descritos. En el caso de los **R00**, la disminución del volumen libre en la molécula ramificada conduce a un aumento en la viscosidad,<sup>302</sup> al dificultarse el flujo de las moléculas a través de un hueco más pequeño. Esto se manifiesta por ejemplo al comparar las viscosidades de **300** (40,9 cP, t.a.) y **3i00** (44,8 cP), o las de **800** (94,2 cP) y **6200** (111,4 cP). En cambio en el caso de los diéteres, que presentan una mayor cantidad total de interacciones, este efecto pasa a predominar sobre la reducción del volumen libre. La ramificación de las cadenas reduce el número de interacciones disminuyendo la viscosidad para todos los ejemplos estudiados: **303** y **3i03i** (4,7 vs 4,0 cP), **808** y **62062** (17,3 vs 14,3 cP), **103** y **103i** (3,8 vs 3,4), etc. Por último, la presencia de flúor conduce en todos los casos a un aumento importante de la viscosidad, debido a que se incrementa el número y fortaleza de los enlaces de H formados, además de aumentar la densidad y disminuir la ratio  $V_{\text{free}}/V_o$ . Este efecto es conocido en otros líquidos orgánicos como etanol y TFE (1,1 vs 1,8 cP). En el caso de los éteres fluorados el valor de  $\eta$  a 298,15 K llega a incrementarse entre un 40 y un 120% por cada grupo  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  introducido, mostrando como ejemplo el paso de **404** a **7F07F** donde  $\eta$  se triplica (5,65 a 18,8 cP).

Por otro lado, la viscosidad de los disolventes eutécticos ha sido también estudiada de forma satisfactoria usando la *Teoría de huecos*.<sup>299,303,304</sup> Para ello se utiliza el mismo razonamiento pero teniendo en cuenta que el volumen ocupado por el DES se aproxima a través de la expresión:

$$V_o = (V_{\text{HBA}} \cdot \chi_{\text{HBA}} + V_{\text{HBD}} \cdot \chi_{\text{HBD}}) \cdot N_A \quad \text{Ecuación 4.27}$$

Los disolventes de tipo eutéctico presentados en esta memoria muestran tres comportamientos distintos en lo referente a los valores de viscosidad dinámica. En primer lugar, en las mezclas que contienen monoéteres **R00** alifáticos se produce un incremento de la viscosidad con respecto al componente HBD al adicionar la sal de amonio. Este fenómeno ya fue descrito por Abbott *et al.* para DES basados en dioles como la etalina (16 a 37 cP) o butalina (65 a 140 cP).<sup>69,304</sup> Para los nuevos disolventes **ChCl-R00** se observa el mismo aumento proporcional en  $\eta$ , con un rango de viscosidad de 130–162 cP (t.a.). Por otro lado, se observa que las mezclas de la sal **N00Cl** triplican los valores de  $\eta$  (440–550 cP), debido al mayor número de interacciones que introduce a través de su grupo hidroximetileno adicional. Una propuesta para moderar su viscosidad, la sustitución de uno de los **R00** de la mezcla por un diéter de glicerol, ha funcionado para el caso de **N00Cl-100/3F03F** (310,7 vs 452,6 cP). De cualquier forma, los valores observados son similares a los de diversos DES de tipo III y LIs.<sup>72,277,305,306</sup> Los DES muestran las mismas tendencias de  $\eta$  con los sustituyentes del componente HBD descritas para los monoéteres debido a los mismos motivos. En segundo lugar, los DES basados en glicerol muestran viscosidades moderadas (368 cP para **ChCl-000** y 2693 cP para **N00Cl-000**, a t.a.), pero que serían similares a las de DES de tipo III como la relina 750 cP o la malina 1124 cP, y de tipo II, como la cromelina 2346 cP.<sup>239,244</sup>

La mezcla **ChCl-000** reduce sensiblemente la viscosidad con respecto al glicerol gracias a la adición de la sal de amonio, algo ya descrito por Abbott,<sup>128</sup> debido a la disrupción que provoca dicha sal en la red de enlaces de H del glicerol. En cambio, el hidroxilo adicional de la sal **N00Cl** parece contribuir más aún a la formación de enlaces de H, provocando el aumento de su viscosidad. En tercer lugar, los cuatro ArDES presentan valores de  $\eta$  muy elevados, de 1813 a más de 10000 cP (t.a.), siendo éste el rango de viscosidad de los NaDES derivados de azúcares (8000–15000 cP) o los DES de tipo IV (>10000 cP),<sup>77,78</sup> pero sin alcanzar la viscosidad de los DES de tipo I (e.g. 85000 cP el ChCl-ZnCl<sub>2</sub>).<sup>288</sup> Esto se debe a las fuertes interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$  que se producen entre anillos aromáticos y a las  $\pi$ -OH, así como a la pequeña ratio  $V_{\text{free}}/V_o$  para estos líquidos.

Como se observa en la Figura 4.25, los valores de viscosidad de los disolventes decrecen de forma exponencial al aumentar la temperatura. Esto se debe a que  $\eta$  viene muy influida por la fortaleza de las interacciones intermoleculares, fundamentalmente dispersivas y de hidrógeno, pero también electrostáticas en el caso de los DES.<sup>301</sup> Estas interacciones se debilitan o rompen con el incremento de la temperatura, además de incrementarse el volumen libre, lo que facilita enormemente la fluidez de las moléculas, y por tanto minimiza su viscosidad. Como es lógico, este fenómeno va a ser más importante en aquellos disolventes que presenten mayor cantidad de interacciones, como los **R00** frente a los **RRR**, los éteres de larga cadena, o los fluorados, para los que el incremento de  $\eta$  de 40-120% con respecto al homólogo sin flúor a 298,15 K se reduce hasta el 20-50% a 333,15 K. Es por ello que la moderada viscosidad de algunos de los nuevos disolventes derivados de glicerol no es a priori un inconveniente para su empleo, ya que ésta se reduce drásticamente con la temperatura. La mayor parte de los disolventes presentan un comportamiento de Arrhenius con la temperatura,<sup>128,300</sup> por lo que los datos de  $\eta$  se ajustaron a la Ecuación 4.28,

$$\ln \eta = \frac{E_{\eta}}{RT} + \ln \eta_0 \quad \text{Ecuación 4.28}$$

donde  $\eta$  está en cP,  $T$  en Kelvin,  $R$  es  $8,31445 \cdot 10^{-3} \text{ kJ} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $E_{\eta}$  en  $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  y  $\ln \eta_0$  es el parámetro de ajuste  $b$  (Tabla 4.5, apéndice A10). La energía de activación de flujo viscoso,  $E_{\eta}$ , es una constante característica que está relacionada con la energía necesaria para que el líquido comience a fluir y que es proporcional a la viscosidad. Esto se observa en el descenso progresivo de los valores de  $E_{\eta}$  con la sustitución de los grupos hidroxilo del glicerol desde 45 hasta menos de  $20 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , con valores de  $E_{\eta}$  similares a los descritos para numerosos alcoholes y dioles.<sup>273</sup> Aumentar la longitud o el número de grupos  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  conlleva aumentos en la  $E_{\eta}$  de entre 1 y 5  $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ . Por último los DES, y especialmente los ArDES, van a presentar elevadas energías de activación, pero comparables a las de otros DES-III y LIs ( $17 - 93 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ).<sup>128,239,277,288</sup>

**Tabla 4.5. Energías experimentales de activación al flujo viscoso del glicerol y éteres ( $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ).**

000	R00	R0R	R0R'	RRR	ChCl-R00	N00Cl-R00	ChCl-Ar00	N00Cl-Ar00
45,1	38 – 45	19 – 38	20 – 27	14 – 20	34 – 37	49 – 52	63 – 67	85 – 87

#### 4.2.10.- Conductividad Iónica

La conductividad iónica ( $\kappa$ ) es una medida de la capacidad para conducir la electricidad. El conocimiento de esta propiedad resulta de vital importancia cuando los disolventes se usan en aplicaciones electroquímicas, como es el caso de los disolventes eutécticos y líquidos iónicos.<sup>69,307</sup> La conductividad iónica de los DES viene determinada fundamentalmente por las características del componente HBA, es decir, de la sal de amonio, así como por la movilidad que presentan los iones de dicha sal en el propio disolvente, la cual va a regirse por la *Teoría de huecos*.

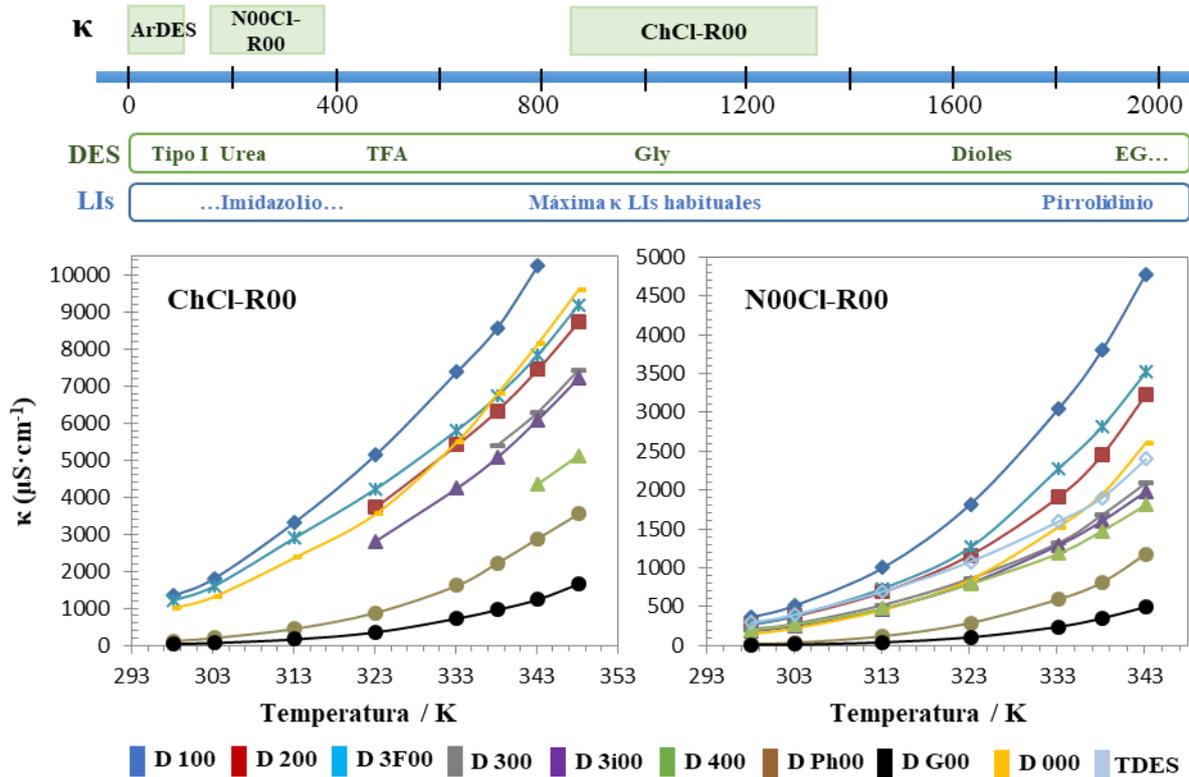


Figura 4.26. Rangos de valores y variación de la conductividad iónica ( $\kappa$ ) con la Temperatura.

Por lo tanto, la conductividad va a venir limitada por los mismos factores que aumentan la viscosidad, es decir, huecos de pequeño tamaño y gran número de interacciones intermoleculares. Los valores de  $\kappa$  a 298,15 K, son 800 – 1400  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  para los **ChCl-R00** y 180 – 360  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  para los **N00Cl-R00**. Estos valores de conductividad mejoran los de otros DES descritos con **ChCl** (60, 199 o 286  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  con  $\text{ZnCl}_2$ , urea, o TFA a 313,15 K) y con otras sales de amonio (17–688  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ),<sup>73,244</sup> los de diversos LMMs (< 20  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ),<sup>279</sup> así como los de muchos LIs de uso habitual. En contrapartida, los ArDES presentan valores de  $\kappa$  mucho más bajos (7–118  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ).

A partir de la conductividad iónica ( $\kappa$ ) expresada en  $\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  y utilizando la Ecuación 4.29, donde  $M$  es la masa molecular en  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  y  $\rho$  la densidad en  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , se puede calcular la conductividad iónica molar ( $\Lambda_m$ ), en unidades de  $\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ .<sup>304</sup>

$$\Lambda_m = \frac{\kappa \cdot M}{\rho}$$

Ecuación 4.29

La utilidad de  $\Lambda_m$  está en su uso para la clasificación de líquidos conductores, atendiendo a la regla de Walden, que recoge el comportamiento inverso de la viscosidad y conductividad:<sup>69</sup>

$$\Lambda_m \cdot \eta = \text{cte.} \quad \text{Ecuación 4.30}$$

El valor de esta constante va a ser indicador de la relación entre la movilidad de los iones y la viscosidad de un disolvente iónico (asociación iónica). La representación de la regla de Walden (véase Figura 4.27) muestra que los DES preparados en este trabajo se sitúan en la región de los “líquidos subiónicos”, donde se encuentran la mayoría de los DES y algunos de los LIs.<sup>279</sup> Sin embargo, atendiendo a la Figura 4.26 se aprecia que la moderada conductividad observada a temperatura ambiente aumenta de forma importante con la temperatura. Esto permite que, a una temperatura de 343,15 K, estos DES presenten valores de hasta 10 mS·cm<sup>-1</sup>. Por otro lado, las tendencias con las características del componente HBD son las opuestas que las observadas para la viscosidad. Por ello la conductividad muestra el siguiente orden para las mezclas según su HBD: **100 > 3F00 > 200 > 000 > 100/3F03F > 300 > 3i00 > 400 >> Ph00 > G00.**

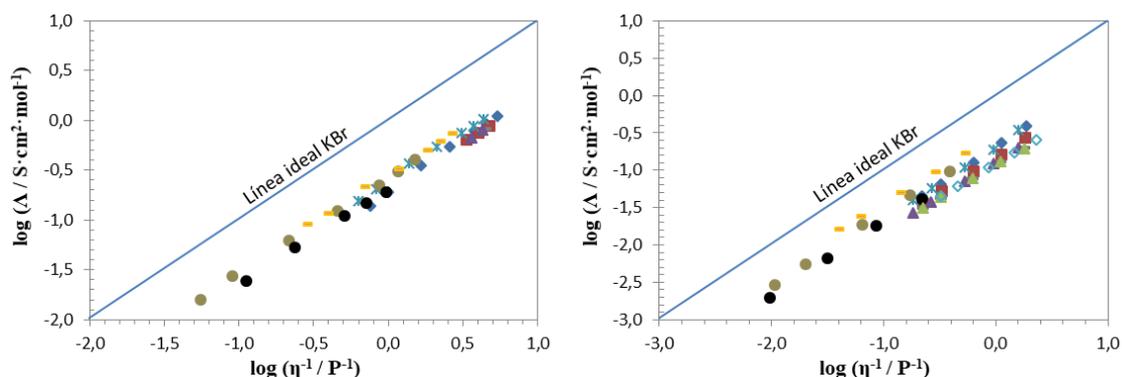


Figura 4.27. Diagramas de Walden para los nuevos disolventes ChCl-R00 (izda.) y N00Cl-R00 (dcha.).

La variación de la conductividad con la temperatura puede ser ajustada a una ecuación de tipo Arrhenius, como la viscosidad, o a una expresión de Vogel-Tamman-Fulcher. Para los DES basados en gliceril éteres la ecuación de Arrhenius 4.31 ha mostrado en general buenos ajustes,

$$\ln \kappa = \frac{E_\kappa}{RT} + b \quad \text{Ecuación 4.31}$$

donde  $\kappa$  está en  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ , la constante universal de los gases  $R$  es  $8,31445\cdot 10^{-3} \text{ kJ}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $T$  está en Kelvin,  $E_\kappa$  en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  y  $b$  es un parámetro de ajuste de la conductividad. La energía de activación para la conducción iónica,  $E_\kappa$ , está relacionada con la cantidad de energía necesaria para que un disolvente iónico comience a conducir la electricidad.<sup>128</sup> Sus valores (apéndice A11) están entre  $-30$  y  $-39 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para los **ChCl-R00** y entre  $-41$  y  $-53 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para los **N00Cl-R00**, por lo que son similares a los de numerosos LIs y DES descritos ( $-28$  a  $-55 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).<sup>128,239,299,308</sup> De forma general, cuanto más viscoso es el disolvente, más se dificulta el flujo de sus iones, disminuyendo su conductividad, y de ahí la dependencia directa que existe entre las energías  $E_\eta$  y  $E_\kappa$ , encontrándose los mayores valores de  $E_\kappa$  para los ArDES (de  $-60$  a  $-81 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

### 4.2.11.- Tensión Superficial

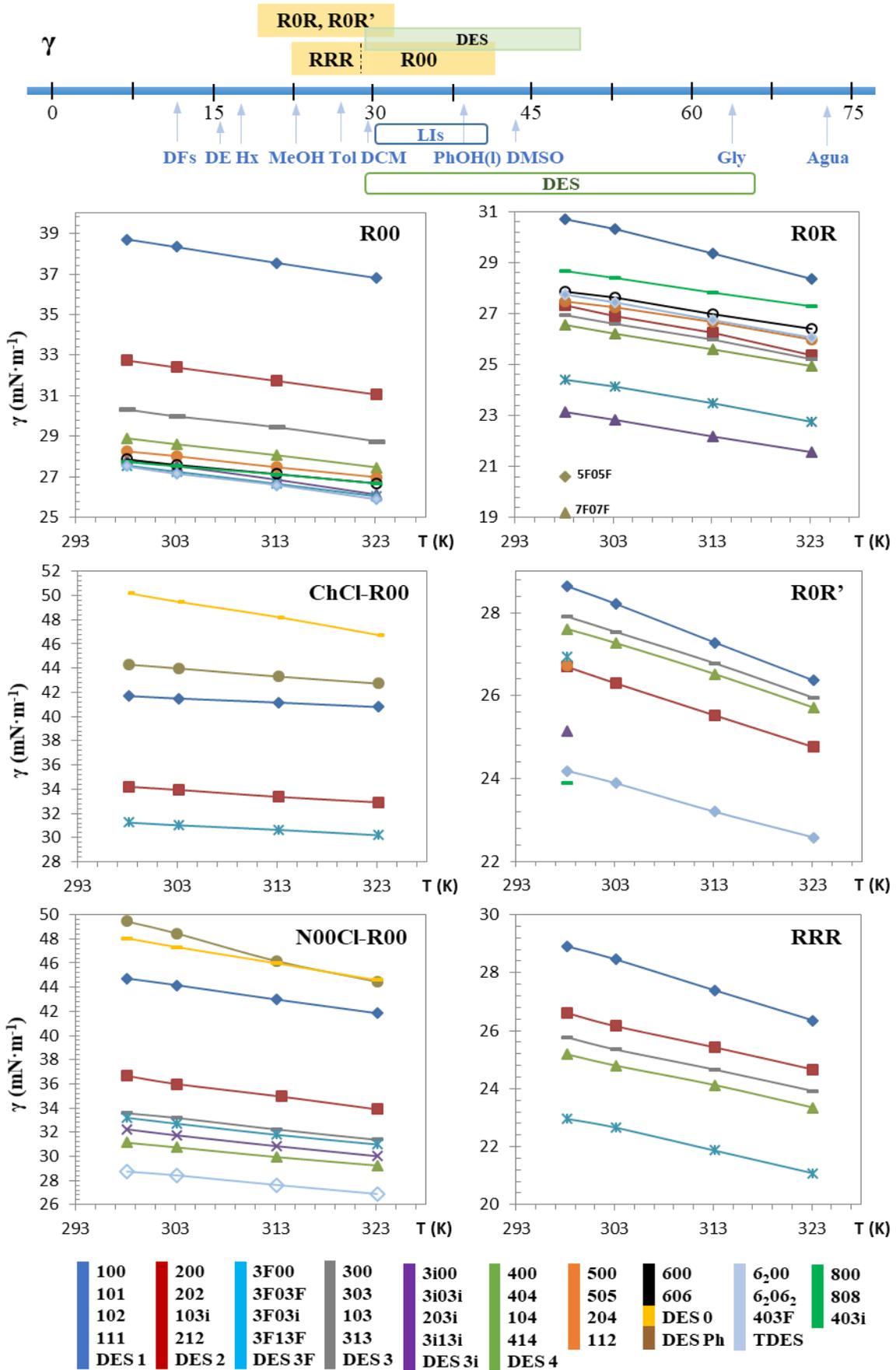


Figura 4.28. Rangos de valores y variación de la tensión superficial ( $\gamma$ ) con la Temperatura.

Las propiedades interfaciales, es decir, las tensiones que experimenta un líquido en contacto con otra fase, sea gaseosa o líquida, son útiles para conocer la aplicabilidad de un disolvente en múltiples procesos de adsorción, destilación y extracción, en su empleo como detergentes, tensioactivos y emulgentes, o en catálisis de transferencia de fase. En concreto, la medida de la tensión superficial ( $\gamma$ ) que un medio líquido experimenta en contacto con el aire va a proporcionar interesante información sobre las fuerzas de cohesión que imperan dentro del líquido. Esto se debe a que las fuerzas intermoleculares atractivas tienden a reducir el área superficial del líquido en contacto con aire, lo que incrementa la energía necesaria para aumentar su superficie.<sup>129</sup> Este hecho implica que intensas fuerzas intermoleculares conllevan una gran tensión superficial. Por todo ello, la tensión superficial está también muy relacionada con los procesos de evaporación.

Atendiendo a la Figura 4.28, los rangos de valores de  $\gamma$  (a 298,15 K) son 27–40  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$  para los **R00**, 19(24)–31  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$  para los **R0R**<sup>(9)</sup> y 14–29  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$  para los **RRR**. Teniendo en cuenta la muy alta tensión superficial del glicerol (63,4  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ ), ésto va a implicar que el debilitamiento de la red de enlaces de H que se produce al introducir cada cadena R, va reduciendo la energía necesaria para aumentar la superficie del líquido, y por tanto  $\gamma$  disminuye. Estos valores de los éteres de glicerol son muy similares a los de disolventes de todo tipo (a t.a. en  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ ), como alcoholes y dioles (22,3 para MeOH, 20,8 para TFE, 25,7 para HxOH o 36,5 para PG), cetonas (22,7 para acetona), éteres (26,4 para THF), ésteres (31,3 para oleato de metilo o 36,4 para triacetina), disolventes halogenados (27,2 para DCM) o aromáticos (27,9 para tolueno).<sup>273</sup>

Cuando se incrementa la longitud de la cadena R del éter, ésta presenta libre rotación por lo que contribuye a debilitar las fuerzas cohesivas rebajando la tensión superficial del líquido. Esto se observa para todas las familias de derivados de glicerol como por ejemplo en la serie de monoéteres: 38,7, 32,7, 30,3, 28,9, 28,3, 27,9 y 27,5  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$  respectivamente para **100**, **200**, **300**, **400**, **500**, **600** y **800**. En dicha serie se observa cómo se va amortiguando la disminución de la  $\gamma$  en cadenas R cada vez más largas. Este efecto se debe a que las cadenas hidrocarbonadas largas comienzan a presentar importantes interacciones dispersivas de London, las cuales llegan a compensar el efecto de pérdida de enlaces de H, invirtiendo incluso la tendencia decreciente de  $\gamma$  en el caso de los diéteres, que poseen dos cadenas R (a partir de C4). Por el mismo motivo, el efecto de ramificación (tanto en **3i** como en **62**) conduce a descensos del ~10% en el valor de  $\gamma$ . Finalmente, la presencia de flúor en los gliceril éteres conduce a valores mínimos de tensión superficial, aproximándose a los valores de  $\gamma$  de los disolventes fluorosos (12–22  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ ).<sup>58</sup>

En el caso de los DES, y como es esperable dado el aumento en la cantidad de interacciones, los valores de  $\gamma$  aumentan con la introducción de la sal de amonio (30–50 mN·m<sup>-1</sup>, t.a.) siendo de 2 a 5 mN·m<sup>-1</sup> más altos para los de **N00Cl** que para los de **ChCl**. Estos valores son muy similares a los de la mayoría de los LIs y menores que los de la mayoría de los DES descritos.<sup>77,239,288</sup> Los valores de  $\gamma$  más altos se dan para los ArDES (45–50 mN·m<sup>-1</sup>), debido a sus enormes fuerzas de cohesión. Por otro lado, la formación de los DES con glicerol permite reducir la enorme tensión del glicerol puro (de 63,4 a menos de 50 mN·m<sup>-1</sup>). Señalar por último que la tensión superficial disminuye de forma importante con la temperatura debido a la disminución en las fuerzas cohesivas. Del ajuste de los valores experimentales de  $\gamma$  se deduce un comportamiento lineal,<sup>129,281</sup>

$$\gamma = a \cdot T + b \quad \text{Ecuación 4.32}$$

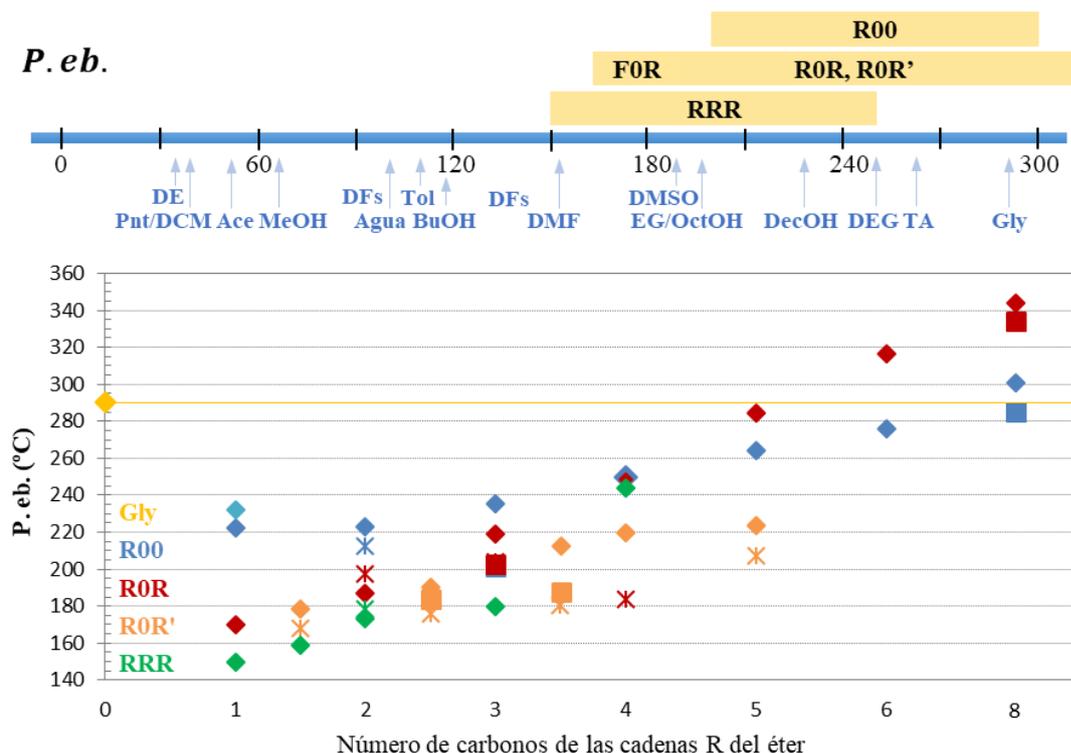
donde  $T$  es la temperatura en Kelvin, y  $a$  y  $b$  son los parámetros de ajuste (véase el apéndice A12).

#### 4.2.12.- Volatilidad

Una de las principales cuestiones que se plantean al utilizar un disolvente es su volatilidad. De hecho, la elevada volatilidad de la mayoría de los disolventes convencionales está relacionada con sus principales inconvenientes, como su accesibilidad al medio ambiente y los daños a la capa de ozono, la inflamabilidad o el riesgo de exposición humana. Pese a ello, en ocasiones el interés en el uso de un disolvente puede requerir en alguna etapa una fácil evaporación del mismo. Existen diversos parámetros que evalúan la volatilidad de un disolvente, como la tasa de evaporación, es decir, la pérdida de peso de un líquido por evaporación directa, pero este parámetro es dependiente de las condiciones ambientales, la higroscopicidad, etc.<sup>309</sup> De ahí que sea conveniente el uso de parámetros característicos del líquido, como el punto de ebullición o la presión de vapor.

##### 4.2.12.1.- Punto de ebullición y entalpía de vaporización

Los puntos de ebullición ( $p.eb.$ ) de los éteres de glicerol preparados en este trabajo fueron determinados por DSC. Este indicador de volatilidad está relacionado con la tensión superficial del líquido, *i.e.* con la cantidad y fortaleza de las interacciones intermoleculares. De ahí que el elevado  $p.eb.$  del glicerol (290 °C) se reduzca con la sustitución de sus hidroxilos al pasar a los monoéteres **R00** (200–300 °C), a los diéteres **R0R** (170–350 °C) y **R0R'** (180–220 °C), y de éstos a los triéteres (150–250 °C). Esto supone que los éteres de glicerol son menos volátiles que la mayoría de los disolventes orgánicos y fluorosos,<sup>55,275</sup> con la excepción de disolventes como n-decano (174), DMSO (189), los derivados del benceno (154–250), alcoholes como HxOH (158) y OctOH (195), polioles como el EG (197) y sus éteres derivados,<sup>273</sup> además de biodisolventes como el furfural (162), el limoneno (176), la  $\delta$ -Valerolactona (208) o la triacetina (259 °C).<sup>86</sup>



**Fig. 4.29.** Puntos de ebullición de los éteres de glicerol en función del número de carbonos del sustituyente R, representados por familias en diferentes colores, siendo ♦ lineal, ■ ramificado y \* fluorado.

En la Figura 4.29 se puede apreciar la gran influencia de las características estructurales del éter en su volatilidad, aumentando los *p. eb.* proporcionalmente al número de carbonos ( $N_C$ ) de las cadenas R. Las cadenas largas presentan gran número de fuerzas de dispersión de tipo London, lo que reduce la volatilidad. De hecho, para un  $N_C = 5$  los diéteres superan en punto de ebullición a los monoéteres debido a este efecto. Para cada familia se pueden extraer regresiones *p. eb.* vs  $N_C$  útiles en predicción del *p. eb.*:  $p. eb._{[R00]} = 203,36 + 11,998 \cdot N_C$ ;  $p. eb._{[R0R]} = 141,42 + 26,885 \cdot N_C$ . Por otro lado, los éteres ramificados reducen sus *p. eb.* entre 10 y 30 °C con respecto a los lineales. Esto está relacionado con la posición de los sustituyentes, diferenciándose por ejemplo **100** y **010** en 10 °C.<sup>275</sup> Finalmente, y de forma análoga a lo que sucedía con la tensión superficial, los éteres fluorados son los más volátiles de cada familia, con reducciones en el *p. eb.* de hasta 65 °C (**7F07F**).

La **entalpía de vaporización** ( $\Delta H_{vap}$ ) es una medida de la energía que hay que suministrar a cada molécula de disolvente para que supere las fuerzas intermoleculares atractivas y cambie su estado de agregación de líquido a gaseoso. Los rangos de energías para los distintos tipos de éteres de glicerol se muestran en la Tabla 4.6, junto con los del glicerol y disolventes convencionales. Como era esperable dados los elevados puntos de ebullición, los valores de  $\Delta H_{vap}$  son moderados, cercanos a los de otros alcoholes y dioles, y dependen de las características estructurales del éter de forma similar al *p. eb.*, salvo en el caso de las elevadas  $\Delta H_{vap}$  que presentan los éteres fluorados.

**Tabla 4.6. Valores de entalpías de vaporización (en kJ·mol<sup>-1</sup>) y densidades de energía cohesiva (en MPa) de los disolventes derivados de glicerol y de algunos disolventes convencionales.**

Éteres	$\Delta H_{vap}$	$c$ / MPa	Otros disolventes	$\Delta H_{vap}$	$c$ / MPa
<b>R00</b>	43,0 – 83,9	242 – 425	<b>Agua</b>	40,7	2085
<b>3F00</b>	59,2	443	<b>Glicerol</b>	61,0	801
<b>R0R</b>	31,0 – 86,3	147 – 238	<b>EG</b>	50,5	836
<b>R0R'</b>	23,9 – 56,9	136 – 315	<b>Metanol</b>	35,2	800
<b>F0R</b>	39,4 – 57,6	171 – 263	<b>Butanol</b>	43,3	438
<b>RRR</b>	30,2 – 48,8	191 – 240	<b>DMSO</b>	43,1	553
<b>3F13F</b>	45,2	204	<b>Pentano</b>	25,8	201

#### 4.2.12.2.- Densidad de Energía Cohesiva

La densidad de energía cohesiva ( $c$ ) es un parámetro utilizado en modelos de clasificación de disolventes. Se trata de una medida de la intensidad de las fuerzas de cohesión que imperan en un líquido y se define como el cociente entre la energía de vaporización y el volumen molar, por lo que puede ser calculado a partir de la entalpía de vaporización (Ecuación 4.33).<sup>273</sup>

$$c = \frac{\Delta U_{vap}}{V_m} = \frac{\Delta H_{vap} - R \cdot T}{M_m \cdot \rho^{-1}} \quad \text{Ecuación 4.33}$$

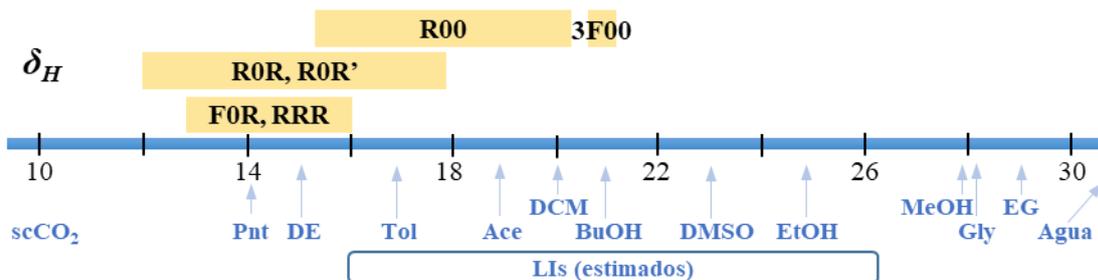
Los valores de  $c$  de los éteres de glicerol (en MPa) son proporcionales a los calores latentes de vaporización (véase la Tabla 4.6), disminuyendo con la sustitución del glicerol, la longitud y la ramificación de las cadenas R, y mostrando valores elevados para los éteres fluorados.

#### 4.2.12.3.- Parámetros de Solubilidad

Los parámetros de solubilidad ( $\delta$ ) nacen de la necesidad de cuantificación del principio de “lo semejante disuelve a lo semejante”. Un proceso de disolución para que sea favorable debe presentar una energía libre de Gibbs negativa, y aunque la entropía va a favorecer siempre este tipo de procesos porque implican un aumento del desorden, la entalpía del proceso debería ser la mínima posible. Como esta entalpía es proporcional a la diferencia de los parámetros  $\delta$  de las dos sustancias, la situación de máxima solubilidad o miscibilidad será aquella en la que los parámetros  $\delta$  del disolvente y el soluto, o de dos líquidos, sean más próximos.<sup>34</sup> De ahí que estos parámetros, directamente derivados de la energía cohesiva del disolvente, sean muy útiles en procesos de elección de un disolvente, así como en la construcción de modelos de clasificación como el de Chastrette por ejemplo. Hay dos parámetros fundamentales, el de Hildebrand y los tres de Hansen.

El **parámetro de Hildebrand** ( $\delta_H$ ) se calcula a partir del valor de  $c$  según su definición,

$$\delta_H = \left( \frac{\Delta U_{vap}}{V_m} \right)^{1/2} = \left( \frac{\Delta H_{vap} - R \cdot T}{M_m \cdot \rho^{-1}} \right)^{1/2} = (c)^{1/2} \quad \text{Ecuación 4.34}$$



**Figura 4.30.** Rangos de valores del parámetro de Hildebrand ( $\delta_H$ ) para diferentes disolventes.

Este parámetro de solubilidad se basa en que las sustancias que presenten una similar capacidad de romper sus fuerzas cohesivas van a ser miscibles. Los valores de  $\delta_H$  de los éteres de glicerol dependen en gran medida de su estructura, reduciéndose en todos los casos el elevado valor correspondiente al glicerol (28,3 MPa<sup>1/2</sup>). Los rangos de valores oscilan entre 17 y 21 MPa<sup>1/2</sup> para los **R00**, y entre 12 y 18 MPa<sup>1/2</sup> para el resto de disolventes (Figura 4.30). La longitud y la ramificación de las cadenas R disminuyen los valores de  $\delta_H$ , observándose el efecto contrario para los éteres fluorados. Dado que disolventes convencionales<sup>34,273</sup> y LIs<sup>61</sup> presentan valores en todo el rango descrito, su grado de miscibilidad con alguno de los gliceril éteres debería ser bueno.

Existen líquidos con similar energía de vaporización cuya miscibilidad es baja. Esto se debe a que el parámetro de Hildebrand solo tiene en cuenta las energías cohesivas que se rompen en la evaporación, lo cual es insuficiente para sustancias muy polares o con alta capacidad HBD, como los éteres fluorados. Por ello existe el **parámetro de Hansen** ( $\delta$ ), basado en las interacciones intermoleculares. Se trata de un parámetro integrado por otros tres, correspondientes a las fuerzas de dispersión de Van der Waals, a las interacciones dipolares y a los enlaces de Hidrógeno:

$$\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \tag{Ecuación 4.35}$$

Estos parámetros describen más adecuadamente la capacidad solvatadora de un disolvente mediante diagramas de distribución 3D, pero su cálculo requiere conocer las energías de las interacciones que se pueden establecer.<sup>310</sup> Aubry *et al.* han logrado recientemente calcular los tres parámetros  $\delta$  de los monoéteres **400**, **500**, **600** y **800**, mostrando “buen poder solubilizante”.<sup>309</sup>

#### 4.2.12.4.- Presión de Vapor

La presión de vapor ( $P_{vap}$ ) es el indicador de la volatilidad característica de cada disolvente, sirviendo para clasificarlos como COV o no COV, con las consecuencias medioambientales y de empleo que ello conlleva. En general se considera que aquellos disolventes con mayor  $P_{vap}^{298}$  que el agua (23,8 torr) son COV, lo que incluye a la inmensa mayoría de los disolventes orgánicos,<sup>275</sup> con la excepción de los alcoholes de más de tres carbonos, el DMSO y la DMF. Sin embargo, la presión de vapor es un parámetro de volatilidad tan importante como complejo de determinar.

Por ello durante la presente tesis, se han estimado los valores de  $P_{vap}^{298}$  utilizando un programa de cálculo especializado de la Agencia de Protección Ambiental americana (EPA). Hasta la fecha, la estimación de valores de presión de vapor no ofrece gran exactitud, pero sí en el orden de magnitud, lo que a título comparativo resulta de gran utilidad, recogiendo los resultados calculados en la Figura 4.31, donde la volatilidad aumenta hacia arriba y hacia la izquierda. De todos los éteres de glicerol estudiados, solamente los tres triéteres de cadena más corta superarían una  $P_{vap}^{298}$  de 1 torr. En el caso de los monoéteres y diéteres de cadena larga se llegaría incluso a reducir la volatilidad con respecto a la del glicerol ( $3 \cdot 10^{-4}$  torr). Esto significa que todos los éteres de glicerol son clasificables como “No COV” con volatilidades bajas o muy bajas, y buenos candidatos por tanto a la sustitución de disolventes orgánicos volátiles. Pérez y colaboradores ya han determinado las presiones de vapor para algunos de estos éteres, como el **404**, el **3F03F** o el **3F13F**.<sup>207</sup> Dichos valores experimentales encajan en el diagrama mostrado, confirmando además, que el incremento de la  $P_{vap}$  con la temperatura para los éteres de glicerol se ajusta a ecuaciones de Antoine [ $\log P_{vap} = A - (B / (C + T))$ ], como muchos de los disolventes orgánicos.<sup>281</sup>

$P_{vap}^{298}$ [mmHg]	COVs					No COVs							
	Ace	DCM	MeOH	EtOH	Tol	H <sub>2</sub> O	BuOH	DMF	DMSO	DecOH	Gly	Glicelina	LIs
	513	398	127	59,0	28,4	23,8	6,5	3,3	$6 \cdot 10^{-1}$	$3 \cdot 10^{-2}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-6}$	$< 10^{-4}$
	< 10 torr		< 1 torr			< $10^{-1}$ torr			< $10^{-2}$	< $10^{-3}$	< $10^{-4}$		
	111	101	7F07F		3F03i	100	403F	000	606				
	112	102	5F05F		203F	010	400	800	808				
	212	103	103F		104	3F00	500	6 <sub>2</sub> 00	6 <sub>2</sub> 06 <sub>2</sub>				
	3F13F	103i	3F03F		404	200	600	Ph00	Ph0Ph				
	313	203i	202		403i	300	505	G00	G0G				
	414	3i03i	303		204	3i00	406	Me00					

Figura 4.31. Comparación entre las presiones de vapor a 298,15 K de varios disolventes convencionales y diagrama de las presiones de vapor calculadas para los éteres de glicerol estudiados.

En el caso de los DES, todavía no están claros los mecanismos que rigen su volatilidad. En función de las características estructurales, algunos autores proponen un proceso de evaporación normal mediante la formación de pares iónicos, mientras que es posible la evaporación diferencial de uno de los componentes (HBD) si las interacciones HBA-HBD no son lo suficientemente fuertes.<sup>311</sup> En cualquier caso, Baker *et al.* han determinado la  $P_{vap}$  de cuatro DES, incluyendo la glicelina, siendo ésta unos dos órdenes de magnitud más pequeña que la del glicerol. Por extensión, podría postularse que las mezclas preparadas en este trabajo probablemente presentarán valores de  $P_{vap}^{298}$  máximos de  $10^{-4}$  torr, similares o inferiores a los de diversos LIs utilizados.<sup>288,311,312</sup>

### 4.2.13.- Inflamabilidad de los disolventes

La inflamabilidad es uno de los principales puntos de riesgo en el uso de un disolvente, y está relacionada con su volatilidad. De hecho, las normativas definen el índice de peligrosidad de un disolvente como el cociente entre la presión de vapor y su Concentración Máxima Permitida en condiciones estándar, algo poco útil para estos éteres al no disponerse de valores. Para estudiar la inflamabilidad se emplea el “Flash Point” (F.P.), definido como la *temperatura más baja a partir de la cual el vapor de un disolvente puede inflamarse en presencia de una fuente de ignición*. No hay que confundir con el punto de autoignición, que se refiere a una inflamación espontánea.

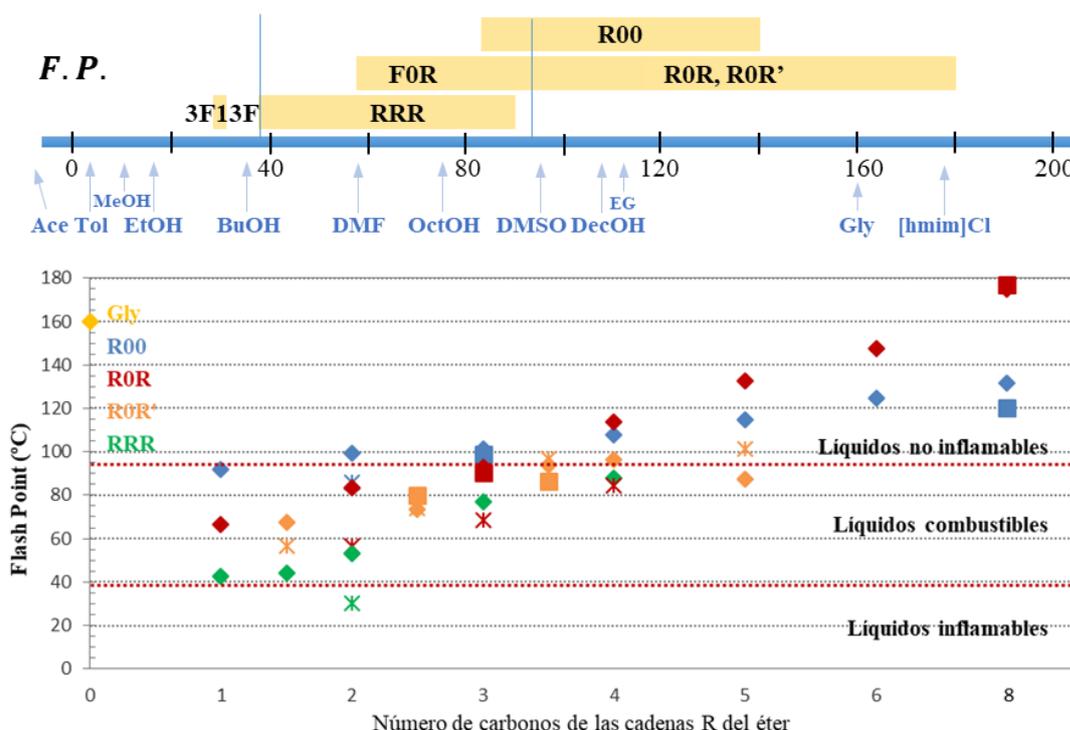


Figura 4.32. Flash Points de los éteres de glicerol en función del número de carbonos del sustituyente R, representados por familias en diferentes colores, siendo  $\diamond$  lineal,  $\blacksquare$  ramificado y \* fluorado.

Dados los escasos valores existentes en la literatura,<sup>270</sup> los *Flash Points* han sido calculados para todos los éteres de glicerol, mostrando tendencias con la estructura del éter muy similares a las observadas para los puntos de ebullición, como se aprecia en la Figura 4.32. Mientras que todos los disolventes convencionales, salvo alcoholes de cadena larga y DMSO, son *inflamables* al presentar F.P. inferiores a 25 °C,<sup>40</sup> los éteres de este trabajo muestran mayores F.P., 85–150 °C los **R00**, 57–180 °C los **R0R**, 55–100 °C los **R0R'** y 30–90 °C los **RRR**. Según la clasificación de la EPA (Tabla 4.7), salvo el triéter **3F13F**, todos los disolventes de glicerol pueden ser clasificados como *combustibles no inflamables* (**100**, **3F00**, diéteres de cadena R menor a C4, **RR0**, **RRR**) o *no inflamables* (**000**, **R00**, **OR0**, diéteres de cadena R mayor a C3, **DES**, **R0Cl**). Otras normativas nacionales menos restrictivas podrían considerar a todos los éteres como *no inflamables*.

**Tabla 4.7. Clasificación de peligrosidad de líquidos y disolventes en función de su Flash Point.**

Definiciones EPA-OSHA			Code du Travail Français	
<b>Inflamable</b>	Clase I	F.P. ≤ 38 °C	<b>Extremadamente inflamable</b>	F.P. ≤ 0 °C
<b>Combustible</b>	Clase II	F.P. ≤ 60 °C	<b>Fácilmente inflamable</b>	F.P. ≤ 21 °C
<b>Combustible</b>	Clase III-A	F.P. ≤ 93 °C	<b>Inflamable</b>	F.P. ≤ 55 °C
<b>No inflamable</b>	Clase III-B	F.P. > 93 °C	<b>No inflamable</b>	F.P. > 55 °C

#### 4.2.14.- Hidrofobia

El conocimiento del mayor o menor carácter hidrofóbico que posee un disolvente es fundamental para estimar la solubilidad de un compuesto o la miscibilidad con otro disolvente. Esta propiedad se expresa frecuentemente a través de la constante de reparto de una sustancia en equilibrio entre n-octanol y agua ( $P_{O/A}$ ). Dicho parámetro se puede estimar muy aceptablemente utilizando las teorías de contribución de grupos funcionales (Broto, Hansch, Crippen *et al.*).<sup>281</sup> En el caso de los éteres presentados en esta memoria, se ha utilizado el método de correlación propiedad-estructura de Ghose y Crippen, uno de los más completos, con una desviación estándar total de 0,68 para más de 9000 compuestos.<sup>313</sup> Esto ha permitido obtener buenos valores de  $\Delta \text{Log}P^{298}$  para todos los éteres, mostrados agrupados por familias de disolventes en la Figura 4.33. Lógicamente, los disolventes preparados son más hidrófobos que el glicerol, cubriendo hasta siete órdenes de magnitud del coeficiente de reparto, lo cual implica una enorme gama de hidrofobia en la cual se encuentran la inmensa mayoría de los disolventes convencionales, biobasados, fluorosos, iónicos, disolventes eutécticos hidrófobos y agua.<sup>61,314</sup> Como se puede observar en la Figura 4.33, la hidrofobia sigue las tendencias esperables, creciendo al aumentar el número de cadenas R (**100** < **101** < **111**), especialmente con la longitud de dichas cadenas (**101** < **102** < **202** < **103**, etc.), disminuyendo con la ramificación (**3i03i** < **303**; **62062** < **808**), y aumentando de forma importante para el caso de los disolventes fluorados (**3F13F** > **212**; **5F05F** > **303**; **7F07F** > **404**).

Por otro lado, aquellas sustancias que presenten un elevado carácter hidrofóbico tienen mayor facilidad para entrar en los organismos vivos, capacidad denominada **biodisponibilidad**. Esto está relacionado con su peligrosidad biológica, mediante el transporte a través de las membranas celulares, y sobre todo con su capacidad para acceder a los organismos acuáticos. La biodisponibilidad se puede expresar a través del factor de bioconcentración (FBC, Ecuación 4.36).

$$\text{Log FBC} = 0,79 \cdot \log P_{O/A} - 0,4 \text{ (relación de Allen)} \quad \text{Ecuación 4.36}$$

Todos los éteres de glicerol muestran valores de  $\text{Log FBC}$  inferiores a 2, siendo considerados por ello *muy poco biodisponibles*, con la excepción de **606** (2,8) y **7F07F** (2,4), que serían *poco disponibles*, y **62062** (4,0) y **808** (4,2), que serían *potencialmente bioacumulables*.<sup>315</sup>

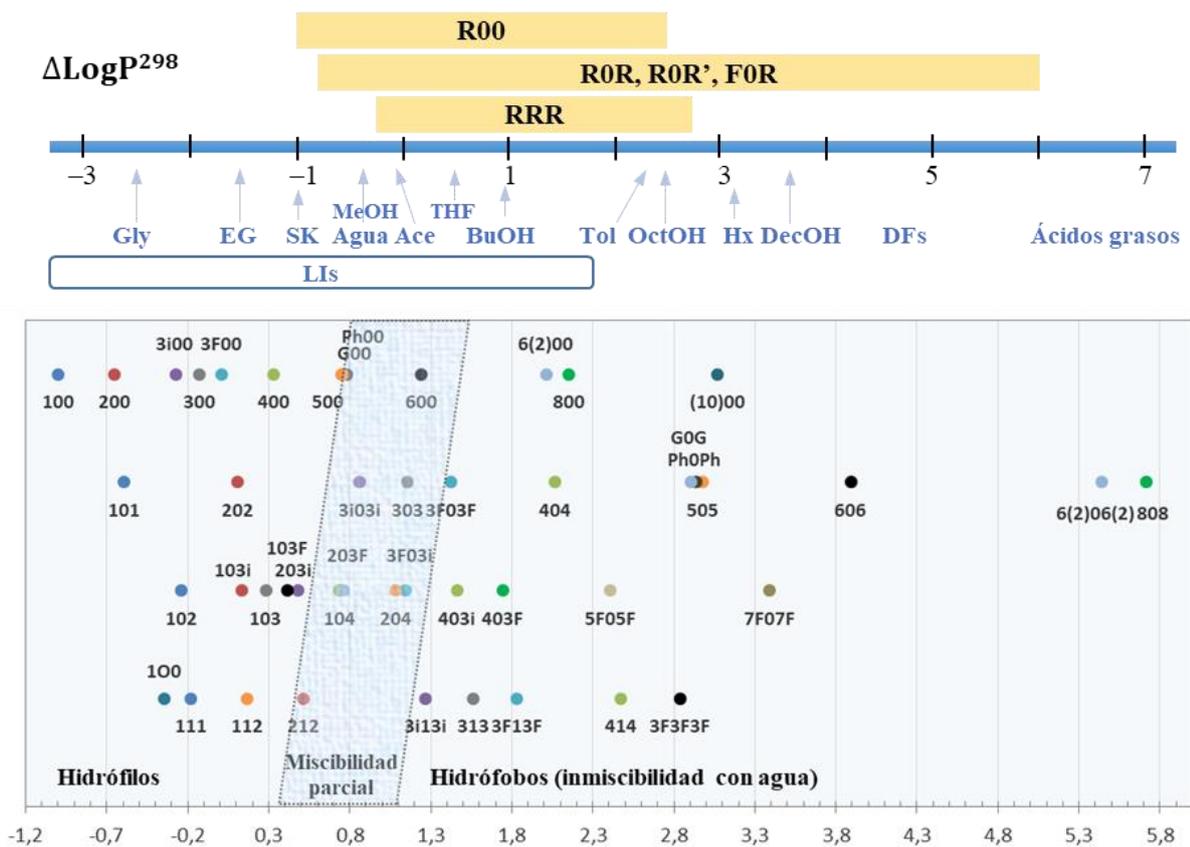


Figura 4.33. Valores calculados del coeficiente de reparto octanol-agua ( $\Delta\text{LogP}^{298}$ ) para los diferentes éteres de glicerol y zonas experimentales de miscibilidad completa, parcial y nula con agua.

#### 4.2.15.- Hidrofilia, higroscopicidad y solubilidad en agua

La hidrofilia o afinidad por el agua está inversamente correlacionada con la hidrofobia. De ahí que los valores de  $\Delta\text{LogP}^{298}$  puedan utilizarse de forma aproximada para predecir la miscibilidad de un disolvente con agua. En la Figura 4.33, a los valores del coeficiente de reparto se les ha superpuesto un mapa de miscibilidad de los éteres de glicerol con agua elaborado a partir de las observaciones experimentales. En él se observa cómo el glicerol y los monoéteres C1-C5 son completamente miscibles con agua, parcialmente el **600** y los **Ar00** e inmiscibles los **R00** con  $R > C6$ . Los diéteres **101**, **102**, **103**, **103i**, **104**, **202** y **203i** son miscibles con agua, parcialmente los derivados **204**, **303** y **3i03i**, e inmiscibles los diéteres de cadenas más largas o los fluorados. Finalmente entre los triéteres, solo es completamente miscible con agua el **111**, y parcialmente los disolventes **112** y **212**, siendo el resto inmiscibles. Asimismo, se aprecia que cuanto mayor es la sustitución del glicerol la frontera de miscibilidad con agua se reduce más hacia la zona hidrofílica, si bien para todas las series de éteres parece repetirse que el número máximo de átomos de carbono, una vez sumados todos los sustituyentes, a partir del cual termina la miscibilidad completa con agua es seis. Interesantemente, ninguno de los di- o triéteres fluorados es miscible con agua.

Esto hace que los disolventes altamente fluorados, como **3F13F**, **7F07F**, y especialmente el triéter **3F3F3F**, tengan las características de hidrofobia y polaridad que los postule como nuevos disolventes fluorosos. Por otro lado, existe un descriptor específico indicador de la afinidad por el agua, el factor Hidrofílico (Hy),<sup>316</sup> basado en la proporción de grupos hidrófilos sobre el total de átomos de la molécula. Sus valores calculados para todos los éteres de glicerol se pueden consultar en las fichas de los disolventes, siendo más elevados cuanto más hidrófilo es el disolvente.

La higroscopicidad, o tendencia de una sustancia a atrapar agua procedente de la humedad ambiente, también fue determinada para una selección de disolventes (Tabla 4.8). Para ello se determinó el contenido en agua por titulación Karl Fischer en “condiciones de almacenamiento”, es decir, para disolventes conservados cerrados durante varios meses. Se ve cómo los éteres de glicerol son higroscópicos en la medida de que disponen de grupos hidroxilo, hasta un 0,1% *wt*, muchísimo menos que el glicerol. Por otro lado, las dos sales de amonio utilizadas en la formación de las mezclas son muy higroscópicas, por lo que los nuevos DES van a poseer un fuerte carácter hidrófilo e higroscópico que puede ser moderado por la naturaleza de su componente HBD.

Por último, se ha calculado la solubilidad en  $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada éter de glicerol en agua (véanse los valores en la *Descripción de los disolventes de glicerol*), mostrando de forma clara las tendencias ya descritas con el número de grupos hidroxilo y las características de las cadenas R.

**Tabla 4.8. Carácter hidrófilo, solubilidad e higroscopicidad de varios disolventes de glicerol.**

	000	100	400	3i00	3F00	101	404	212	N00 100	N00 3i00	N00 3F00	ChCl 3F00
<b>Factor Hidrofílico</b>	2,5	1,1	0,7	0,9	0,9	0,1	-0,2	-0,7	-	-	-	-
<b>Miscibilidad (% <i>wt</i>)</b>	100	100	100	100	100	100	~5	40	100	100	100	100
<b>Higroscopia (mg H<sub>2</sub>O / g)</b>	>50	0,61	0,59	0,23	0,62	0,99	0,13	0,21	10,4	7,8	6,1	11,4
<b>Solub. en H<sub>2</sub>O (g/L)</b>	990	651	155	371	21	551	10	63	-	-	-	-

#### 4.2.16.- Miscibilidad con disolventes orgánicos

Durante la aplicación de un disolvente en un proceso químico es frecuente que éste entre en contacto con otros disolventes o líquidos orgánicos. En el caso de que sea utilizado como medio de reacción puede interesar que sea miscible con un codisolvente, o bien que sea inmiscible con otro disolvente en el que se vaya a llevar a cabo por ejemplo una catálisis de transferencia de fase. Para ello, se ha estudiado de forma cualitativa la miscibilidad de los disolventes de glicerol preparados con una selección de disolventes orgánicos, como son n-pentano, tolueno, dietiléter, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, butanol, DMSO y metanol, mostrando los resultados obtenidos mediante un código de colores en la Figura 4.34.

Los éteres de glicerol preparados, gracias a su amplio rango de polaridad e hidrofobia, son miscibles con numerosos disolventes orgánicos polares próticos y apróticos, estando más limitada, en función de los sustituyentes, su miscibilidad con disolventes aromáticos como el tolueno o con los hidrocarburos. Para los DES, al ser disolventes iónicos, su miscibilidad con disolventes poco polares va a ser reducida. Pero en este caso es conveniente conocer si se produce la extracción de alguno de los componentes de la mezcla cuando ésta entra en contacto con un disolvente orgánico. Con el fin de comprobar la estabilidad del DES cuando se extrae con un disolvente, se ha procedido a cuantificar la cantidad de cada uno de los componentes que se extrae tras agitar la mezcla con tres disolventes de distinta polaridad como son n-pentano, dietiléter y acetato de etilo (AcOEt). Los resultados se presentan en la Tabla 4.9, en forma de porcentaje en peso de DES extraído, indicándose entre paréntesis la proporción molar de los componentes HBA/HBD en el extracto.

**Tabla 4.9. Ensayos de miscibilidad de una selección de mezclas en varios disolventes de extracción.**

ChCl-HBD	Extracto en n-pentano	Extracto en dietiléter	Extracto en AcOEt <sup>a</sup>	N00Cl-HBD	Extracto en n-pentano	Extracto en dietiléter	Extracto en AcOEt
<b>000</b>	0% (0:0)	2,5% (31:69)	9,9% (30:70)	<b>000</b>	0% (0:0)	0,8% (25:75)	0,9% (4:96)
<b>100</b>	0,9% (29:71)	4,2% (1:99)	8,8% (2:98)	<b>100</b>	0,2% (29:71)	3,4% (1:99)	11,9% (2:98)
<b>3i00</b>	0,3% (28:72)	3,5% (7:93)	7,4% (9:91)	<b>3i00</b>	0,1% (28:72)	3,1% (6:94)	9,1% (13:87)
<b>200</b>	0,7% (31:69)	21,8% (1:99)	38,9% (3:97)	<b>200</b>	0,1% (32:68)	10,1% (3:97)	24,2% (3:97)
<b>400</b>	1,4% (32:68)	39,0% (1:99)	43,2% (4:96)	<b>400</b>	0,4% (32:68)	15,0% (3:97)	28,9% (4:96)
<b>3F00</b>	1,2% (33:67)	38,1% (4:96)	21,3% (12:88)	<b>3F00</b>	0,2% (31:69)	14,5% (2:98)	100% (33:67)
<b>Ph00</b>	1,5% (28:72)	6,5% (1:99)	30,3% (4:96)	<b>Ph00</b>	0,4% (29:71)	4,2% (1:99)	22,7% (7:93)
<b>G00</b>	1,9% (31:69)	n.d.	n.d.	<b>TDES</b>	3,2% (23:25:52)	19,8% (2:25:73)	24,6% (8:30:62)

<sup>a</sup> En el caso de los **ChCl-R00** también se ensayó la cetona MIBK, con resultados prácticamente idénticos al AcOEt.

A la vista de los resultados, se puede concluir que solamente los disolventes muy poco polares como los hidrocarburos (n-pentano) o aromáticos (tolueno) garantizan la recuperación completa de la mezcla sin alterar su composición inicial una vez concluido el proceso de extracción, mientras que disolventes más polares como dietiléter, MIBK o AcOEt van retirando cantidades crecientes de DES, dependiendo de las características del componente HBD. Así por ejemplo, el uso de dietiléter sería asumible para las mezclas formadas con glicerol (**000**), **100** o **3i00**, pero completamente inviable para aquellas formadas con monoéteres con cadenas más largas o fluoradas (**3F00**), los cuales serían extraídos en mayor proporción, hasta un 39% en el caso de **ChCl-400**. Además, si se utilizan estos disolventes se altera la composición de la mezcla, al extraer mayoritariamente el componente HBD (**R00**). Como es lógico, para lograr la extracción del componente iónico HBA, es necesario utilizar un disolvente muy polar como el agua o el DMSO.

	Pentano	Tol	DE	THF	DCM	AcOEt	ACE	ACN	ROH	DMSO	MeOH	H <sub>2</sub> O
000	Red	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
100	Red	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
200	Red	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
300	Red	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
400	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
3i00	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
500	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Light Green
600	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
800	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
6 <sub>2</sub> 00	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
3F00	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ph00	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow (20%)
G00	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow (5%)
Me00	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
101	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
102	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
202	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
103i	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
103	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
203i	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Light Green
104	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow (20%)
204	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow (20%)
303	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow (15%)
404	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
403i	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
3i03i	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
505	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
606	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
808	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
6 <sub>2</sub> 06 <sub>2</sub>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
103F	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
203F	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
3F03F	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
3i03F	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
403F	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
5F05F	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Light Green	Yellow	Green	Green	Green	Red
7F07F	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Light Green	Yellow	Green	Green	Green	Red
Ph0Ph	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
111	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Light Green
112	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Light Green (60%)
212	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Light Green (40%)
313	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
414	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
3F13F	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
ChCl	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
N00Cl	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
DES 000	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
DES 100	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
DES 3100	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
DES R00	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow
DES 3F00	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
DES Ar00	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green

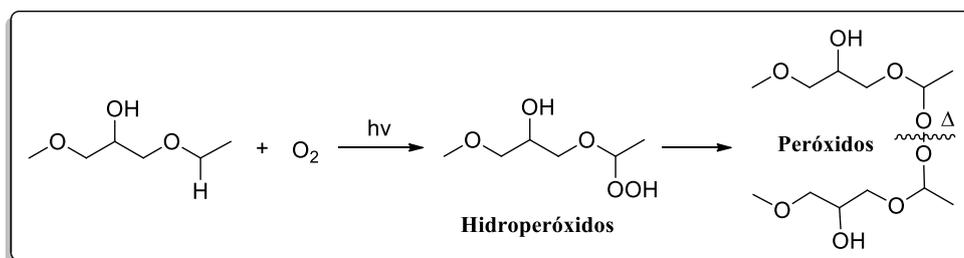
Figura 4.34. Tabla de miscibilidad de los disolventes de glicerol con disolventes orgánicos y agua. [Color verde-miscible; amarillo-parcial; naranja-escasamente miscible; rojo-inmiscible]

#### 4.2.17.- Estabilidad de los disolventes

Otro importante aspecto a considerar para el uso de una nueva molécula como disolvente es su estabilidad, tanto química como térmica. De esta forma, debe poder soportar diferentes agentes químicos presentes en una reacción o poder ser sometido a calentamientos moderados.

Los éteres de glicerol, preparados y guardados en ausencia de humedad, pueden ser conservados sin degradarse durante períodos de tiempo de varios años, mientras que de la estabilidad intrínseca de las mezclas preparadas se habló en el capítulo anterior. A diferencia de otros derivados de glicerol como ésteres, cetales o carbonatos, los éteres de glicerol poseen una enorme inercia química.<sup>93</sup> Estos disolventes son compuestos con muy escasa tendencia a sufrir procesos de oxidación o reducción, soportando asimismo medios fuertemente básicos y ácidos. Así pues, varios de los éteres no han mostrado reacción en presencia de fuertes agentes oxidantes, como peróxido de hidrógeno, en trabajos publicados previamente,<sup>207,317</sup> ni tampoco en condiciones reductoras, como son las presiones de hasta 55 bares de hidrógeno que se verán en el capítulo V.

Sin embargo, todos los disolventes presentados en esta memoria contienen una o más funciones éter, las cuales en presencia de luz y aire pueden sufrir reacciones radicalarias que pueden dar lugar a la formación de peróxidos (Esquema 4.1). Los peróxidos poseen un enlace O–O cuya rotura es muy exotérmica, y es por ello que a los disolventes comerciales de tipo éter se les añaden diferentes estabilizantes para eliminar el riesgo de explosión.



**Esquema 4.1. Posible mecanismo de formación de peróxidos a partir de los éteres de glicerol.**

La presencia de peróxidos en los disolventes preparados fue determinada utilizando un análisis semicuantitativo de peróxidos (*Quantofix*<sup>®</sup>), que se basa en la reacción de dichos peróxidos con la peroxidasa soportada en la tira reactiva, formándose un compuesto oxidado de color azul. Como se observa en la Figura 4.35, todos los disolventes preparados durante la tesis (0-4 años) dieron negativo en el test de peróxidos (contenido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> inferior a 1 mg·L<sup>-1</sup>). Además, muestras de los éteres conservadas durante más de 12 años en el grupo de investigación, dieron negativo para el **101**, y un contenido inferior a 3 mg·L<sup>-1</sup> para **404** y **3i03i**. Por lo tanto, se puede concluir que los disolventes aquí descritos presentan una enorme inercia química y estabilidad en el tiempo.

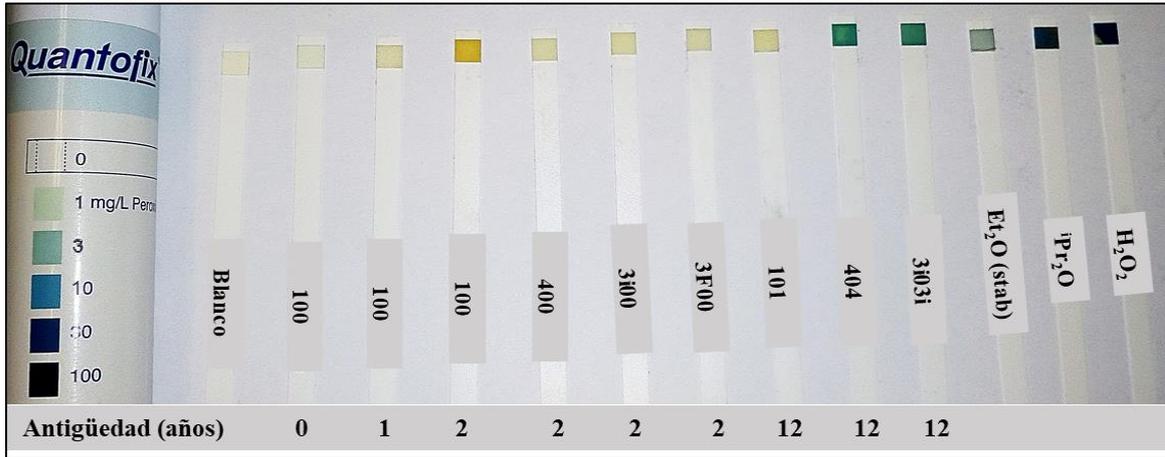


Figura 4.35. Test de peróxidos Quantofix® para varios éteres de glicerol y dos dialquiléteres comerciales.

Por otro lado, la estabilidad térmica fue estudiada realizando termogravimetrías (TGA) a una selección de los disolventes. Los éteres de glicerol muestran un proceso de termólisis único con el calentamiento bajo atmósfera inerte (véase la Figura 4.36), cuya temperatura de descomposición viene muy influenciada por los sustituyentes que presenta el éter en su estructura. En general, los éteres van reduciendo su estabilidad al aumentar la sustitución de los grupos hidroxilo, debido a que se introducen puntos de ruptura en la estructura. Las sales de amonio empleadas presentan temperaturas de descomposición elevadas (302 °C **ChCl** y 251 °C **N00Cl**) que incrementan la estabilidad de la mezcla con respecto a los éteres. Así, los nuevos DES serían más estables que los disolventes convencionales y muchos LIs, NaDES y LMMs.<sup>280,288,318,319</sup>

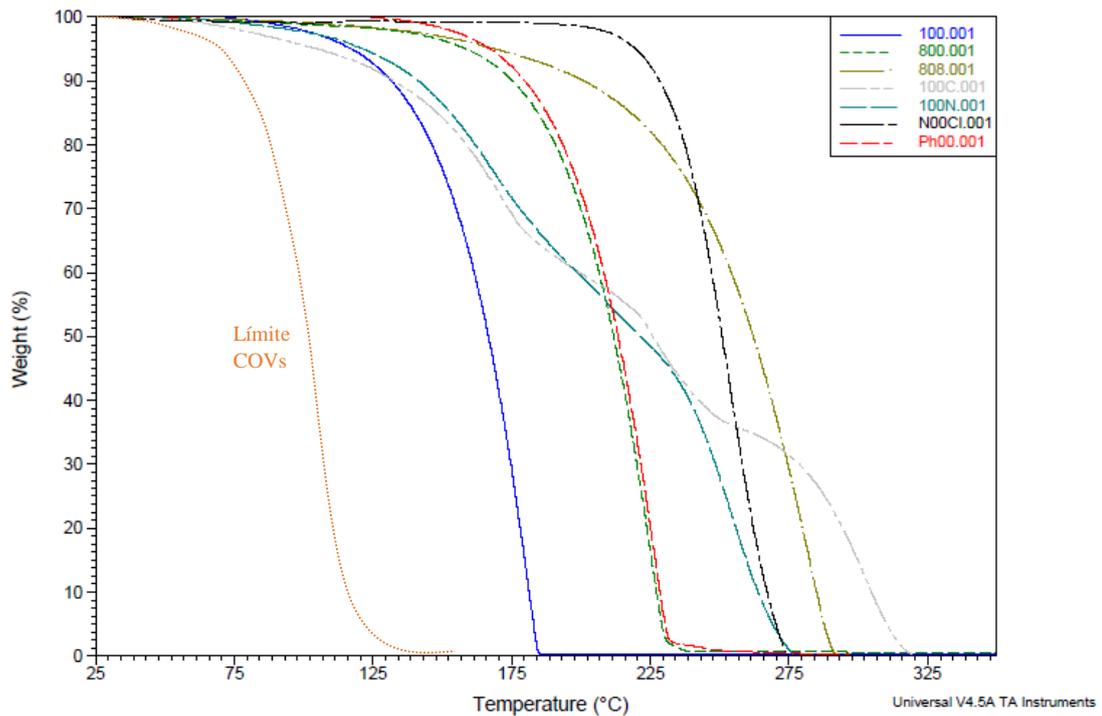


Figura 4.36. Curvas de degradación térmica (TGA) de una selección de derivados de glicerol.

Además, cabe mencionar que el proceso de termólisis de las mezclas ocurre en dos etapas para aquellas con **N00Cl**, correspondientes a la descomposición inicial del monoéter y la posterior de la sal, y en tres pasos para las de **ChCl**, algo relacionado quizás con la propia sal de amonio. En el diagrama de barras inferior se muestran las temperaturas de descomposición (pérdida del 50% de masa) para una selección de disolventes de glicerol de todos los tipos. La estabilidad térmica parece aumentar de forma importante con el número de hidroxilos en la estructura, con la longitud de las cadenas de los sustituyentes y con la presencia de aromaticidad (efecto electrónico). Sin embargo, la ramificación o los átomos electroattractores de flúor desestabilizan ligeramente. Por otro lado, la adición de la sal de amonio aumenta sensiblemente la estabilidad de la mezcla. Hay que señalar además, que las temperaturas de descomposición de las mezclas pueden estimarse mediante la suma proporcional de las temperaturas de descomposición de sus componentes.

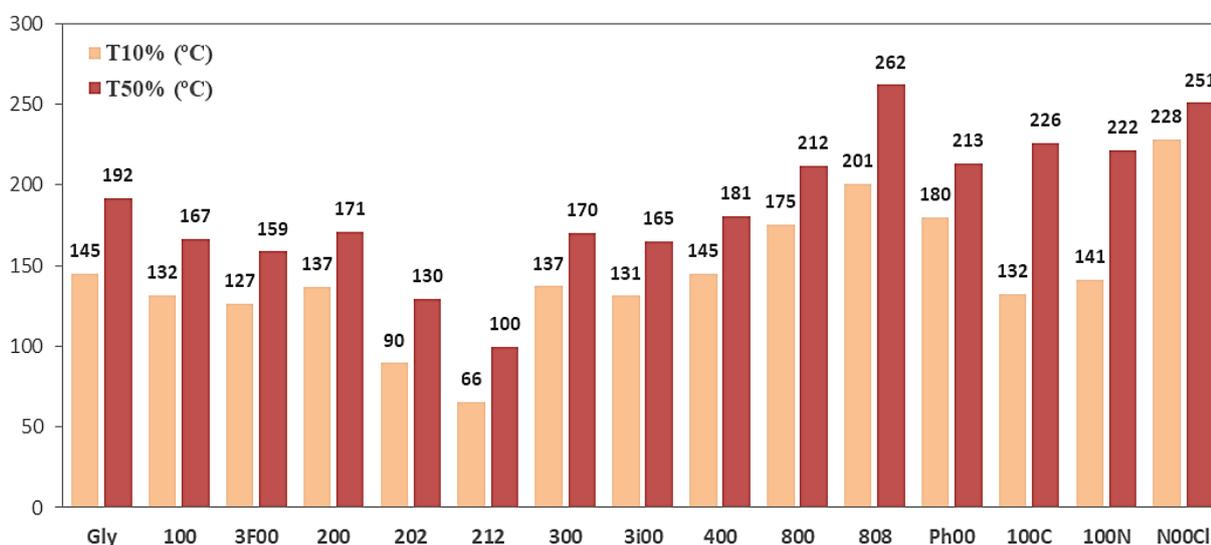


Figura 4.37. Temperaturas de descomposición y de pérdida del 10% de masa del glicerol y sus derivados.

En cualquier caso, la mayoría de los disolventes de glicerol han demostrado ser estables durante largos periodos de tiempo y hasta temperaturas superiores a los 150 °C (cerca de 300 °C en el caso de los éteres de cadena larga), mientras que pueden calentarse brevemente a temperaturas de 220 °C, como se mostró en las destilaciones de los productos en el Capítulo II.

Por último, mencionar que es preciso que un disolvente sostenible sea estable durante su empleo, pero no más allá, de modo que no resulte persistente en el medio ambiente. Mientras que el glicerol puede ser casi completamente degradado en un mes por microorganismos aeróbicos y anaeróbicos,<sup>275</sup> sus éteres poseen en su estructura enlaces C–O–C difíciles de degradar. Moity *et al.* propusieron que la biodegradabilidad puede ser evaluada a partir de los valores de LogP<sub>O/A</sub>, siendo potencialmente biodegradables aquellos éteres con un valor menor a 3, lo que incluiría a todos los disolventes preparados, con la excepción de los diéteres **7F07F**, **808** y **62062**.<sup>315</sup>

#### 4.2.18.- Ecotoxicidad de los disolventes

Otro de los principales inconvenientes, y responsable de la necesidad de sustitución de muchos de los disolventes convencionales, como los halogenados o aromáticos, así como de algunos disolventes neotéricos como son la mayoría de líquidos iónicos, es su ecotoxicidad.<sup>40,70</sup>

Aunque la muy baja toxicidad del glicerol es conocida desde hace mucho tiempo,<sup>88,269,320</sup> hasta hace apenas cinco años se disponían de escasos datos toxicológicos acerca de los éteres de glicerol. Existen numerosas formas de determinar la ecotoxicidad de un compuesto orgánico, y numerosos organismos sobre los que hacerlo. Solamente los valores para un mismo organismo determinados por el mismo procedimiento resultan comparables. Asimismo, en la literatura se pueden encontrar distintos índices de ecotoxicidad. El más conocido es la dosis letal LD<sub>50</sub>, es decir, la cantidad de sustancia que provoca la muerte del 50% de los individuos. Este parámetro se ha determinado para el glicerol en ratones, ratas e incluso conejos.<sup>269,320</sup> Es necesario tener en cuenta además el método de administración del disolvente, ya que no se produce la misma absorción, y por tanto efecto tóxico, si el disolvente se administra por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o cutánea. En la bibliografía existen poco más de 30 valores de LD<sub>50</sub> de éteres de glicerol, la mayoría anteriores a los años 80 y administrados a ratones mediante distintas vías (Tabla 4.10).<sup>269,321,322</sup> Estos estudios muestran valores más bajos que los del glicerol, pero todavía muy poco tóxicos, como muestra el hecho de que están aplicándose en formulaciones cosméticas y farmacéuticas.<sup>213,309</sup> Muy relacionado con el parámetro LD<sub>50</sub> está el LC<sub>50</sub>, que se refiere a la concentración de sustancia que produce la muerte del 50% de los organismos. Más recientemente han surgido índices que no requieren la muerte del bioindicador. Los dos principales son el EC<sub>50</sub>, o concentración que induce una respuesta intermedia entre la actividad máxima y la línea base, y el IGC<sub>50</sub> o concentración que inhibe a la mitad el crecimiento de un organismo. Desde 2015, el grupo de la Dra. Giner de la Universidad San Jorge ha realizado varios estudios en colaboración con el grupo en el que se ha realizado este trabajo, acerca de la ecotoxicidad de varios de los éteres descritos en esta tesis.<sup>270-272</sup> Fundamentalmente han utilizado cuatro bioindicadores: *Danio rerio* (pez cebra), *Daphnia magna* (crustáceo del plancton), *Chlamydomonas reinhardtii* (alga unicelular) y *Vibrio fischeri* (bacteria marina). Utilizando *D. rerio* han medido el LC<sub>50</sub> de los éteres **200, 400, 202, 404 y 444**,<sup>270</sup> mostrando cómo la toxicidad embrionaria aumenta con el número y longitud de las cadenas del éter. Utilizando los otros tres bioindicadores mencionados han determinado la toxicidad, en forma de EC<sub>50</sub>, para los éteres presentados en la Tabla 4.10.<sup>270-272</sup> Los valores son más altos para *C. reinhardtii*, que para *D. magna* o *V. fischeri*, en función de los mecanismos de actuación toxicológicos. Además hay que tener en cuenta que en el caso de *D. magna*, se extrae el valor de LC<sub>50</sub> de la curva de concentración-emisión de fluorescencia, mientras que para *V. fischeri*, se realiza un test de inmovilización tras 30 minutos de exposición.

Ambos bioindicadores muestran valores de toxicidad entre bajos y moderados, siendo muy similares a los de otros disolventes orgánicos como alcoholes y acetona (1000–3000 mg·L<sup>-1</sup>), con la excepción de los éteres más sustituidos y largos, al nivel del tolueno. Además, han estudiado la relación entre la toxicidad y la estructura del éter mediante modelos QSAR, utilizando parámetros topológicos de tipo DARC-PELCO, hallando una fuerte correlación entre la hidrofobia ( $\Delta\text{LogP}$ ) y la ecotoxicidad de los éteres de glicerol, tanto para *D. magna* como para *C. reinhardtii*.<sup>272</sup>

**Tabla 4.10. Datos ecotoxicológicos empíricos del glicerol y sus éteres recogidos en la literatura.**

Solv.	Organismo	LD <sub>50</sub> / mg·kg <sup>-1</sup>	Ref.	Solv.	Organismo	EC <sub>50</sub> / mg·L <sup>-1</sup>	Ref.
<b>000</b>	Rata <sup>a</sup>	12600	269	<b>000</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	108421	271
	Rata <sup>b</sup>	5566	269		<i>Daphnia magna</i>	68784	272
	Rata <sup>c</sup>	8730	269	<b>100</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	21052	271
	Rata <sup>d</sup>	13530	269		<i>Daphnia magna</i>	6478	272
	Ratón <sup>a</sup>	4250	320	<b>200</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	4240	271
	Ratón <sup>b</sup>	4250	269		<i>Daphnia magna</i>	6458	272
	Ratón <sup>c</sup>	8700	320		<i>C. reinhardtii</i>	52811	270
	Ratón <sup>d</sup>	10000	269	<b>400</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	941	271
<b>100</b>	Ratón <sup>d</sup>	2547	322		<i>Daphnia magna</i>	2332	272
<b>200</b>	Ratón <sup>a</sup>	9910	269		<i>C. reinhardtii</i>	4445	270
	Ratón <sup>d</sup>	2523	322	<b>101</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	13702	271
	<i>Danio rerio</i> <sup>f</sup>	36700	270		<i>Daphnia magna</i>	4790	272
<b>3i00</b>	Ratón <sup>a</sup>	8355	269	<b>202</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	1215	271
<b>400</b>	Ratón <sup>c</sup>	1300	269		<i>Daphnia magna</i>	1819	272
	Ratón <sup>d</sup>	2797	269		<i>C. reinhardtii</i>	8613	270
	<i>Danio rerio</i> <sup>f</sup>	4300	270	<b>104</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	464	271
<b>500</b>	Ratón <sup>d</sup>	1993	322		<i>Daphnia magna</i>	2388	272
<b>5i00</b>	Ratón <sup>d</sup>	2106	322	<b>404</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	11	271
<b>600</b>	Ratón <sup>d</sup>	2235	269		<i>Daphnia magna</i>	248	272
<b>6200</b>	Rata <sup>a</sup>	>2000	213		<i>C. reinhardtii</i>	631	270
<b>040</b>	Ratón <sup>d</sup>	2797	322	<b>103i</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	2188	271
<b>060</b>	Ratón <sup>d</sup>	2235	322		<i>Daphnia magna</i>	4828	272
<b>101</b>	Ratón <sup>a</sup>	>3000	321	<b>3i03i</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	1064	271
<b>202</b>	<i>Danio rerio</i> <sup>f</sup>	2800	270		<i>Daphnia magna</i>	2170	272
<b>303</b>	Ratón <sup>a</sup>	2300	321	<b>3F03F</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	1597	271
<b>404</b>	Ratón <sup>a</sup>	3650	321		<i>Daphnia magna</i>	477	272
	<i>Danio rerio</i> <sup>f</sup>	17	270	<b>111</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	969	271
<b>203i</b>	Ratón <sup>a</sup>	5730	269		<i>Daphnia magna</i>	3240	272
<b>403i</b>	Ratón <sup>a</sup>	2580	321	<b>414</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	58	271
<b>111</b>	Rata <sup>a</sup>	>2000	136		<i>Daphnia magna</i>	133	272
	Rata <sup>e</sup>	>2000	136	<b>3F13F</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	4033	271
	<i>Danio rerio</i> <sup>f</sup>	104	136		<i>Daphnia magna</i>	944	272

<sup>a</sup> Vía oral. <sup>b</sup> Vía intravenosa. <sup>c</sup> Vía intraperitoneal. <sup>d</sup> Vía subcutánea. <sup>e</sup> Vía cutánea. <sup>f</sup> LC<sub>50</sub> (mg·L<sup>-1</sup>)

En base a estos resultados, en esta Tesis se han estimado varios parámetros toxicológicos de interés para todos los éteres de glicerol. Para ello se ha usado un programa especializado de la Agencia de Protección Ambiental americana (T.E.S.T.), que utiliza datos toxicológicos de miles de diferentes compuestos orgánicos para realizar los cálculos de los siguientes bioindicadores:

- ❖ Log LC<sub>50</sub> (48 h) en *Daphnia magna* (crustáceo planctónico)
- ❖ Log LC<sub>50</sub> (96 h) en *Fathead minnow* (pez cipriniforme)
- ❖ Log IGC<sub>50</sub> (48 h) en *Tetrahymena pyriformis* (protozoo ciliado)
- ❖ Log LD<sub>50</sub> en Ratas, administración por vía oral

Todos los valores calculados pueden ser consultados en las fichas de los disolventes. Los valores se han transformado en forma logarítmica ya que así se pueden utilizar para clasificar más fácilmente a los disolventes en función de su ecotoxicidad. La clasificación más utilizada es la de Passino & Smith,<sup>323</sup> que considera a los disolventes *inocuos* si presentan valores superiores a 1000 mg·L<sup>-1</sup> (log > 3), *prácticamente inocuos* hasta 100 mg·L<sup>-1</sup> (log > 2), *moderadamente tóxicos* hasta 10 mg·L<sup>-1</sup> (log > 1), y finalmente *altamente tóxicos* por debajo de esa cantidad (log < 1). Sin embargo, en la Tabla 4.10 ya se vio cómo hay bioindicadores que son sensibles en mayor o menor medida a diferentes compuestos. De ahí que sea conveniente aplicar la clasificación Passino & Smith atendiendo a varios bioindicadores distintos, lo cual se puede hacer de una forma sencilla mediante un gráfico 2D. En la Figura 4.38, se muestra uno de estos gráficos contrastando los valores estimados de Log LC<sub>50</sub> para los bioindicadores *D. magna* y *F. minnow*. En él se muestra cómo la inmensa mayoría de los éteres de glicerol estudiados se pueden considerar como inocuos o prácticamente inocuos. Todos los monoéteres lineales C1-C5, los ramificados y fluorados, así como los diéteres y triéteres de cadena corta serían considerables como *completamente inocuos*. Mencionar el caso del dímero **10o00**, que pese a poseer dos veces el esqueleto carbonado del **100**, su mayor número de grupos hidroxilo permitiría reducir su toxicidad con respecto a cualquiera de los éteres. Por otro lado, todos los demás monoéteres, y los diéteres y triéteres con cadenas hasta C4 podrían considerarse *prácticamente inocuos*. En todos los casos, los éteres ramificados parecen presentar menor toxicidad que sus homólogos lineales. Por último, los únicos éteres que podrían considerarse *moderadamente tóxicos* serían los de cadenas más largas (**505**, **606**, **62062**, **808**), y los que contienen en su estructura mayor cantidad de átomos de flúor (**5F05F**, **7F07F**, **3F3F3F**) o de anillos aromáticos (**Ph0Ph**). Aun así, sus valores serían similares a los de otros disolventes comúnmente utilizados como el tolueno (7 mg·L<sup>-1</sup>) o el DCM (223 mg·L<sup>-1</sup>, EC<sub>50</sub> en *D. magna*). Los valores de ecotoxicidad obtenidos para *Tetrahymena pyriformis*, son ligeramente menores en todos los casos, al tratarse de toxicidad por inhibición del crecimiento (IGC<sub>50</sub>).



El primero de ellos (FBC), muy relacionado con la hidrofobia de las sustancias, ya fue presentado en el apartado 4.2.14, indicando en general una baja proporción de concentración de los éteres de glicerol en el organismo, con respecto al medio que le rodea. En cambio, el FBA se refiere al incremento progresivo en la concentración de dicha sustancia en el organismo a lo largo de su vida, siendo los valores mostrados similares a los de alcoholes y éteres convencionales.<sup>324</sup> Por otro lado, el índice de mutagenicidad de los éteres presenta valores muy bajos para todos ellos, existiendo solamente tres positivos que darían lugar a una posible actividad mutagénica leve para **103i**, **403F** y **3F03i**. Finalmente, se ha estimado la toxicidad en el desarrollo, parámetro que incluye todos los efectos adversos que se producen durante el desarrollo de un ser vivo hasta alcanzar la madurez, como inhibición del crecimiento, malformaciones e incluso la muerte. Gran número de compuestos orgánicos es susceptible de contribuir a la T.D. en mayor o menor medida, y como se observa en la Tabla 4.11, varios de los éteres de glicerol descritos no son una excepción a ello, si bien más de la mitad podrían ser considerados completamente inocuos. En resumen, ninguno de los éteres estudiados parece presentar una toxicidad aguda para la salud humana.

**Tabla 4.11. Principales datos toxicológicos calculados para los éteres de glicerol estudiados.**

Solv.	LD <sub>50</sub> rata, oral (mg·kg <sup>-1</sup> )	FBA	Mut.	T.D.	Solv.	LD <sub>50</sub> rata, oral (mg·kg <sup>-1</sup> )	FBA	Mut.	T.D.
<b>010</b>	7672	0,91	0,14	0,54	<b>606</b>	8465	33,34	0,08	0,27
<b>100</b>	9198	0,66	0,11	0,34	<b>6206<sub>2</sub></b>	5856	36,82	0,05	0,46
<b>200</b>	5219	1,01	0,20	0,46	<b>808</b>	7722	28,29	0,14	0,55
<b>3i00</b>	3618	1,57	0,27	0,60	<b>Ph0Ph</b>	2098	70,11	-0,07	0,49
<b>300</b>	3183	1,38	0,20	0,57	<b>103i</b>	9880	1,97	0,62	0,79
<b>400</b>	3945	1,92	0,14	0,39	<b>203i</b>	4960	3,68	0,24	0,57
<b>500</b>	3628	4,21	0,15	0,62	<b>3i03i</b>	6293	2,42	0,20	0,67
<b>600</b>	3660	6,91	0,30	0,65	<b>403i</b>	3062	24,76	0,12	0,46
<b>6200</b>	4220	16,26	0,10	0,39	<b>103F</b>	6991	0,96	0,22	0,46
<b>800</b>	4828	11,31	0,11	0,38	<b>203F</b>	2992	2,62	0,43	0,37
<b>3F00</b>	1596	0,84	0,50	0,24	<b>3F03F</b>	3386	2,01	0,44	0,54
<b>Ph00</b>	1259	3,94	0,17	0,51	<b>3F03i</b>	1454	4,60	0,69	0,52
<b>G00</b>	1868	6,47	0,40	0,61	<b>403F</b>	987	11,69	0,59	0,48
<b>110</b>	5415	1,28	0,13	0,46	<b>5F05F</b>	838	18,55	0,50	1,08
<b>101</b>	4948	1,05	0,11	0,50	<b>7F07F</b>	668	82,72	0,33	0,55
<b>102</b>	6440	1,38	0,20	0,53	<b>111</b>	3320	1,75	0,40	0,56
<b>103</b>	5556	4,47	0,13	0,69	<b>112</b>	3503	2,81	0,46	0,49
<b>202</b>	5263	3,67	0,29	0,52	<b>212</b>	2933	3,98	0,18	0,32
<b>104</b>	4701	8,21	-0,13	0,67	<b>3i13i</b>	3396	10,65	0,17	0,19
<b>303</b>	4086	12,96	0,11	0,76	<b>313</b>	2953	27,83	0,05	0,65
<b>204</b>	3700	22,06	0,02	0,50	<b>414</b>	2627	22,62	0,15	0,33
<b>404</b>	3812	32,28	0,16	0,29	<b>3F13F</b>	3778	41,80	0,35	0,28
<b>505</b>	3997	49,76	0,27	0,35	<b>3F3F3F</b>	556	284,4	0,28	0,24

Pasando a la evaluación de la toxicidad de las mezclas de tipo eutéctico, los DES han sido propuestos en la bibliografía como posibles sustitutos benignos de los LIs,<sup>71</sup> debido a que cada vez más estudios ponen de manifiesto la ecotoxicidad de los mismos.<sup>74,325</sup> Por ejemplo, casi todos los LIs basados en metilimidazolio presentan valores de EC<sub>50</sub> muy bajos, entre 2 y 350 mg·L<sup>-1</sup>.<sup>271</sup> Pese a ello, escasos estudios sobre la toxicidad de DES han sido publicados,<sup>70</sup> y casi siempre referidos a mezclas que contienen **ChCl** como componente HBA. En el caso de los DES conviene no generalizar puesto que la ecotoxicidad de los DES de tipo I y II, que contienen sales metálicas, es muy distinta de la de los NaDES de tipo III, formados a partir de componentes biobasados inocuos. Además, tanto los trabajos pioneros de Hayyan *et al.*,<sup>74,326</sup> como los posteriores de Radošević *et al.*,<sup>327</sup> Wen *et al.*,<sup>328</sup> y Coutinho *et al.*,<sup>329</sup> evidencian efectos sinérgicos según los cuales la toxicidad del DES no es la resultante de la adición de las toxicidades de sus componentes.

Para el caso de los DES y LTTMs presentados en esta memoria, se han utilizado como componentes HBD los gliceril éteres y el glicerol anteriormente estudiados, junto con dos sales de amonio como componente HBA, **ChCl** y **N00Cl**. Como se vio en el capítulo III, el cloruro de colina (**ChCl**) es una sal muy utilizada como aditivo alimentario. Su ecotoxicidad es muy baja como muestra su LD<sub>50</sub> (rata, vía oral) = 3400 mg·kg<sup>-1</sup>.<sup>71</sup> Muy recientemente, y en colaboración con la Dra. Giner, se han determinado los valores de EC<sub>50</sub> (*V. fischeri*, 30 min), tanto para **ChCl** (202897 ±12519 mg·L<sup>-1</sup>) como para **N00Cl** (183691 ±23281 mg·L<sup>-1</sup>). Según la clasificación Passino & Smith, ambos agentes HBA empleados se pueden considerar *completamente inocuos*.

Por otro lado, los primeros resultados obtenidos por el grupo de la Dra. Giner y mostrados en la Tabla 4.12 parecen indicar que todas las mezclas constituidas por **N00Cl** (y la mayoría de las de **ChCl**) son menos tóxicas que su componente HBD por separado (glicerol y éteres de glicerol). Esto se debería a que las interacciones que conforman el DES modifican el mecanismo de actuación relativo a su toxicidad.<sup>74</sup> Además, parece existir un efecto sinérgico por el cual los valores de EC<sub>50</sub> de las mezclas no se corresponderían con los calculados según la proporción de los valores de EC<sub>50</sub> de sus componentes individuales. Por ejemplo, en el caso de **ChCl-100** este efecto sinérgico provocaría un incremento del 10% en el valor de EC<sub>50</sub> con respecto al calculado.

**Tabla 4.12. Valores preliminares de EC<sub>50</sub> de las mezclas con ambas sales (*V. fischeri*, mg·L<sup>-1</sup>).**

	<b>000</b>	<b>100</b>	<b>200</b>	<b>300</b>	<b>400</b>	<b>3i00</b>	<b>3F00</b>
<b>R00</b>	108421 <sup>271</sup>	21052 <sup>271</sup>	4240 <sup>271</sup>	11939	941 <sup>271</sup>	11614	16669
<b>ChCl-R00</b>	138003	105446	50000	6265	550	16950	7773
<b>N00Cl-R00</b>	>100000	>100000	8089	17170	3031	n.d.	29443

### 4.3.- Mapas multidimensionales

Tanto en la elección de un disolvente para un proceso, como en la sustitución de un disolvente por otro más adecuado y sostenible, resulta muy útil disponer de herramientas gráficas que faciliten dicho proceso de selección. De ahí que el empleo de mapas multidimensionales de propiedades físico-químicas resulte muy útil e intuitivo para comparar eficazmente disolventes. Con el fin de poner en valor el uso de los disolventes estudiados a lo largo del capítulo, se presenta a continuación una selección de mapas 2D que muestran los pares de propiedades más relevantes de dichos disolventes. En ellos, los datos de propiedades a 298,15 K de 44 éteres de glicerol, pertenecientes a las familias de los monoéteres (**R00**), diéteres simétricos (**R0R**) y no simétricos (**R0R'**) y triéteres (**RRR**), junto con los de los nuevos DES y LTTMs basados en glicerol y en gliceril éteres, se comparan con los de una amplia selección de casi un centenar de disolventes convencionales, incluyendo éteres, cetonas, hidrocarburos, aromáticos, halogenados, aminas, amidas, nitrilos y alcoholes; así como agua y una serie de más de 80 disolventes neotéricos como biodisolventes, disolventes fluorosos, disolventes eutécticos, líquidos iónicos y supercríticos.

<u>Disolventes de la Tesis</u>	
● Monoéteres R00	○ Agua
◆ Diéteres R0R	◆ Disolventes convencionales
▲ Diéteres R0R'	◆ Disolventes fluorosos
■ Triéteres RRR	● Biodisolventes
● ChCl-DES	◇ Líquidos iónicos
◆ N00Cl-DES	◇ Disolventes eutécticos
	● Fluidos supercríticos

Figura 4.39. Leyenda general de los símbolos utilizados en los mapas 2D.

Estos mapas hacen referencia a las propiedades de interés para el uso de los disolventes. Los enormes rangos de valores que poseen los disolventes presentados en esta memoria hace en ocasiones necesario el empleo de escalas logarítmicas para poder incluir a los diferentes derivados. Los mapas de uso general 1 y 2 incluyen las tres propiedades que primero se analizan al considerar el uso de un disolvente: densidad, viscosidad y volatilidad. Aunque como es lógico, en función de la aplicación a la que se vaya a destinar el disolvente será conveniente analizar unos mapas u otros. Un claro ejemplo de ello es el uso de nuevos líquidos como aditivos para fluidos refrigerantes. Estos líquidos deberían mostrar bajas volatilidades y viscosidades, y ahí es donde el mapa 2 puede resultar una eficaz herramienta. Se podría citar una larga lista de candidatos de sustitución: los diéteres **101** y **102** para el EGMBE, el **103i** para el DEGMME, el **3i03i** para el DEGMEE, el triéter **414** para el EGMBE, el monoéter **3i00** para el propilenglicol (PG), o los éteres **404**, **400**, **600** o **808** respectivamente para los mono-, di-, tri- y tetraetilenglicoles (EG, DEG, TEG, etc.).

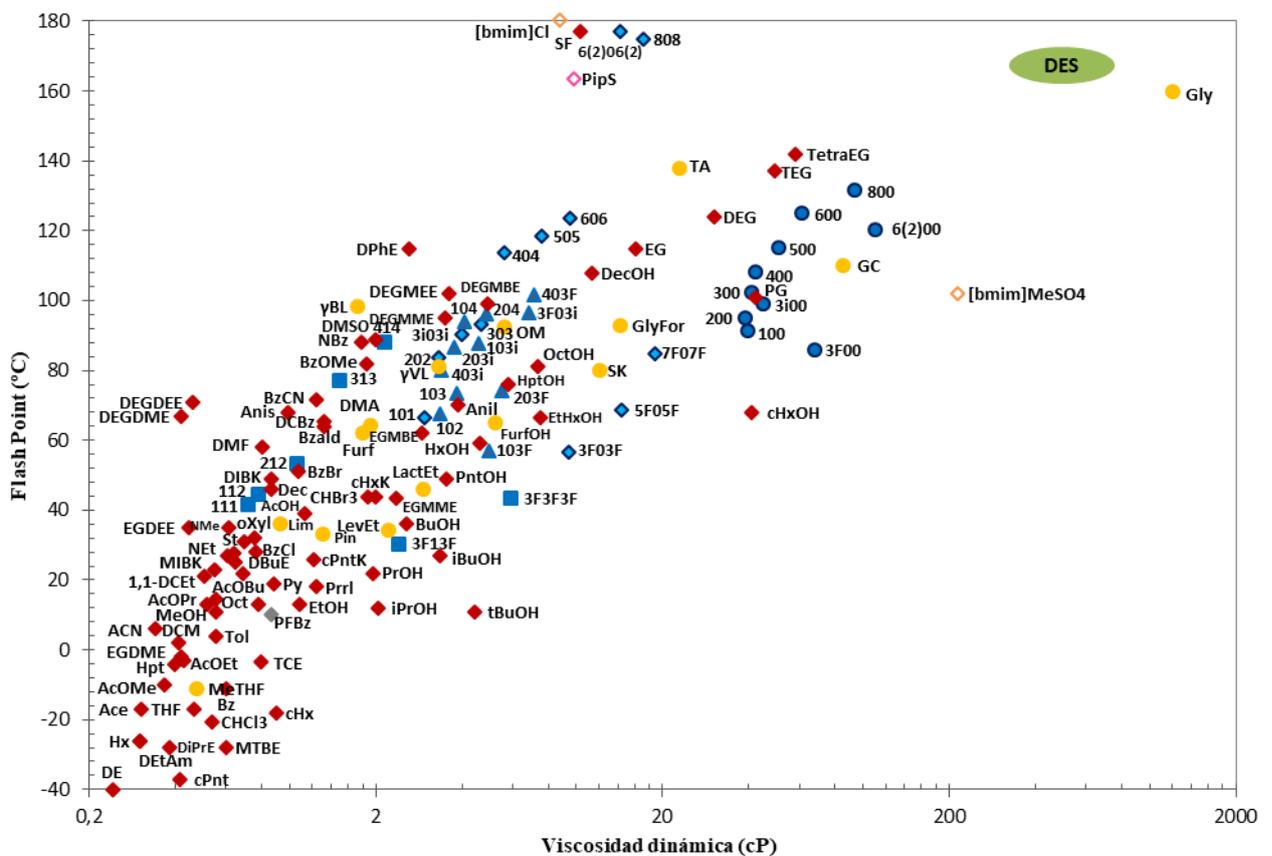
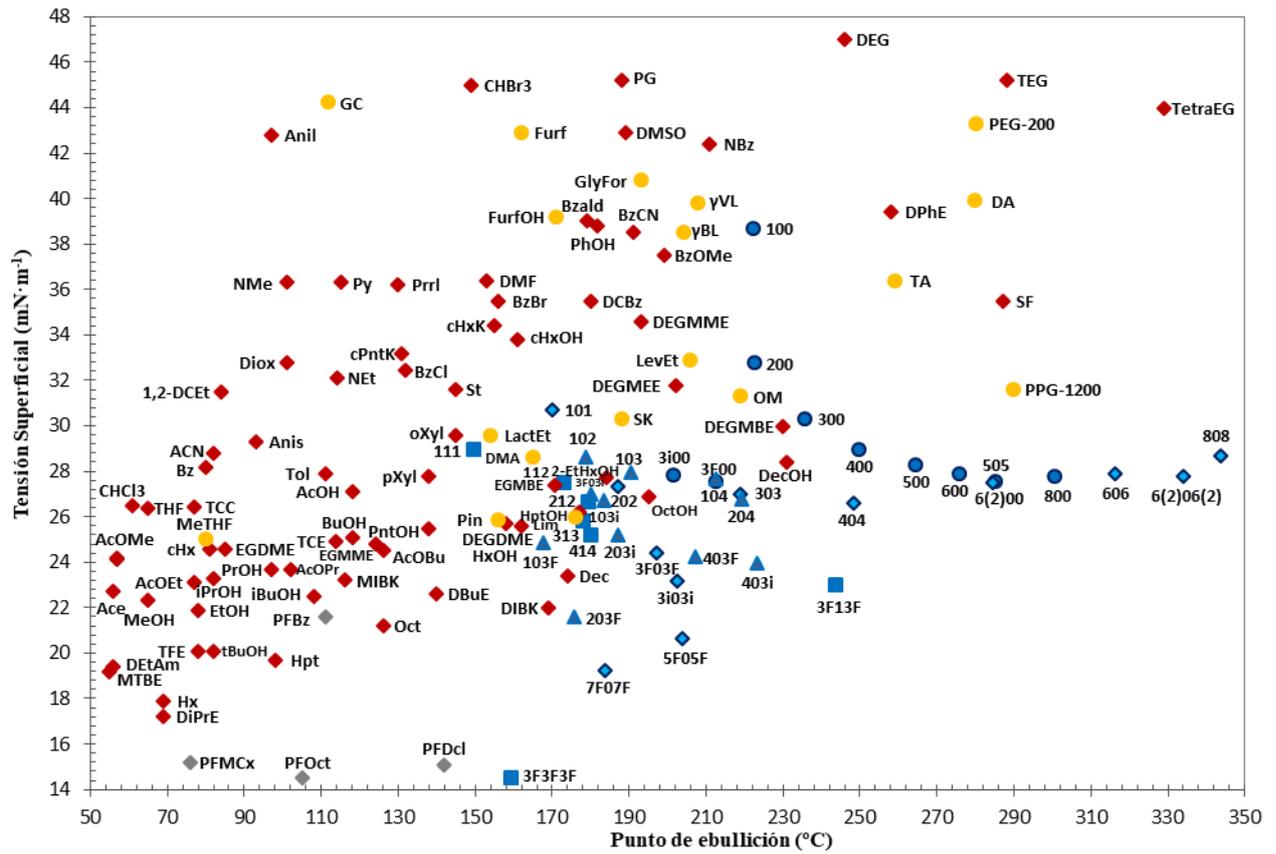




Por otro lado, en los últimos años el uso de tensioactivos no iónicos está adquiriendo un gran interés por sus propiedades detergentes, humectantes y emulsionantes, siendo generalmente menos tóxicos, ya sea para fármacos, cosméticos o en alimentación. Ahí es donde los mapas 3 y 4 pueden resultar de gran utilidad, poniendo de manifiesto por ejemplo las propiedades espumantes de los disolventes de glicerol situados en el cuadrante inferior izquierdo del mapa 3 (triéteres y diéteres de cadena larga fundamentalmente). En general, las propiedades mojantes del disolvente son muy interesantes en multitud de aplicaciones, y en este sentido varios de los éteres podrían ser propuestos como sustitutos renovables de otros tensioactivos que provienen de fuentes fósiles, como es el caso de los glicol éteres. Así por ejemplo, triéteres como el **111**, **112** o incluso el **212**, podrían proponerse para la sustitución del dietilenglicol dimetil éter (DEGDME), más comúnmente conocido como *diglyme* en sus numerosas aplicaciones en química orgánica.

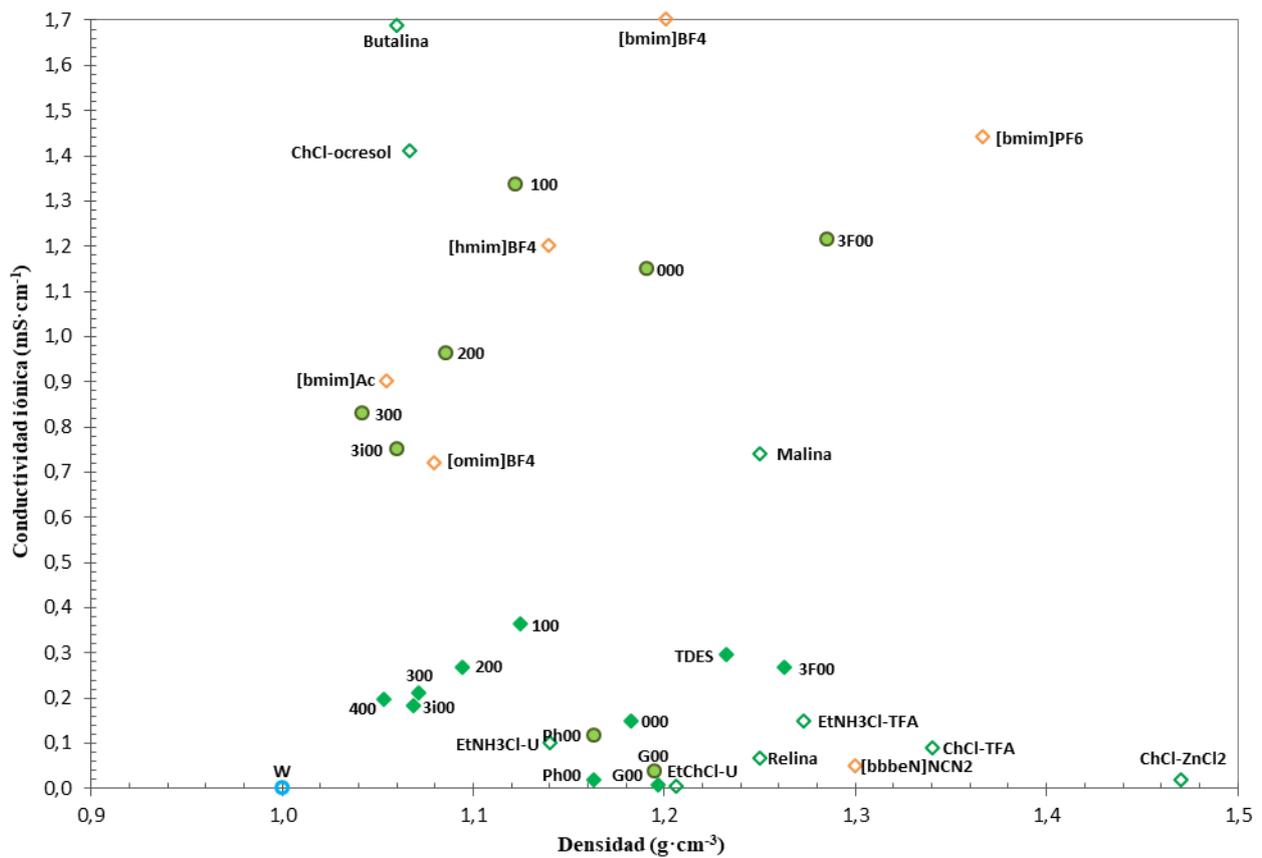
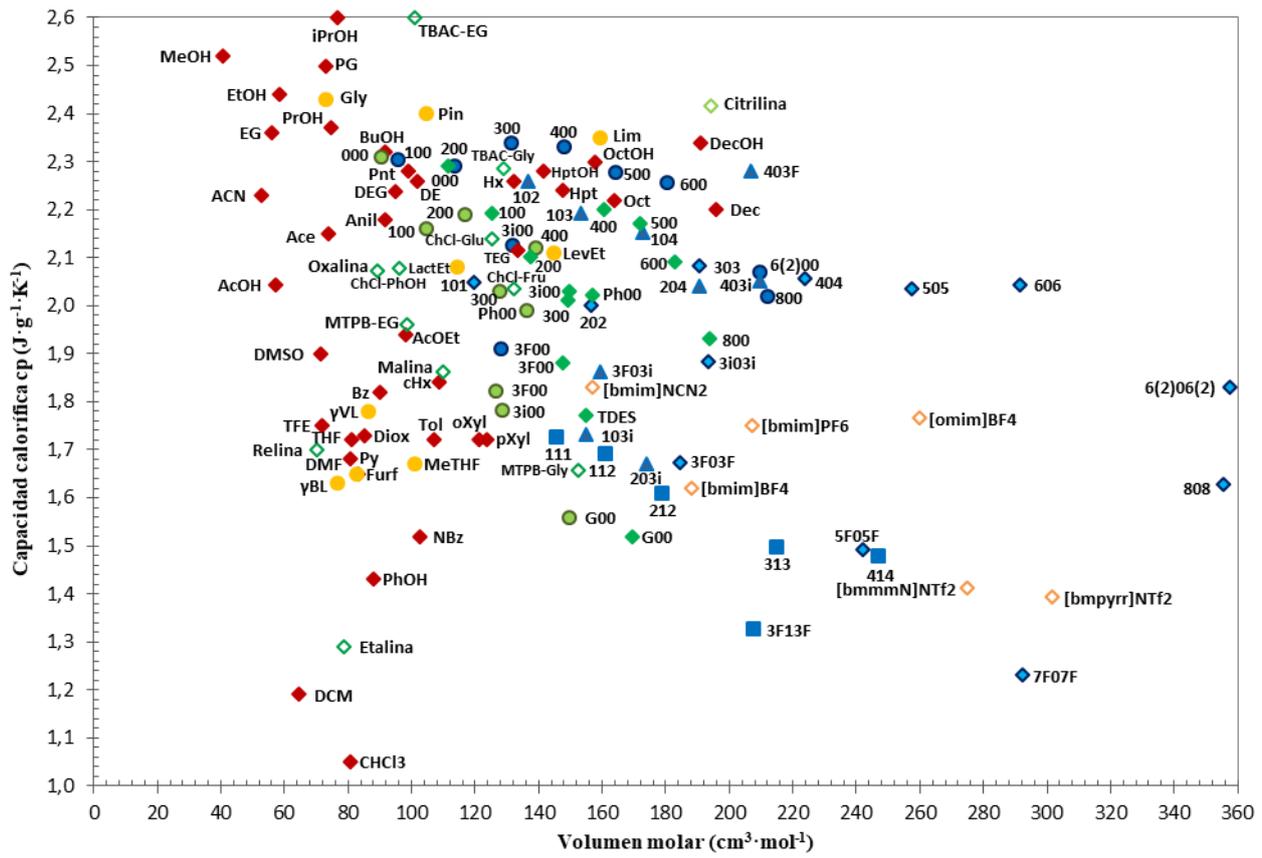
Otra cuestión que siempre debería tenerse en consideración es la seguridad en el empleo de un disolvente. El mapa 5 recoge dos de las propiedades a tener en cuenta para evitar efectos nocivos de los disolventes, la volatilidad y la tensión superficial (poder espumante en efluentes acuosos). En ese sentido puede señalarse cómo la mayoría de los éteres de glicerol se desmarcan de la zona donde se encuentran la mayoría de los disolventes convencionales, muchos de ellos considerados COVs. Recientemente se han desarrollado interesantes tensioactivos perfluorados, los cuales reducen la tensión superficial de los detergentes convencionales hasta valores de 12–22  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ , presentando adicionalmente una gran hidrofobia. Por ello están siendo utilizados como impermeabilizantes de superficies al agua y a disolventes orgánicos, como portadores de gases y en espumas de extintores de incendios. Pues bien, éteres como **5F05F**, **7F07F** y sobre todo el **3F3F3F**, considerable como disolvente fluoroso (más del 50% en peso de contenido en flúor), pueden ser excelentes candidatos para estos propósitos. Por otro lado, el mapa 6 indicaría la baja o muy baja inflamabilidad de los nuevos disolventes de glicerol. Disolventes muy viscosos y no inflamables, como serían los ArDES, son idóneos para aplicarse como lubricantes mecánicos.

En cambio, para un disolvente que deba desempeñar su función en procesos que requieran cambios continuos de temperatura, el mapa 7 va a permitir la optimización del consumo energético. De hecho, estos disolventes derivados de glicerol presentan capacidades caloríficas en prácticamente todo el rango que cubren los disolventes convencionales, los biobasados o los LIs. Algo similar ocurre en el caso de las aplicaciones electroquímicas. El mapa 8 muestra cómo los **N00Cl-R00** presentan conductividades del mismo orden de magnitud que otros DES utilizados en electrodeposición de metales (relina,  $\text{ChCl-ZnCl}_2\dots$ ), mientras que los **ChCl-R00** presentan moderados valores de conductividad, similares a los de líquidos iónicos derivados de imidazolio.



Mapas 5 y 6. Propiedades de los disolventes relacionadas con la peligrosidad en su utilización:

5) Formación de espumas vs volatilidad, 6) Inflamabilidad vs viscosidad.

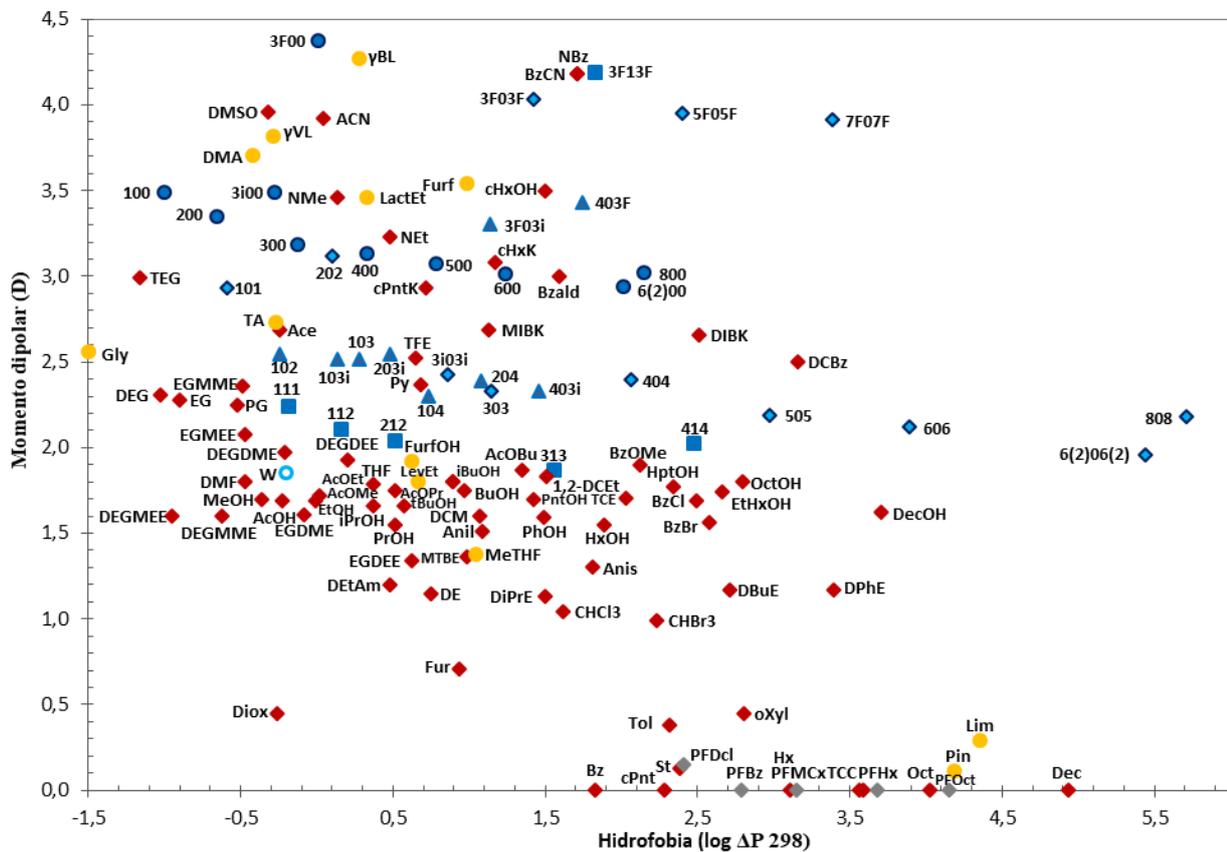
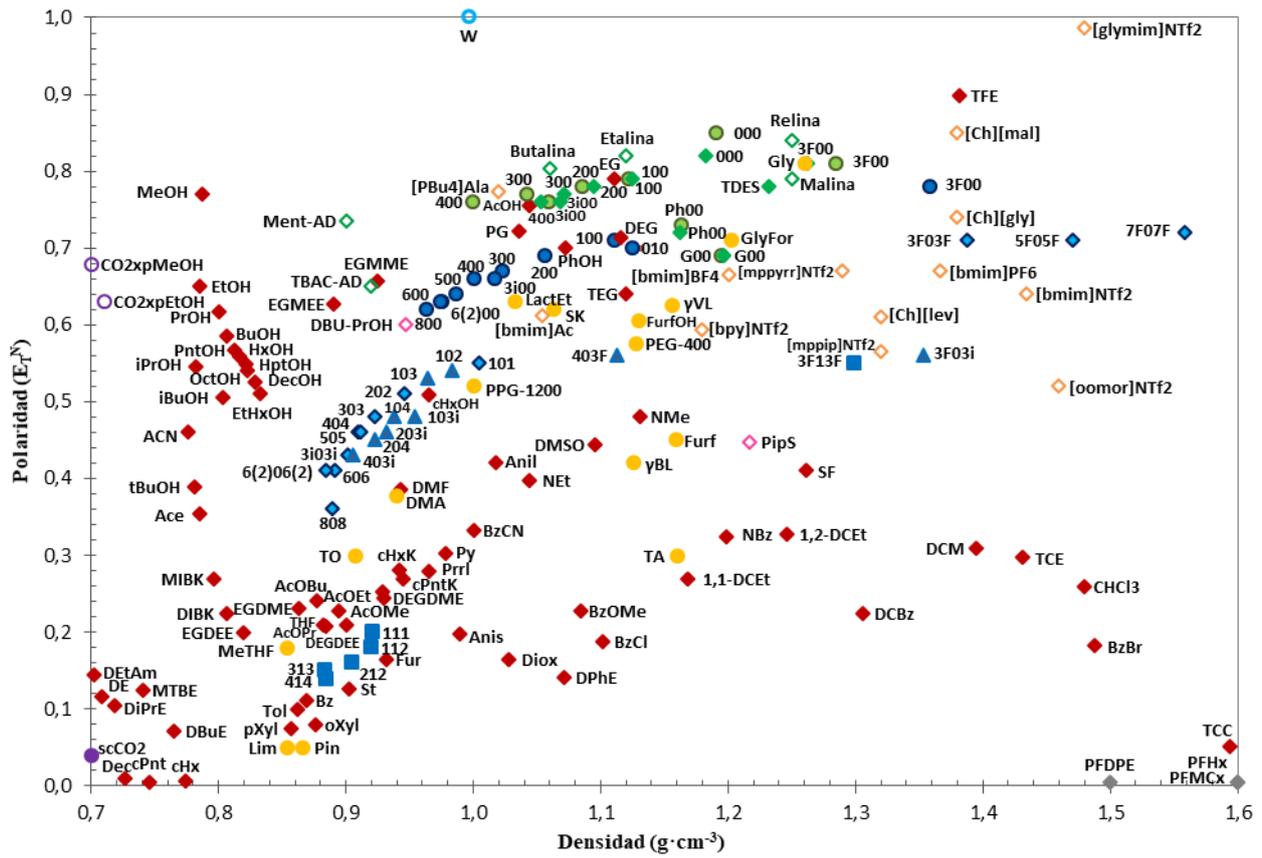


Mapas 7 y 8. Capacidad calorífica y conductora de los disolventes en función de su  $V_m$  y densidad.

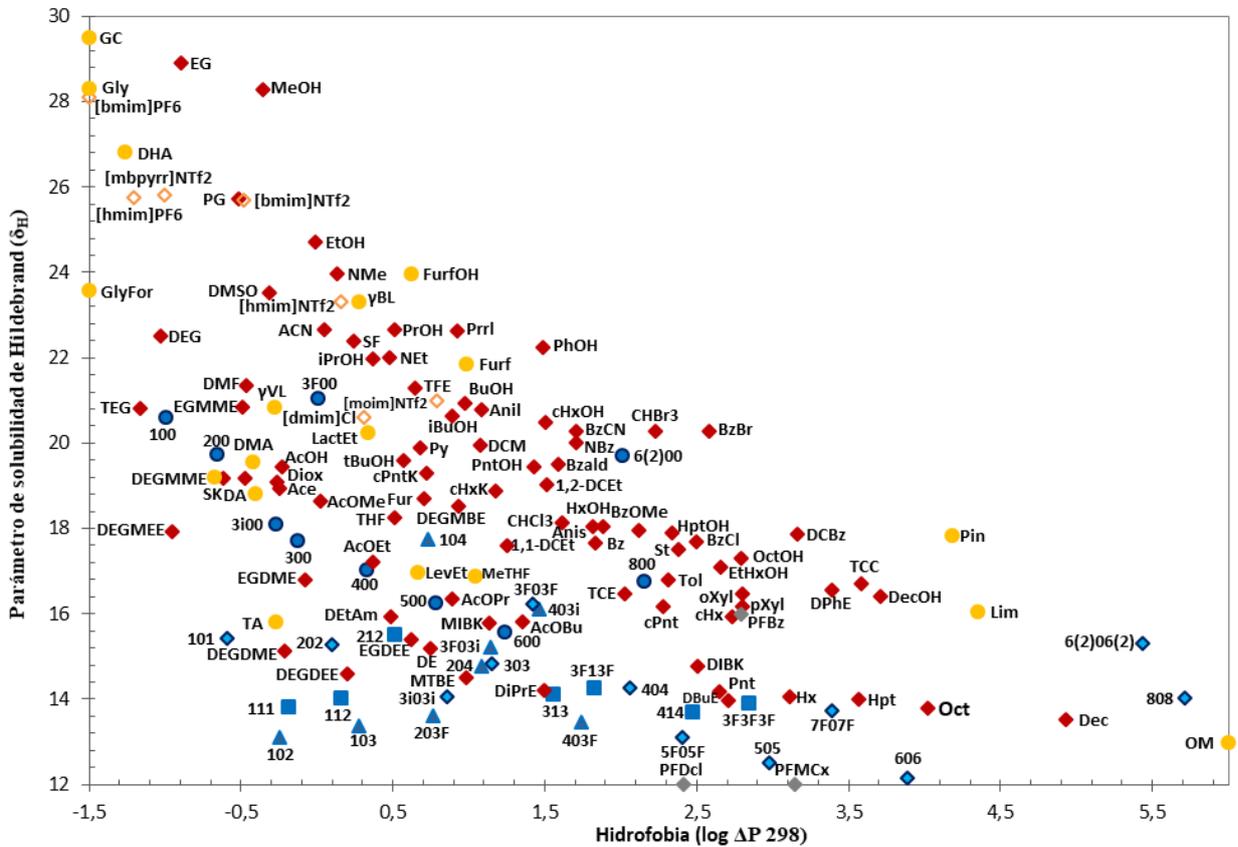
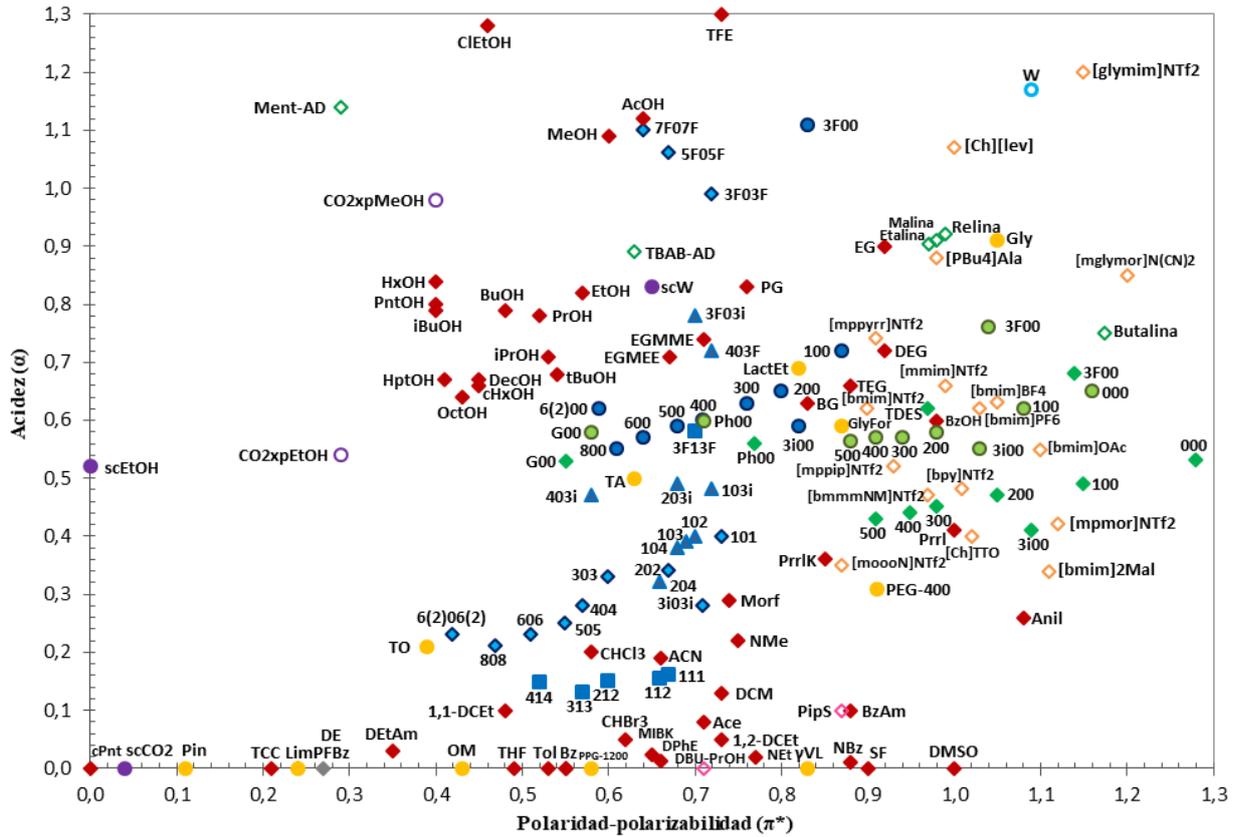
Por último, en tanto que los éteres de glicerol y sus mezclas se postulan como disolventes alternativos, los mapas 9–12 van a ser de obligado análisis para conocer sus características solvatadoras en comparación con otros disolventes conocidos. Estos mapas muestran excelentes dispersiones de los valores de polaridad ( $E_T^N$  o momento dipolar), hidrofobia, etc. que indicarían el gran abanico de solutos que son capaces de disolver. Del análisis de los mapas de polaridad 9, 10 y 11, se desprende que los **monoéteres** se encuentran en la región de alta polaridad donde se hallan glicol éteres, cetonas y nitroderivados. Mencionar la cercanía existente entre los **R00** de cadena larga y los nuevos LIs *switchables* de tipo alcohol-amina (e.g. DBU-PrOH). Los **diéteres**, menos polares, se sitúan en la zona de transición entre los disolventes polares próticos y los apróticos, mientras que los **triéteres** coexisten con muchos disolventes polares apróticos tales como los acetatos de alquilo, DCM o éteres muy utilizados como el THF y el 2-metilTHF.

Ya se ha visto que los disolventes fluorados (**F00**, **F0F**, **FRF**) se desplazan a una región de alta polaridad y densidad/hidrofobia en la que existen escasos disolventes orgánicos, aunque curiosamente sí numerosos líquidos iónicos. Esto los convierte en disolventes no iónicos con capacidades solvatadoras muy peculiares capaces de sustituir a ciertos LIs en algunas de sus aplicaciones. Del mismo modo, los disolventes de tipo eutéctico basados en éteres de glicerol y glicerol presiden una región de máxima polaridad en la que ya no se encuentran disolventes orgánicos convencionales, con la excepción del agua, polioles como el glicerol o ácidos como el acético (AcOH), pero sí otros disolventes iónicos como algunos LIs o la mayoría de los DES basados en el uso de cloruro de colina (relina, etalina, malina, butalina, etc.).

Finalmente, el mapa 12 constituye una representación de miscibilidad total, al incluir la hidrofobia ( $\text{Log}\Delta P^{298}$ ) y el parámetro de solubilidad de Hildebrand de los disolventes de glicerol. Como es lógico, pese a estar ligeramente correlacionados para todos los tipos de disolventes, estos dos parámetros parecen mostrar diferentes correlaciones para los disolventes convencionales, para los LIs, así como para los éteres de glicerol. Concretamente, los disolventes derivados de glicerol, muestran valores de energía cohesiva (expresados a través del  $\delta_H$ ) en general menores a los de los disolventes orgánicos más habituales, lo que estaría relacionado con la menor volatilidad que presentan estos compuestos (véase la Ecuación 4.34). Así, ésto serviría para la sustitución de disolventes convencionales volátiles por disolventes derivados de glicerol no volátiles que presenten similar hidrofobia/solubilidad en aquellos procesos que así lo requieran, por ejemplo, en un sistema de extracción donde el producto se recupera por evaporación desde el disolvente.



Mapas 9 y 10. Polaridad de los disolventes ( $E_T^N$  y  $\mu$ ) frente a su densidad y su hidrofobia.



Mapas 11 y 12. Polaridad vs capacidad HBD, e hidrofobia vs parámetro de solubilidad de Hildebrand.

Como se ha podido comprobar, los disolventes derivados de glicerol sintetizados han mostrado diversos valores de diferentes propiedades que los convierten en candidatos útiles para la sustitución de numerosos disolventes problemáticos o inadecuados, tanto convencionales como líquidos iónicos. Otros mapas bidimensionales podrían ser representados en el caso de que una aplicación venga determinada por otras propiedades específicas, como podrían ser la polarizabilidad, la velocidad de propagación del sonido, etc. Obviamente, cuanto mayor sea el número de dimensiones analizadas en los mapas de propiedades, más preciso será el estudio de las similitudes y de las diferencias entre diferentes disolventes, y cuando se analicen estadísticamente estas correlaciones es cuando se pueden construir las clasificaciones de disolventes mencionadas al comienzo del capítulo. Como una primera aproximación resulta adecuado atender a tres grupos de propiedades: estructura molecular ( $\rho$ ,  $\eta$ ,  $\log P$ ,  $\delta_H$ , volatilidad...), polaridad y polarizabilidad.

### *Diagramas solvatocrómicos de sustitución*

En 2011 Philip Jessop propuso la creación de “diagramas de sustitución” basados en parámetros solvatocrómicos, como medida de polaridad a través del concepto de “poblar el diagrama”. Estos diagramas sirven para demostrar que los disolventes alternativos, que son considerados más benignos, presentan prestaciones disolventes equiparables a las de los disolventes convencionales a los que pretenden reemplazar.<sup>42</sup> Concretamente, se establecen dos ventanas distintas del parámetro  $\alpha$ , una para valores mayores de 0,5, correspondiente a los disolventes próticos, y otra para los menores de 0,5. Para cada uno de los dos escenarios se representan los valores del parámetro  $\beta$  vs  $\pi^*$ , obteniendo así mapas de polaridad.

En la Figura 4.40 se representan los diagramas de sustitución por polaridad presentando todos los disolventes de glicerol preparados en este trabajo. Obsérvese como los diéteres no fluorados se han incluido en el segundo diagrama, pese a ser polares próticos, debido a que presentan valores de alfa de entre 0,20 y 0,45, por lo que se describirían como débilmente próticos. Las siluetas sombreadas corresponden al espacio ocupado por los disolventes convencionales a sustituir, según el trabajo de Jessop.<sup>42</sup> De esta forma todos los éteres de glicerol, tanto los próticos (**R00**, **F0R**), los débilmente próticos (**R0R**, **R0R'**) como los apróticos (**RRR**), se encuentran en el interior de la región de polaridad sombreada, por lo que serían candidatos alternativos para la sustitución de otros disolventes ya existentes. En cambio, las nuevas mezclas de tipo eutéctico derivadas de glicerol se sitúan en el cuadrante de alta polaridad y basicidad, en el que hay pocos disolventes convencionales, pero sí numerosos líquidos iónicos que poder sustituir.



#### 4.4.- Resumen y conclusiones del capítulo

Las propiedades químicas, físicas y biológicas más relevantes de los éteres de glicerol y de sus mezclas con las dos sales de amonio, en proporción 2:1, han sido medidas, o en su defecto calculadas, en la mayor parte de los casos para un amplio intervalo de temperaturas entre 293,15 y 348,15 K, con el fin de evaluar su aplicabilidad como disolventes renovables alternativos.

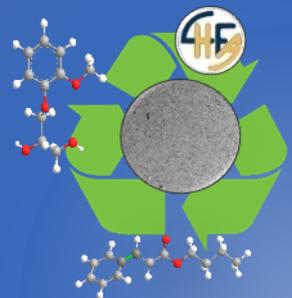
Los valores experimentales obtenidos para las distintas propiedades permiten concluir que:

- ✓ Los monoéteres **R00** constituyen biodisolventes próticos altamente polares (HB,  $\epsilon > 8$ ,  $E_T^N > 0,6$ ), con viscosidades moderadas, presentando un variado carácter hidrófilo/hidrófobo y un amplio rango de densidades, tensiones superficiales y polarizabilidades.
- ✓ Los diéteres, tanto simétricos **R0R** como no simétricos **R0R'**, son disolventes polares más débilmente próticos (HB) y no excesivamente viscosos que presentan densidades, refractividades y tensiones superficiales muy similares a las de otros disolventes convencionales, siendo candidatos a la sustitución de alcoholes de cadena media y larga y a muchos glicol éteres.
- ✓ Los triéteres de glicerol **RRR** no fluorados son disolventes apróticos poco polares (ASD). La mayoría de ellos son inmiscibles con agua, no viscosos y con densidades e índices de refracción similares a los de numerosos disolventes orgánicos de uso común.
- ✓ Los éteres **F0R** (HB) y **FRF** (AD) presentan propiedades sensiblemente diferentes a sus análogos sin flúor, incrementando su viscosidad y polaridad, y reduciendo su polarizabilidad. Su alta polaridad y nula hidrofilia les otorgan las prestaciones de los disolventes fluorosos.
- ✓ Las nuevas mezclas son disolventes iónicos (IS) muy polares con un enorme rango de valores de propiedades (densidad, viscosidad, tensión superficial, velocidad de propagación, polaridad, conductividad iónica y térmica, etc.) modificables a través de la elección de los componentes HBA y HBD. En cualquier caso son similares a otros DES descritos, especialmente los de **ChCl**, y sobre todo a los LIs, siendo posibles candidatos más benignos para su sustitución.

Todos los disolventes presentados son *no volátiles* (no COV), especialmente las mezclas. Además, son “no inflamables” o “poco combustibles”, no excesivamente bioacumulables y la gran mayoría de ellos pueden ser considerados como disolventes “inocuos o prácticamente inocuos”, no siendo susceptibles de poseer especial capacidad mutagénica o citotóxica.

# Capítulo V

## Aplicaciones



*“Equipado con sus cinco sentidos, el Hombre explora el  
Universo que le rodea y a sus aventuras las llama Ciencia.”*

*Edwin P. Hubble*



## CAPÍTULO V: APLICACIONES

---

### 5.1.- Antecedentes del capítulo

En el capítulo I se vio que existen compuestos como el glicerol cuya disponibilidad es tan elevada que es necesario buscar nuevas aplicaciones de interés para aprovecharlo. Por otro lado, en la progresiva implementación de la sostenibilidad en los procesos químicos existe una continua necesidad de sustituir los disolventes convencionales por otros más benignos, lo que requiere un proceso de selección o diseño. En el presente trabajo, se han diseñado, sintetizado y caracterizado una larga serie de posibles disolventes alternativos basados en el glicerol. La búsqueda de aplicaciones para estos nuevos disolventes, a través del conocimiento de sus características, permite cerrar el círculo demostrando la utilidad que presentan o mejorando procesos ya existentes.

En este último capítulo de la Tesis no sólo se han buscado aplicaciones para los éteres de glicerol y sus disolventes eutécticos derivados, si no que se ha buscado extender la metodología sintética optimizada, con vistas a que resulte útil no solo en la síntesis de disolventes biobasados, si no también en la preparación de compuestos de mayor valor añadido, concretamente fármacos con estructuras derivables de glicerol. Así pues, el capítulo queda dividido en tres bloques:

*I.- Extensión de las metodologías sintéticas desarrolladas para la obtención de productos con interés farmacológico.*

*II.- Aplicación de los disolventes sintetizados en el diseño de sistemas catalíticos recuperables.*

*III.- Otras aplicaciones de los disolventes surgidas de colaboraciones.*

Pero antes de aplicar un compuesto es conveniente conocer en qué se ha empleado anteriormente:

#### 5.1.1.- Aplicaciones de los éteres de glicerol

Cuando se realiza una búsqueda de aplicaciones de los éteres de glicerol en una base de datos como Scifinder® aparecen más de 7.000 resultados, incluyendo numerosas patentes, en campos tan diversos como biocombustibles, síntesis, cosmética, detergentes, fármacos, etc.

Así, por ejemplo, diferentes mezclas de di- y tri-*terc*-butil éteres de glicerol (**4t04t + 4t4t4t**) obtenidas por eterificación de glicerol han sido utilizadas, en sustitución de los *terc*-butil éteres de origen fósil que se habían utilizado anteriormente, como **aditivos oxigenados** no tóxicos para la mejora del poder antidetonante y del índice de octano en diferentes combustibles, especialmente en el biodiésel, así como en mezclas comerciales de gasolina y bioetanol (E5-E95).<sup>90,157</sup>

Se ha comprobado que la adición de gliceril éteres disminuye el “punto de enturbiamiento” (*cloud point*) del biodiésel (0 °C), asimilándolo al del diésel de origen fósil (−16 °C). Además, permite controlar la presión de vapor del combustible, reduciendo el consumo de carburante, y contribuye a reducir la emisión de humo y materia particulada, NO<sub>x</sub> y monóxido de carbono.<sup>330</sup> Debido a estas ventajas, y teniendo en cuenta las dificultades descritas en el logro de una síntesis selectiva, otras mezclas complejas de éteres de glicerol como **111** y **101**,<sup>134</sup> **202** y **200**,<sup>119</sup> **400**, **040** y **404**,<sup>148</sup> o **5i00** y **5i05i**,<sup>151</sup> están siendo probadas con buenas perspectivas para el mismo fin.

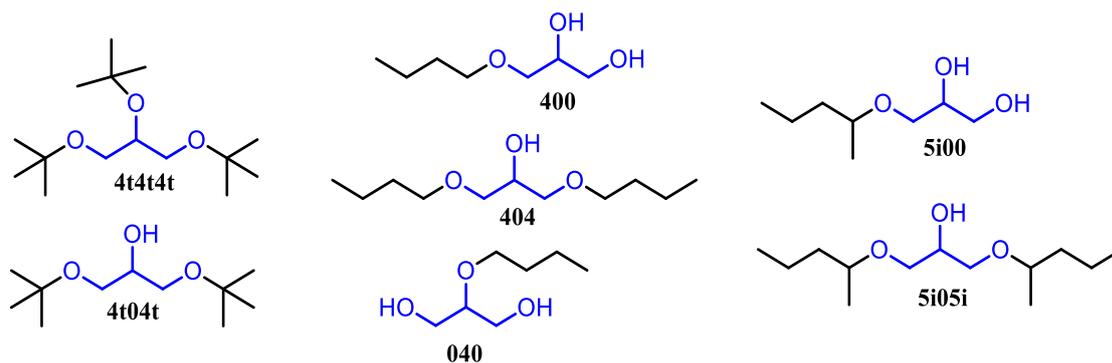


Figura 5.1. Ejemplos de mezclas de éteres de glicerol con aplicación como aditivos del biodiésel.

Aunque sin duda la principal aplicación de los gliceril éteres está siendo como **disolventes**, ya sea directamente como medios de reacción o extracción, o en formulaciones de productos. Debido a su estabilidad química, los éteres de glicerol ya se han utilizado en procesos de oxidación y reducción. Por ejemplo, el empleo de los éteres **3F13F**, **5F05F** o **7F07F** como medios de reacción en la epoxidación con peróxido de hidrógeno de alquenos lineales y cíclicos gracias al catalizador reciclable diselenuro de bis(3,5-bis(trifluorometil)fenilo).<sup>317,331</sup> El uso de estos disolventes fluorados parece ser responsable de la mejora en la actividad y la recuperabilidad del catalizador, postulándolos como disolventes alternativos a LIs en la epoxidación de ácidos grasos y biodiésel.<sup>332</sup> También han sido estudiados en la oxidación enantioselectiva de Kharasch-Sosnovsky de alquenos utilizando como catalizador complejos de cobre.<sup>333</sup> Por otro lado, el diéter **3F03F** ha resultado ser un excelente disolvente en la reducción enantioselectiva de (*E*)-3-fenilbut-2-enoato de etilo con NaBH<sub>4</sub>, utilizando para ello sistemas catalíticos bifásicos de azabis(oxazolin)cobalto(II);<sup>334</sup> mientras que el triéter **111** se ha usado en la reducción de grupos nitrilo, nitro, éster y ácido con hidruro de aluminio o con 1,1,3,3-tetrametildisiloxano para la síntesis de aminas y alcoholes con buenos rendimientos.<sup>136</sup> De hecho, el disolvente **111** ha sido objeto de un amplio programa de estudio por el grupo de Lemaire,<sup>136,137</sup> al presentar la misma fórmula molecular que el diglyme, glicol éter muy usado en síntesis orgánica. Para ello este triéter ha sido aplicado en un amplio abanico de reacciones orgánicas con interesantes resultados.<sup>137</sup>

Entre ellas cabe mencionar la transesterificación de acilglicéridos; las reacciones con organomagnesianos de Grignard en la reducción de benzaldehído; las reacciones de acoplamiento de Suzuki, Sonogashira y Heck; o la disolución de polímeros, solo por citar algunos ejemplos.<sup>137</sup> Por otro lado, los éteres de glicerol son disolventes ya utilizados en **formulaciones cosméticas y farmacéuticas**. Por ejemplo, algunos monoéteres de cadena corta se emplean en desodorantes, dado que inhiben la proliferación bacteriana responsable del olor corporal, así como en cremas antisépticas, tintes de pelo, champús, etc.<sup>95</sup> Entre ellos destaca con decenas de usos el **6200**, preparado a escala industrial por Schülke y Mayr bajo el nombre de Sensiva<sup>®</sup> SC50.<sup>95,213,335</sup>

Muchos éteres de glicerol de cadena corta, media y larga están siendo estudiados por sus **propiedades hidrotópicas** (C1-C6),<sup>121,168</sup> o **surfactantes** (C6-C24).<sup>122,309</sup> Todos ellos son compuestos anfifílicos, presentando una parte polar hidrofílica, además de una o más cadenas hidrocarbonadas hidrófobas. Entre ellos se pueden citar los monoéteres alifáticos **400**, **500**, **5i00** y **600**, así como los aromáticos **Ph00** y **Bn00**, como surfactantes no iónicos en sustitución de los glicol éteres, tóxicos y de origen fósil.<sup>121,309</sup> Ya en 1958 se estudiaron las características del éter **800** equiparándolas con las de surfactantes iónicos de cadena C12.<sup>336,337</sup> Posteriormente, se han registrado diversas patentes para la protección del uso de algunos de estos éteres como detergentes en procesos de limpieza de superficies, en desengrasados y en limpiezas en seco.<sup>338</sup> Estos solvo-surfactantes no iónicos aúnan así las ventajas de volatilidad de un disolvente y de actividad interfacial de un surfactante también en aplicaciones como pinturas y lubricantes.<sup>122</sup> Finalmente, otros monoéteres han sido utilizados en formulaciones de inyectables farmacéuticos,<sup>339</sup> tintas,<sup>340</sup> cementos,<sup>341</sup> fluidos de transferencia de calor,<sup>342</sup> herbicidas e inhibidores de la corrosión.<sup>343</sup>

Los monoéteres de cadena larga (C12-C18) son además precursores sintéticos utilizados en la preparación de 1,3-dioxolan-2-onas y surfactantes de tipo bis(éster sulfonato de sodio).<sup>344,345</sup> En cambio diversos diéteres simétricos de cadena larga como el **(16)0(16)** y sus derivados se emplean en la síntesis de **surfactantes de tipo iónico** como el fosfato de la Figura 5.2.<sup>346,347</sup>

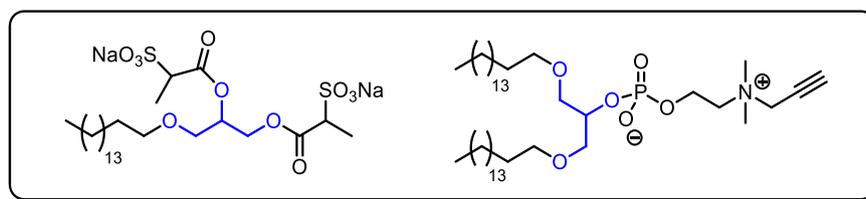


Figura 5.2. Ejemplos de surfactantes iónicos preparados a partir de mono- y diéteres de glicerol.

Recientemente, Cui y colaboradores han preparado nuevos **surfactantes no iónicos** basados en los diéteres **808**, **(10)0(10)** y **(12)0(12)** derivatizados con grupos PEG en posición  $\beta$ .<sup>348</sup>

Simultáneamente, Aubry y col. han sintetizado éteres como **400**, **104**, **104i**, **140**, **410** ó **114** para ser empleados como **agentes de extracción** de compuestos naturales hidrófobos con el nuevo proceso “Hydrotropic-Cloud-Point-Extraction” (HCPE).<sup>168</sup> En este caso, el soluto es solubilizado en agua gracias a la hidrotropía del éter de glicerol, siendo a continuación extraído de la fase acuosa por calentamiento por encima del *cloud point* del éter, lo que permite recuperar el soluto por destilación del éter más fácilmente que con los surfactantes usados anteriormente. Los mismos autores han realizado un extenso estudio *in silico* para identificar disolventes para la disolución de nitrocelulosas, mostrando prometedores resultados varios éteres de glicerol.<sup>315</sup> Estos éteres se han aprovechado en otras interesantes aplicaciones, como el uso de **100** y **101** como crioprotectores en congelación de disoluciones acuosas, previniendo la cristalización,<sup>349</sup> o el caso del  $\alpha$ -monoéter preparado con mentol, donde el anclaje del mentol sobre el glicerol permite la síntesis de un aditivo con las propiedades refrescantes características de este alcohol, pero eliminando su sabor a menta.



Figura 5.3. Ejemplos de éteres de glicerol comerciales para cosmética y farmacia.

Diversos éteres de glicerol poseen propiedades farmacológicas, antifúngicas o biológicas con interés para la industria farmacéutica. Ciertos éteres de cadena larga han sido útiles en el tratamiento de tumores,<sup>108</sup> o en el transporte de fármacos a través de las membranas o la barrera hematoencefálica.<sup>350,351</sup> En cambio, varios arilmonoéteres (**Ar00**) presentan actividades de tipo relajante muscular. Entre ellos hay que destacar la guaifenesina (**G00**), un conocido fármaco expectorante y mucolítico; la mefenesina (**Me00**), un relajante para enfermedades musculares y casos de envenenamiento; la clorfenesina (**<sup>4</sup>-ClPh00**) y el metocarbamol, usados en el tratamiento de espasmos; y la metaxalona (**<sup>m</sup>Xil00**), para el tratamiento de esguinces y torceduras.<sup>123,352–354</sup>

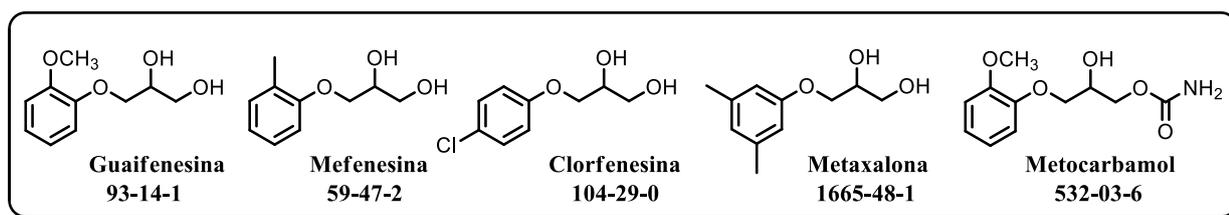


Figura 5.4. Estructura y CAS de ariléteres de glicerol comerciales con actividad farmacológica.

Además de los anteriores existe una importante familia de fármacos, los bloqueantes o antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, utilizados en el tratamiento de la hipertensión o los problemas cardíacos, y cuya estructura es de tipo 1-amino-3-ariloxi-2-propanol (**ArO\*N**). Entre ellos hay que destacar prenalterol, xamoterol, primidolol y el más antiguo de la familia, el propranolol.<sup>355-359</sup>

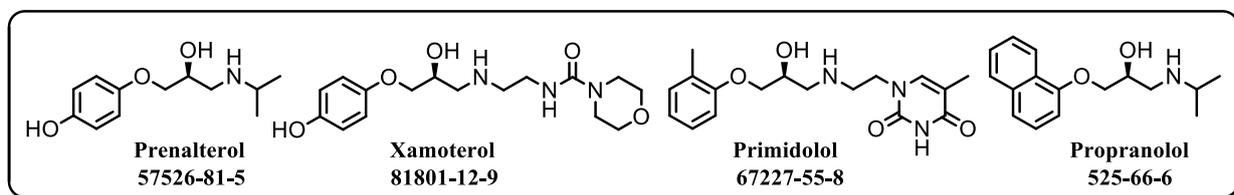


Figura 5.5. Estructura y CAS de los principales bloqueantes  $\beta$  con la fórmula general **ArO\*N**.

### 5.1.2.- Aplicaciones de los disolventes eutécticos

Como se mencionó en el capítulo I, los DES han sido aplicados en campos como catálisis y síntesis química, preparación de materiales, electroquímica y en procesos de separación. En el **campo sintético**, LMMs, DES de tipo I como  $\text{ChCl-ZnCl}_2$  y de tipo III como relina y glicelina, han sido utilizados con éxito, en sustitución de disolventes poco sostenibles como son ciertos LIs, mejorando los resultados de la reacción.<sup>69,360</sup> Esto ha permitido la preparación de compuestos orgánicos de interés como ácido cinámico, aminas aromáticas, flavonoides, furanos, hidantoínas, imidazoles, nitrilos, oxazoles, pirroles, xantenos y un largo etcétera (Figura 5.6).<sup>69,71,72,75,80,361</sup>

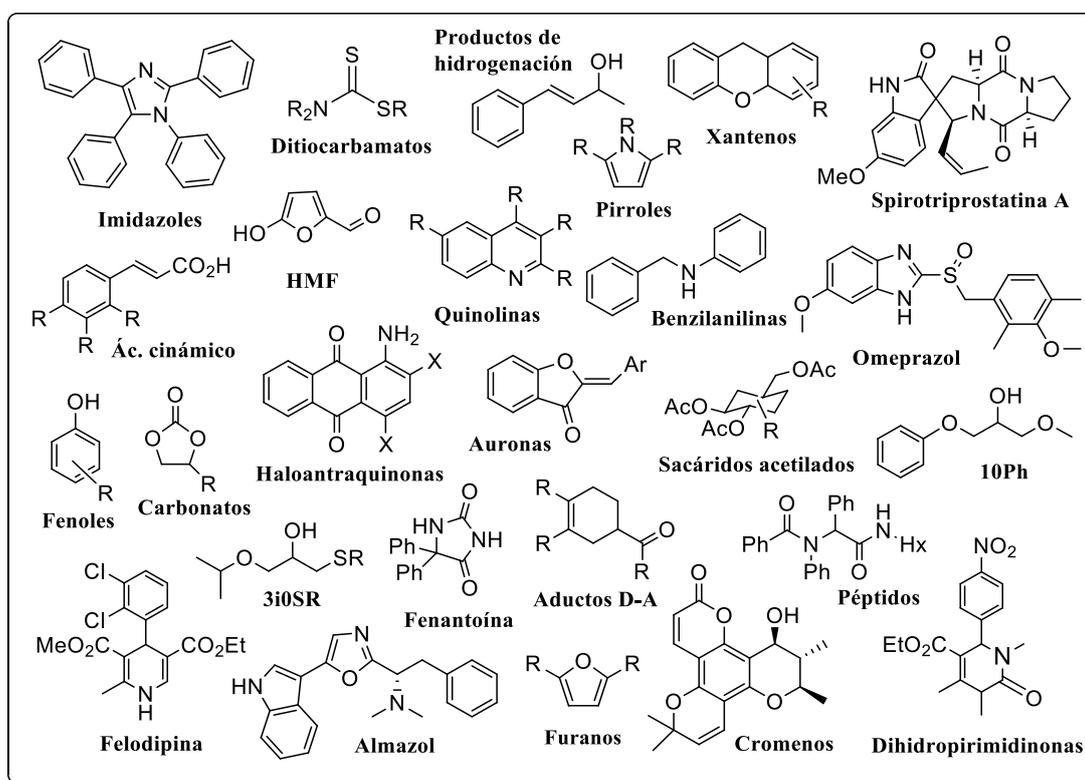


Figura 5.6. Ejemplos de compuestos orgánicos sintetizables en disolventes eutécticos.

Dentro de los procesos de Biorrefinería, Han, König y De Oliveira *et al.*, han optimizado la transformación de azúcares en 5-hidroximetilfurfural como precursor de biocombustibles y bioproductos, mejorando al utilizar DES de ChCl los resultados obtenidos con LIs.<sup>362–365</sup> Se están produciendo también nuevos avances en síntesis de polímeros gracias al empleo de DES como medios de polimerización.<sup>75</sup> Destacar el trabajo de del Monte *et al.* en el uso de mezclas de ChCl con ácido acrílico en la síntesis de polianilinas y elastómeros.<sup>69</sup> Otros DES como ChCl-ZnCl<sub>2</sub>, oxalina o relina han permitido la preparación de materiales derivados de celulosa y almidón por *O*-acetilación y funcionalización iónica,<sup>69</sup> sirviendo además los disolventes como plastificantes.<sup>366</sup> Asimismo, se ha descubierto que ácidos nucleicos como ADN y ARN pueden formar estructuras secundarias en DES de ChCl con urea, glicerol, EG, sorbitol o resorcinol. Además, biopolímeros como el ADN pueden ser desnaturalizados de forma reversible por calentamiento en DES, demostrando que su procesado, síntesis o extracción no tienen por qué ser realizados en agua.<sup>69,367</sup>

Muchas de las síntesis mencionadas anteriormente se han llevado a cabo en disolventes eutécticos como medios de reacción alternativos gracias al uso de la **catálisis**. Para ello se han empleado muy diversos catalizadores tanto homogéneos como heterogéneos, ácidos y básicos (Tabla 5.1). Estos nuevos disolventes son capaces de estabilizar el catalizador de forma similar a muchos líquidos iónicos, pero evitando sus principales inconvenientes. Además, hay que tener en cuenta que los DES constituyen medios de reacción de los que se puede recuperar con facilidad el producto de la reacción mediante extracción, decantación, destilación o precipitación.

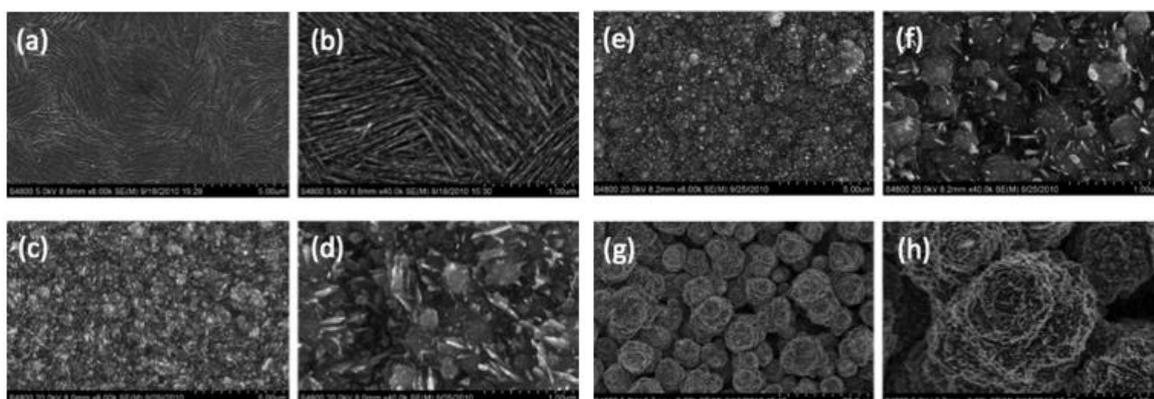
**Tabla 5.1. Ejemplos de reacciones catalíticas desarrolladas en medios eutécticos.**

<b>Catálisis ácida</b>	<i>Anulación de Fischer (indoles), Biginelli (pirimidinas), Clauson-Kaas (pirroles), deshidratación de azúcares, Diels-Alder, esterificación, fijación de CO<sub>2</sub> en carbonatos, Friedel-Crafts, halogenación, Mannich, Paal-Knorr (furanos y pirroles), polimerización.</i> <sup>69,71,73,75,80,251</sup>
<b>Disolventes</b>	Relina, oxalina, ChCl-ZnCl <sub>2</sub> , ChCl-SnCl <sub>2</sub> , ChCl-pTsOH, LMMs tartárico/DMU...
<b>Catálisis básica</b>	<i>Adición <i>via</i>-Michael, N-alquilación de aminas, condensación, halogenación, hidrólisis de epóxidos, Knoevenagel, Perkin, Pictet-Spengler, polimerización, reducción de carbonilos y epóxidos con hidruros.</i> <sup>69,71–73,75,80</sup>
<b>Disolventes</b>	Relina, glicelina, (L)-carnitina-urea, etc.
<b>Catálisis por metales de transición</b>	Acoplamiento C-C mediante Pd [ <i>Suzuki-Miyaura, Heck-Mizoroki, Sonogashira, Stille, Tsuji-Trost</i> ], <sup>71,72,75,368</sup> Cu [ <i>cicloaddición de Huisgen, oxidación</i> ], <sup>71</sup> Au [ <i>cicloisomerización de ácidos alquinoicos</i> ], <sup>369</sup> e hidrogenaciones homogéneas. <sup>71</sup>
<b>Disolventes</b>	Glicelina, relina, LMMs de tipo azúcar/urea/NH <sub>4</sub> Cl, etc.

Los disolventes eutécticos a menudo modifican o participan en el mecanismo de reacción a través de la formación de enlaces de Hidrógeno o mediante la cesión temporal de protones. Esto favorece en muchos casos la reactividad, lo que permite suavizar las condiciones de reacción, y mejora la regioselectividad, convirtiendo a los DES y LMMs en catalizadores reutilizables en procesos como la oxidación de alcoholes,<sup>370</sup> o la apertura nucleofílica de epóxidos.<sup>80</sup> Recientemente, la glicelina ha sustituido eficazmente a LIs de imidazolio en el uso de la catálisis asimétrica basada en sistemas de ADN,<sup>371</sup> así como permitiendo la adición de magnesianos a cetonas *a temperatura ambiente*.<sup>75</sup> Por otra parte, reacciones multicomponente de tipo Hantzsch, Kabachnik, Passerini y Ugi catalizadas por DES de ChCl han servido para la síntesis de heterociclos con actividad farmacológica, péptidos y fosfonatos de forma efectiva.<sup>75,80</sup>

Los DES también están comenzando a ser considerados como una útil herramienta en el campo de las biotransformaciones.<sup>372</sup> La **biocatálisis** se ha llevado a cabo de forma casi exclusiva en agua, pero la estabilización de muchas enzimas en ciertos disolventes eutécticos,<sup>373,374</sup> unido a su activa participación en el mecanismo de la catálisis, les han convertido en un medio de reacción potencialmente relevante. El empleo de DES libres de urea se ha propuesto para aquellos procesos que no funcionan en agua o para el caso de los sustratos hidrófobos. Desde el año 2008 se han publicado procesos de hidrólisis, condensación, oxidación, transesterificación, así como producción de biodiésel mediante el empleo de lipasas, proteasas y peroxidases.<sup>69,71,374–376</sup>

En el **sector electroquímico**, los disolventes eutécticos están siendo utilizados en sustitución de disoluciones acuosas, ofreciendo una ventana de potenciales redox más amplia. Además permiten reducir costes, pérdida de conductividad, toxicidad y generación de residuos. DES de tipo I, II y III se han empleado como medios reciclables de electrodeposición eficiente sobre todo tipo de superficies de una larga serie de metales (Ag, Al, Au, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Mg, Ni, Pb, Pd, Pt, Se, Sm, Sn, Zn), a partir del cloruro, nitrato u óxido del metal deseado.<sup>69</sup>

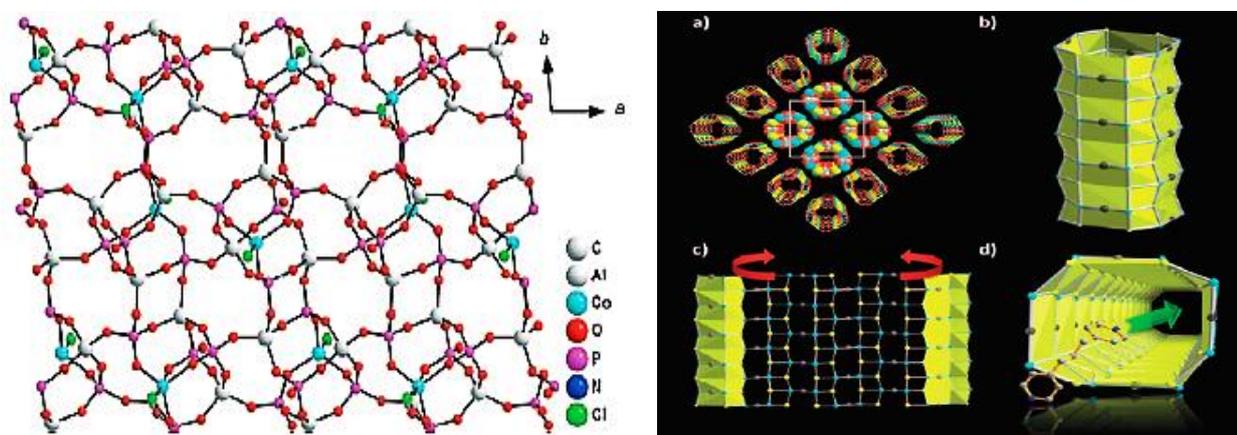


**Figura 5.7.** Imágenes de microscopía SEM de diferentes morfologías de films de Ni (nanoagujas, nanohojas, nanoflores, etc.) depositados en un DES mediante pulsos de voltaje a 90 °C. [Copyright ACS 2011], 69

Destacar como ejemplos el cromado en cromelina para recubrimientos anticorrosión, prescindiendo del tóxico  $\text{Cr}^{\text{VI}}$ ; el aluminado industrial en DES de tipo I y IV, anteriormente irrealizable en medios acuosos; o el plateado, dorado y platinado para joyería en relina, etalina y glicelina. Además, diferentes medios eutécticos permiten depositar de forma limpia aleaciones como las de zinc con Cu, Fe, Ni y Sn, además de otras como Cr/Co, Ni/Co/Sn, Cu/In, Sm/Co o Zn/Mn, con aplicación directa en baterías, células fotovoltaicas y composites para odontología e industria espacial. En este caso, la relevancia del DES está en su capacidad para modificar la morfología y composición del depósito metálico a través de su propia composición.<sup>69,71,73</sup>

Asimismo, algunos DES han mostrado excelentes resultados en el electroprocesado y electropulido de acero y otras aleaciones y metales (Al, Ti). Esta industria que mueve enormes volúmenes de negocio emplea tóxicas disoluciones acuosas de ácidos minerales como sulfúrico, crómico o fluorhídrico para la disolución controlada de la superficie del metal, mejorando su aspecto y resistencia a la corrosión. En la actualidad ya se usa la etalina como medio eficiente y económico para el electropulido del acero. Otras aplicaciones electroquímicas de los DES son la lubricación de interfases metal/metal,<sup>69</sup> como medios de reacción en electrocatalisis,<sup>71</sup> en sensores de iones alcalinos,<sup>69</sup> en pilas recargables de Zn o como electrolitos para celdas solares.<sup>82</sup>

Los DES también se emplean como medio para la **preparación de materiales inorgánicos** como zeolitas, óxidos y fosfatos metálicos poco solubles y MOFs (*Metal–Organic Frameworks*). Para ello se utiliza un nuevo procedimiento desarrollado por Cooper *et al.*, la síntesis ionotermal.<sup>69</sup> Este método reemplaza el agua y las plantillas orgánicas del método hidrotermal por un DES o LI para llevar a cabo la preparación del sólido poroso,<sup>377</sup> lo que permite minimizar la pérdida de disolvente y la inclusión de agua en la estructura, prescindir de los reactores de presión y sobre todo escoger un DES específico para obtener las características estructurales deseadas.



**Figura 5.8.** Dos materiales preparados por síntesis ionotermal: Aluminofosfato SIZ-13  $[\text{Al}_3\text{CoCIP}_4\text{O}_{16}]^{2-}$  (izquierda), y MOF NTHU-7, un oxalatofosfito fotoluminiscente (derecha).<sup>[Copyright Wiley-VCH 2009], 71</sup>

Cada vez se publican más ejemplos de estos nuevos materiales preparados en una plétora de DES pertenecientes a los cuatro tipos existentes, destacando los fosfatos de Al, B/Co, Fe/oxalato, Zn y Zr; fosfitos de Co/Zn; MOFs de múltiples metales de transición con ligandos urea y ácidos carboxílicos, óxidos de grafeno e híbridos orgánico-inorgánicos (polioxometalatos).<sup>69,71</sup> Estas estructuras ya se están utilizando con buenos resultados en catálisis, óptica no lineal, almacenamiento de H<sub>2</sub> o en captura de CO<sub>2</sub>. Por todo ello, los DES han irrumpido con fuerza en el **campo de los nanomateriales**, resultando ser interesantes medios para la síntesis y dispersión de materiales carbonosos de todo tipo (carbones, nanotubos, hojas-2D de grafito, etc.), nanocristales, nanopartículas (NPs) y nanocomposites.<sup>71,81,82,378,379</sup> En este caso, los DES juegan un papel esencial de estabilización, dispersión y control morfológico del nanomaterial preparado.<sup>81</sup> Como ejemplo destacado mencionar la relina, que ha servido para la preparación de nanocristales de CuCl o ZnO, NPs de Au, Pd y Pt de diferentes morfologías, así como NPs magnéticas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, las cuales han mostrado una elevada actividad catalítica en diferentes síntesis orgánicas.<sup>69,81</sup>

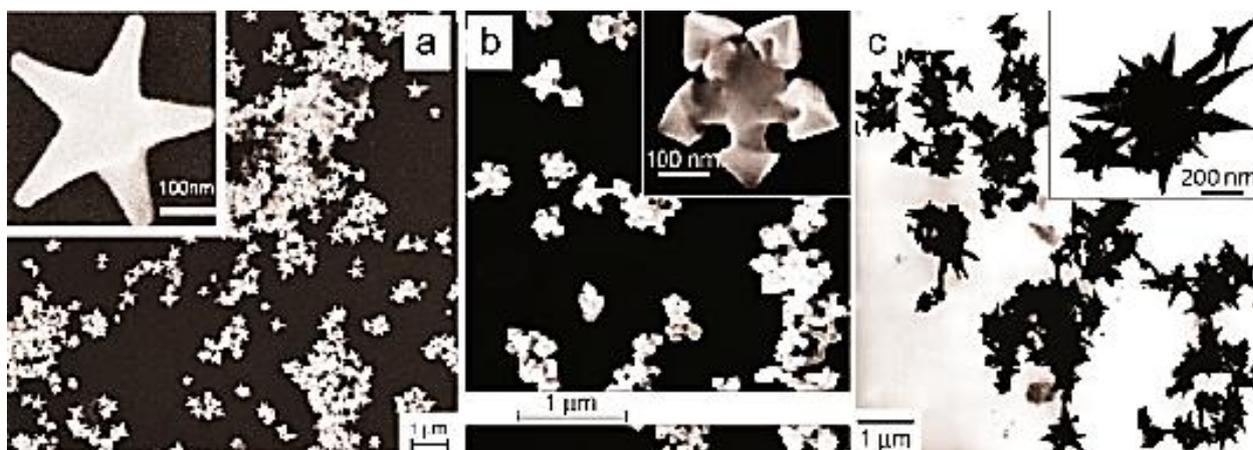


Figura 5.9. Imágenes de microscopía SEM mostrando distintas morfologías de NPs de Au preparadas por reducción de HAuCl<sub>4</sub> en relina: (a) estrellas, (b) copos de nieve y (c) *nanothorns*. [Copyright Wiley-VCH 2008], 81

Actualmente, los disolventes eutécticos están siendo muy estudiados como agentes de separación líquido-líquido o de extracción en sistemas bifásicos tipo sólido-líquido y gas-líquido, siendo un sector de aplicación de los DES que está adquiriendo una gran relevancia (Figura 5.10).

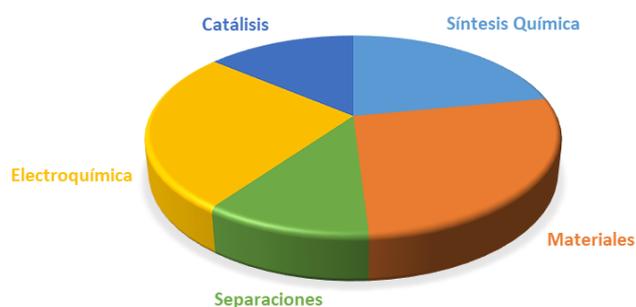


Figura 5.10. Sectores de aplicación de los DES en la última década.

Un **proceso de separación líquido-líquido** fue de hecho la primera aplicación industrial de un DES, en el campo de la purificación de combustibles, concretamente mediante la retirada selectiva de hasta el 99% del glicerol generado en la síntesis de biodiésel, mediante la adición in situ de la mezcla **ChCl-000** (1:1), separándose por decantación la glicelina formada (1:2).<sup>69,127</sup> Dentro de los procesos de Biorrefinería, muchos DES están siendo utilizados en la extracción bifásica de productos de materiales biomásicos, ya sean ligninas, celulosas o almidón,<sup>83,365,380,381</sup> habiéndose comenzado ya el estudio de estos procesos a nivel molecular.<sup>382</sup>

A su vez, nuevos DES de carácter hidrofóbico, como los de mentol o cloruro y bromuro de tetraalquilamonio con ácidos carboxílicos recogidos en la Tabla 3.2, se están usando para la extracción de principios activos de plantas,<sup>255,257</sup> o de compuestos contaminantes de fases acuosas, disolventes orgánicos y biocombustibles,<sup>259,383</sup> tales como pesticidas orgánicos,<sup>84</sup> metales,<sup>384,385</sup> drogas,<sup>253,386</sup> hidrocarburos aromáticos,<sup>387</sup> y explosivos.<sup>388</sup> Por otro lado, varios DES se han aplicado para la separación líquido-líquido de mezclas azeotrópicas, difícilmente separables, tanto de alcoholes como de hidrocarburos.<sup>83,389</sup> Más recientemente, DES como relina o malina se han aplicado como disolventes de macromoléculas orgánicas poco solubles, como ibuprofeno, o en formulaciones de fármacos incluyendo un componente HBD bioactivo (lidocaína, mentol).<sup>79</sup>

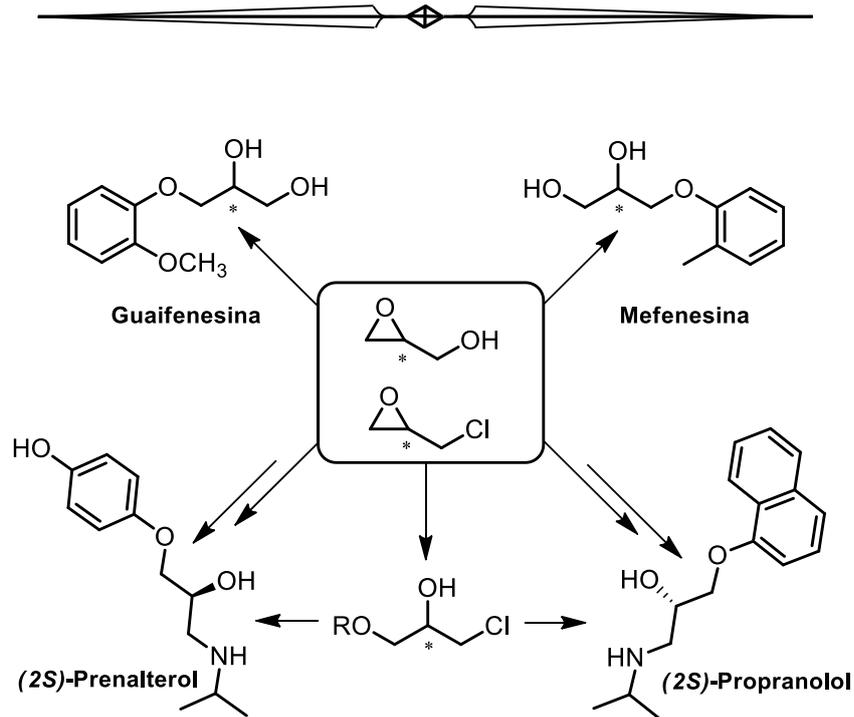
En el caso de las **interfases sólido-líquido** ha tenido un gran impacto la recuperación de óxidos metálicos insolubles de los residuos o del polvo que se genera en gran tonelaje en la industria metalúrgica, gracias a su disolución en DES basados en ChCl (relina, oxalina, malina...), de los que se recuperan de forma electroquímica para su reutilización. La disolución de una amplia gama de óxidos metálicos, como CaO, CuO, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, MnO<sub>2</sub>, NiO, PbO<sub>2</sub> o ZnO, es uno de los grandes aportes de los disolventes eutécticos, ya que anteriormente éstos eran difícilmente solubles en ningún disolvente.<sup>71</sup> Por el mismo motivo, se están probando DES como limpiadores de superficies metálicas o en la digestión de muestras complejas en sustitución de ácidos.<sup>73</sup>

Finalmente, en el caso de las **interfases líquido-gas** los DES pueden servir para la captura de contaminantes ambientales. Por su capacidad para disolver gases, varios DES como relina y glicelina se están aplicando en el secuestro de CO<sub>2</sub>, ya sea por disolución o mediante formación de carbonatos cíclicos,<sup>69,71,79,85,288,390,391</sup> y recientemente de los contaminantes SO<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub>.<sup>93,288,392</sup>



# BLOQUE I

*Extensión de las metodologías sintéticas desarrolladas para la obtención de productos con interés farmacológico*





## 5.2.- Extensión de la metodología sintética de preparación de monoésteres de glicerol para la síntesis de guaifenesina y mefenesina

Ya se ha visto que existen compuestos basados en la estructura del glicerol con propiedades farmacológicas. Entre ellos, varios arilmonoésteres (**Ar00**) han sido ampliamente comercializados por su actividad relajante muscular. En el capítulo II se optimizó la síntesis de diversos monoésteres, incluyendo el 3-fenoxi-1,2-propanodiol (**Ph00**), el cual tiene *per sé* actividad relajante muscular. Pues bien, se han elegido dos de estos fármacos para extender la metodología sintética desarrollada durante la Tesis para los monoésteres de glicerol, concretamente la guaifenesina y la mefenesina.

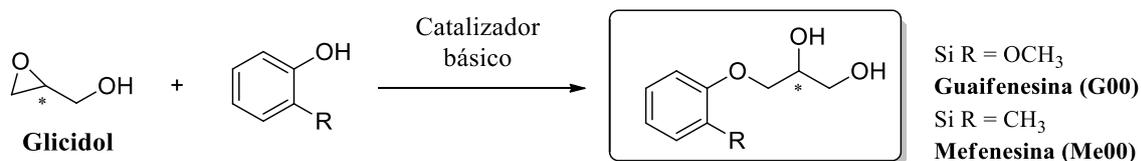
La guaifenesina (**G00**) o Mucinex<sup>®</sup> es un extendido fármaco mucolítico, expectorante y relajante administrado oralmente para el tratamiento de la tos y los procesos congestivos. A veces se combina en jarabes con otros fármacos como dextrometorfano y paracetamol, al presentar efectos sinérgicos con los medicamentos analgésicos. Aunque su origen está en el uso indígena del extracto del guayacán, no fue aprobado para su comercialización por la FDA hasta 1952. Su síntesis industrial se lleva a cabo a gran escala por reacción S<sub>N</sub>2 de 3-cloro-1,2-propanodiol (**Cl00**) de origen fósil con guayacol (**GOH**) desprotonado con sosa. Pese a ello, se han descrito diferentes síntesis del producto racémico, partiendo de sustratos con posible origen renovable como glicerol, glicidol y epiclorhidrina. Sin embargo estas síntesis requieren un gran exceso del sustrato, y en ocasiones de base y codisolvente, además de severas condiciones de reacción (Tabla 5.2).

**Tabla 5.2. Principales síntesis descritas del fármaco guaifenesina (G00).**

Sustrato	Exceso	Reactivos	Base	Condiciones	Rdto.	Ref.
<b>Cl00</b>	--	GOH (exc.)	NaOH (exc.)	100 °C	n.d.	95
<b>Glicerol</b>	3:1	GOH, DEC (1,4:1)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10%)	110 °C, 8 h	78%	123
<b>Glicidol</b>	2,5:1	GOH en THF	HT (55% <i>wt</i> )	120 °C, 4 h	62%	393
<b>ECH</b>	n.d.	i) GOH, ii) HClO <sub>4</sub>	NaOH (exc.)	80 °C, 16 h	35%	197

La mefenesina (**Me00**) o Tolserol<sup>®</sup> es un relajante muscular central ya que actúa provocando una depresión selectiva en la transmisión de reflejos a través de la médula espinal.<sup>352</sup> Por ello se ha utilizado como supresor de espasmos y movimientos involuntarios en el tratamiento de hemi- y paraplejías, parálisis cerebral, párkinson, epilepsia, artritis y tics, así como en casos de envenenamiento por estricnina. La mefenesina se prepara también a partir de **Cl00**, empleando o-cresol. Una alternativa utilizando glicerol en exceso fue propuesta recientemente, añadiendo DEC y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para la formación del carbonato intermedio de glicerol, consiguiendo un 78% de rendimiento de **Me00** tras 28 horas de reacción en condiciones moderadas (110 °C, autoclave).<sup>123</sup>

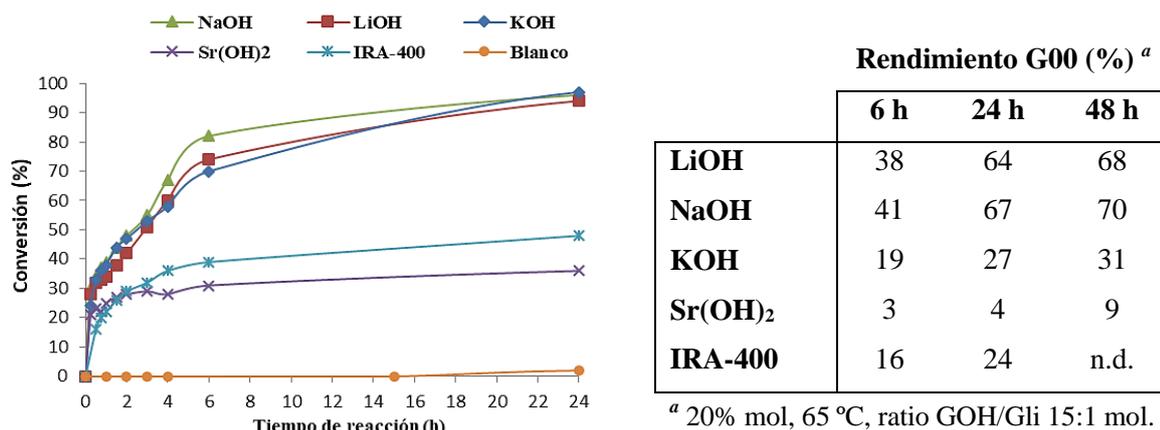
El **objetivo** de esta parte del trabajo es evaluar si el método desarrollado para la síntesis de monoéteres en el capítulo II es válido para la síntesis de monoéteres con mayor valor añadido.



**Esquema 5.1. Síntesis propuesta para los fármacos de tipo arilmonoéter de glicerol.**

**Resultados y Discusión**

Inicialmente se probó una selección de catalizadores básicos para la reacción de glicidol con guayacol (GOH), los hidróxidos de litio, sodio, potasio y estroncio, el catalizador heterogéneo IRA-400, además de la reacción en ausencia de base (blanco). Se usaron para ello las condiciones optimizadas en el capítulo II, una carga catalítica del 20% mol y 65 °C de temperatura, utilizando el alcohol como reactivo y disolvente, en proporción 15:1 con respecto al glicidol (Figura 5.11).



**Figura 5.11. Resultados obtenidos en la síntesis de guaifenesina a partir de glicidol y guayacol.**

La reacción precisa de catalizador para tener lugar, presentando los catalizadores homogéneos una actividad parecida, salvo el Sr(OH)<sub>2</sub>, y superior a la del catalizador heterogéneo. Esto es similar a lo descrito en el capítulo II con alcoholes como fenol. Sin embargo, en el caso del éter **G00** existe una diferencia apreciable entre el uso de NaOH y KOH que pone de relieve la importancia de la solvatación del catión, por parte de un alcohol más voluminoso, como guayacol. En este caso, el potasio es solvatado peor que el sodio, lo que acabaría traducándose en una menor selectividad hacia el producto deseado. A continuación, se ensayaron otros ratios guayacol/glicidol y se intentó disminuir tanto la temperatura de reacción como la cantidad de base empleada. Dichos ensayos se realizaron con el catalizador que había mostrado los mejores resultados, el NaOH. Análogamente a lo que sucedía en el caso del metanol, al aumentar la concentración de los reactivos se incrementa la reactividad, completándose la conversión de glicidol en menos tiempo.

Sin embargo, esta situación favorece la concurrencia de reacciones laterales, cayendo el rendimiento del 70% al 23% y 19% (ratios 15:1, 7,5:1 y 3,8:1). Por otra parte, disminuir la carga catalítica al 10% duplica el tiempo de reacción sin proporcionar una mejora apreciable en el rendimiento de **G00**, mientras que disminuir la temperatura a 45 °C reduce tanto la reactividad como la selectividad de la reacción. Una vez hallado el mejor catalizador y las condiciones de reacción óptimas, se escaló la síntesis de guaifenesina a una escala de 20 g, obteniendo el fármaco puro en su versión racémica con un 64% de rendimiento aislado. Mencionar que este método es válido para la síntesis de cada uno de los dos enantiómeros de la guaifenesina, habiéndose preparado a modo de demostración (*R*) y (*S*)-**G00** por reacción de GOH con (*R*) o (*S*)-glicidol.

A continuación, se llevó a cabo el mismo estudio para la reacción de glicidol con o-cresol (2-metilfenol) para la síntesis de mefenesina (**Me00**). En este caso, se observa más clara la diferencia de reactividad según el carácter básico de los hidróxidos. Mientras que con LiOH se alcanza la conversión completa de glicidol en 1 h, este tiempo aumenta a 6/7 h con NaOH y KOH, y supera las 24 h con Sr(OH)<sub>2</sub>. Los resultados son en general más próximos a los observados con fenol en la síntesis de **Ph00**, lo que implica una mayor reactividad y selectividad con respecto a la síntesis de **G00**. Los rendimientos de **Me00** son similares para los tres primeros hidróxidos, descartando el de estroncio. De nuevo, ni la modificación de la concentración de los reactivos, ni de la carga catalítica mejoró los resultados con respecto a las condiciones previas. Por último, el escalado de la síntesis a 3 g, rindió un 88% de rendimiento aislado del fármaco **Me00**.

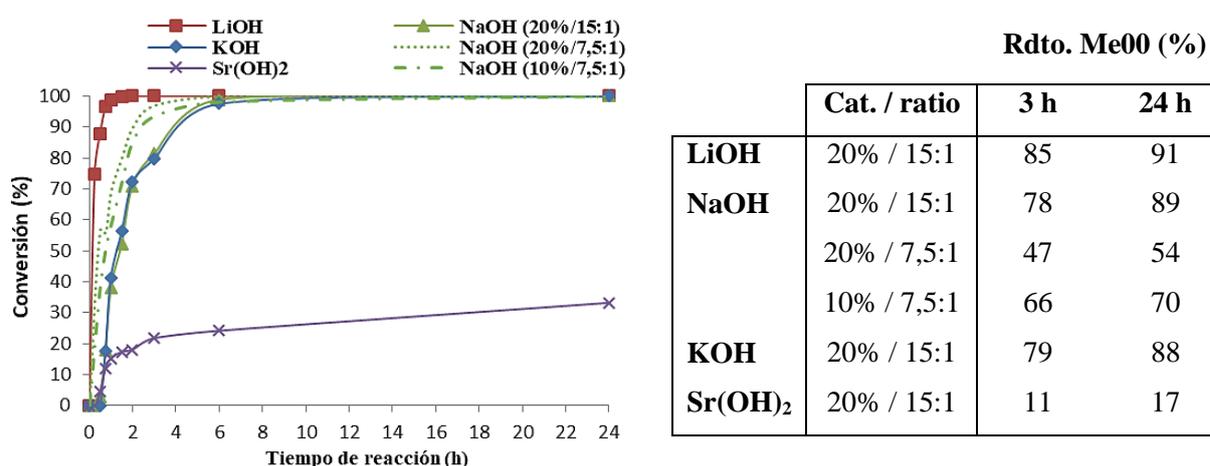


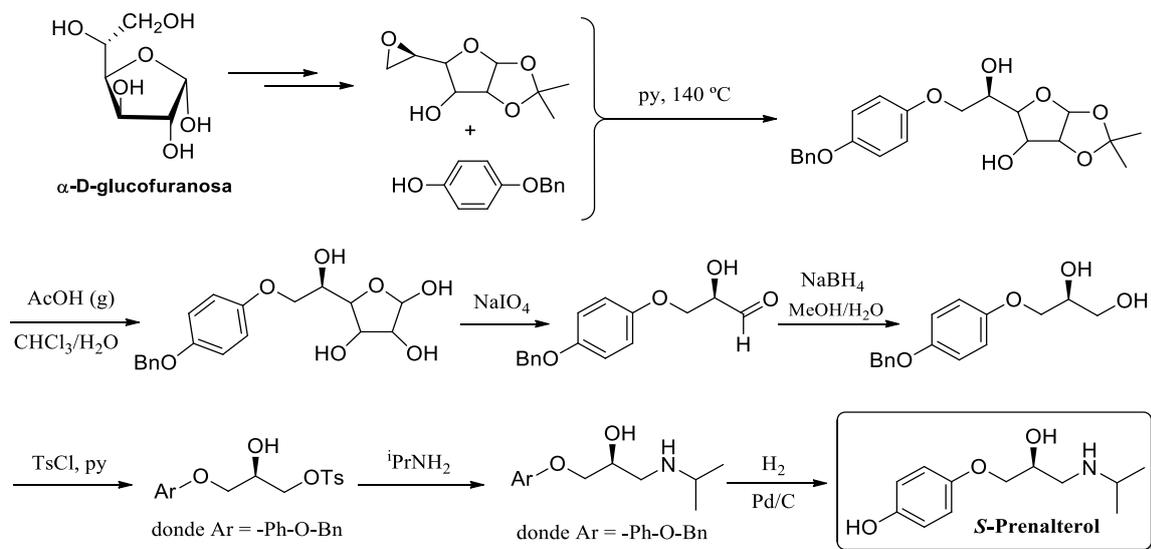
Figura 5.12. Resultados obtenidos en la síntesis de mefenesina a partir de glicidol y o-cresol (a 65 °C).

### Conclusiones

La metodología de síntesis de monoéteres de glicerol a partir de glicidol puede utilizarse para la preparación de fármacos como la guaifenesina o la mefenesina con rendimientos iguales o superiores a los descritos en la literatura y en las condiciones de reacción optimizadas con MeOH.

### 5.3.- Extensión de la metodología tándem de preparación de diéteres no simétricos para la síntesis de precursores de prenalterol y propranolol

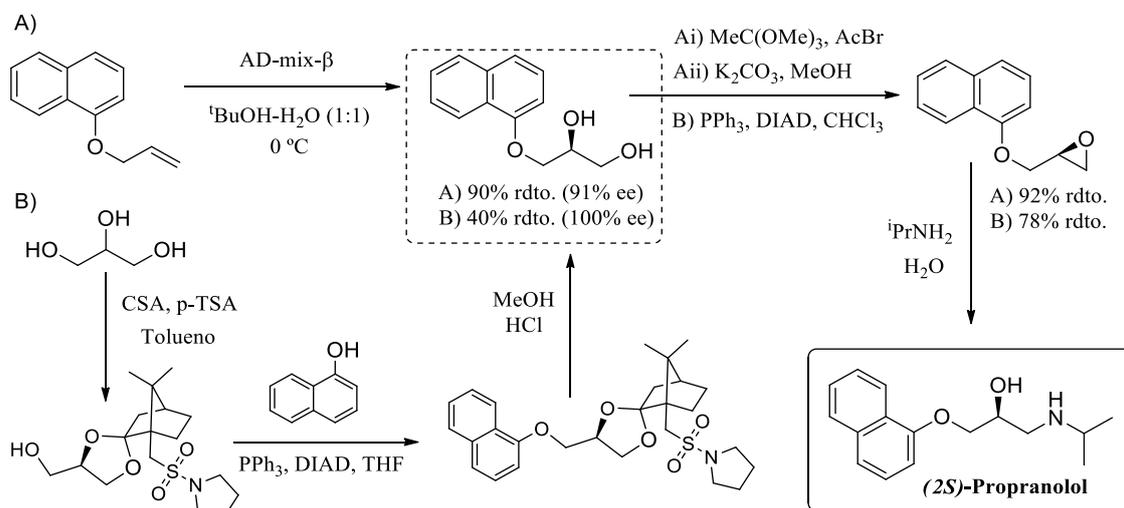
Por otro lado, los fármacos de tipo  $\beta$ -bloqueante presentan una estructura general de tipo 1-amino-3-ariloxi-2-propanol (**Ar0N**). Entre ellos, el prenalterol es un bloqueante selectivo de los receptores adrenérgicos de tipo  $\beta_1$ , que se administra por vía oral como estimulante cardíaco en pacientes con miocardio dañado o infarto. Existen varias patentes de los años 70 que describen su síntesis racémica por apertura con isopropilamina del glicidil 4-hidroxifenil éter de origen fósil.<sup>356</sup> Pero el mejor resultado descrito, un 85% de rendimiento de prenalterol racémico, ha sido obtenido mediante la p-hidroxilación de 1-fenoxi-3-isopropilamino-2-propanol usando el microorganismo *Cunninghamella echinulata*.<sup>394</sup> Sin embargo, actualmente se prefiere la administración del enantiómero activo del prenalterol (*S*), mostrándose en el Esquema 5.2 la principal ruta de síntesis. Este procedimiento que parte de 4-benciloxifenol y una epoxi-pentosa protegida, obtenida a su vez a partir de un carbohidrato renovable, la  $\alpha$ -D-glucofuranosa, requiere de al menos siete etapas sintéticas y un largo *work-up* incluyendo recrystalizaciones, precipitaciones, extracciones, etc.<sup>395</sup>



**Esquema 5.2. Síntesis del fármaco (*S*)-Prenalterol a partir de  $\alpha$ -D-glucofuranosa.**

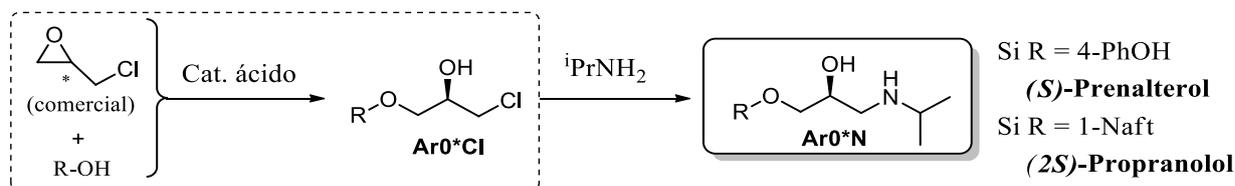
Por otro lado, el propranolol fue el primer fármaco  $\beta$ -bloqueante sintetizado, llegando a ser uno de los medicamentos más vendidos por su eficacia en el tratamiento de las enfermedades cardíacas, lo que le valió el premio Nobel a J. W. Black en 1988. A diferencia del prenalterol, es un bloqueante no selectivo, al impedir la acción de la epinefrina y norepinefrina en los receptores adrenérgicos tanto de tipo  $\beta_1$  como  $\beta_2$ . Aunque solo el enantiómero (*2S*) presenta la actividad deseada, es comercializado en forma racémica para el tratamiento de afecciones cardíacas, hipertensión, migraña infantil, ansiedad, e incluso estrés postraumático y miedo escénico.

El propranolol racémico ha sido preparado por reacción de 1-naftol con epiclorhidrina en medio básico, lo que obliga a aislar el glicidil naftil éter previamente a su apertura con isopropilamina. En este caso, las dos posiciones electrófilas de la ECH limitan el rendimiento obtenido, además de no existir control sobre la enantioselectividad. Es importante señalar que el enantiómero R no solo no presenta actividad  $\beta$ -bloqueante, si no que es un anticonceptivo, haciendo inadecuado en ciertos casos el uso del fármaco racémico. Pese a ello, poca atención ha sido dedicada a la síntesis del (2*S*)-propranolol. En el Esquema 5.3 se presentan dos ejemplos relevantes de síntesis asimétrica de este fármaco por epoxidación y apertura con isopropilamina del monoéter de glicerol **Nf0\*0**. En ambos métodos la etapa clave es la formación del mencionado monoéter, que en el primer caso se sintetiza a partir de alil naftil éter de origen petroquímico, el cual sufre dihidroxilación asimétrica de tipo Sharpless,<sup>353</sup> mientras que en el segundo caso se utiliza ácido canfosulfónico para desimetrizar y proteger el diol del glicerol antes de hacerlo reaccionar con 1-naftol.<sup>357</sup>



Esquema 5.3. Esquema de dos síntesis asimétricas del fármaco (2*S*)-propranolol.

La estructura de tipo [**Ar 0\*N**] de los dos fármacos descritos podría ser obtenida de forma directa a partir de los correspondientes precursores 1-ariloxi-3-cloro-2-propanoles [**Ar 0\*Cl**], en definitiva éteres **R0Cl**, mediante sustitución del Cl con una amina o por aminación enzimática.<sup>359</sup> El **objetivo** principal en este caso consiste en la aplicación de la primera etapa de la metodología tándem optimizada para la síntesis de los **R0Cl**, a la obtención de los precursores directos de los dos fármacos  $\beta$ -bloqueantes prenalterol y propranolol, en una única etapa de reacción.



Esquema 5.4. Esquema de la síntesis propuesta para los dos fármacos  $\beta$ -bloqueantes.

### **Resultados y Discusión**

En primer lugar, se llevó a cabo la exploración preliminar de la reacción de epiclorhidrina con 4-benzoxifenol utilizando un catalizador ácido, para abrir el epóxido sin sustituir el cloro. Señalar que la protección del hidroxilo del fenol fue necesaria para controlar la reactividad, si bien se introduce una etapa final de desprotección del grupo bencilo por hidrogenolisis. Los primeros ensayos utilizando como catalizador  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a  $65\text{ }^\circ\text{C}$  mostraron conversiones completas de ECH entre 24 y 48 h pero con moderada selectividad hacia el producto deseado. A continuación se probaron como catalizadores los sólidos ácidos Aquivion<sup>®</sup> PW79S, Nafion<sup>®</sup> NR50 y la arcilla K10- $\text{H}^+$ , aumentando la temperatura de reacción hasta  $80$  y  $110\text{ }^\circ\text{C}$  dada la baja reactividad observada. En estas condiciones la ECH se convierte en menos de 6 h, obteniéndose el producto deseado  $(4\text{-BnO})\text{PhOCl}$ , pero a lo largo de la reacción dicho producto se va degradando en subproductos que fueron identificados por CG-MS como compuestos de oxidación y deshidratación. Para minimizar este problema se adicionó la ECH en fracciones que garantizaran en todo momento un exceso del sustrato, produciéndose aun así la hidrólisis del grupo bencilo, lo que genera *in situ* el producto desprotegido  $(4\text{-OH})\text{PhOCl}$ . Por otro lado, y dado que el alcohol es sólido, se requiere el empleo de un disolvente. Los mejores resultados se obtuvieron con tolueno, mientras que con THF o nitrometano apenas se dio reacción, y con dioxano y DCM aumentó la cantidad de subproductos. Empleando K10- $\text{H}^+$  (al 10%) en tolueno a  $110\text{ }^\circ\text{C}$  con adición fraccionada de ECH, se escaló la síntesis, obteniendo un 38% de rendimiento aislado del precursor protegido más el desprotegido.

En segundo lugar, se estudió la reacción de ECH con 1-naftol para generar en un solo paso el compuesto  $\text{NfOCl}$ , precursor directo del propranolol. Esta reacción es más rápida y selectiva que en el caso anterior, ya que apenas se generan subproductos, con la excepción del monoéter  $\text{NfOO}$ . Como se vio en el Esquema 5.3, este éter es un precursor habitual del propranolol, por lo que no supone un inconveniente al método. Además, se trabaja en ausencia de disolvente usando el naftol en exceso (10:1), que se encuentra fundido a la temperatura de la reacción. Tras realizar un barrido de condiciones y catalizadores similar al descrito para el prenalterol, el mejor catalizador resultó ser la K10- $\text{H}^+$  (al 10% mol), seguido de Aquivion<sup>®</sup> PW79S, en apenas 1 h de reacción a  $140\text{ }^\circ\text{C}$ . En estas condiciones se obtuvo un 37% de rendimiento de  $\text{NfOCl}$  y un 38% de  $\text{NfOO}$ , por lo que se puede considerar un 75% de rendimiento aislado de ambos precursores de propranolol.

### **Conclusiones**

La síntesis de los precursores directos de fármacos  $\beta$ -bloqueantes como el prenalterol o el propranolol puede ser efectuada con rendimientos moderados en una sola etapa utilizando el método *tándem* de síntesis de  $\text{ROCl}$ , es decir, la catálisis ácida heterogénea y ECH como sustrato biobasado, aunque son necesarias condiciones más severas que las empleadas en el método inicial.





## 5.4.- Síntesis y caracterización de los Sistemas Catalíticos

Las nanopartículas basadas en metales de transición (NPs) poseen un enorme interés en campos como catálisis, nanomateriales, biomedicina, óptica o electrónica. Dentro de los procesos catalíticos, las NPs juegan un papel importante gracias a sus propiedades electrónicas y a su alta superficie específica, lo que les permite disponer de las ventajas de la catálisis homogénea, además de las prestaciones de superficie y estabilidad de los catalizadores heterogéneos. Existe una gran diversidad de tipos de NPs de diferentes metales, morfologías y composiciones, lo que se traduce en múltiples posibilidades en catálisis.<sup>379</sup> Sin embargo, las NPs son clústeres cristalinos que en suspensión tienden a aglomerarse, incrementando su tamaño y disminuyendo su actividad. Es por ello que es necesario estabilizarlas mediante la introducción de fuerzas de repulsión que compensen las fuerzas atractivas que experimentan las NPs. La estabilización puede ser de tipo estérico, electrónico o electrostérico.<sup>396</sup> En el primer caso, las NPs se coordinan a ligandos orgánicos o se adsorben sobre polímeros, oligómeros o dendrímeros de forma que quedan aisladas entre sí por un agente protector.<sup>396</sup> En el segundo caso, cada NP se recubre de un compuesto iónico que ejerce repulsión electrónica con la bicapa iónica que rodea la NP vecina. Finalmente, el tercer caso supone el uso de tensioactivos iónicos que estabilizan tanto electrónicamente como estéricamente.<sup>397</sup> Por esta razón, hay disponibles una gran variedad de métodos sintéticos para las NPs. Estos métodos pueden ser físicos, mediante la subdivisión mecánica o energética del metal (*top-down*), o químicos, mediante la nucleación y posterior crecimiento de las NPs a partir de un precursor metálico (*bottom-up*). Este segundo tipo, mucho más empleado, permite un mayor control del tamaño, estabilidad y morfología de las NPs, además de una mayor reproducibilidad. A continuación se presentan los principales métodos químicos que se utilizan para la síntesis de NPs.

- ‡ **Reducción química** de una sal metálica en presencia de agentes estabilizantes.
- ‡ **Desplazamiento** por reducción del ligando de un compuesto organometálico.
- ‡ **Descomposición** térmica, fotoquímica o sonoquímica de compuestos organometálicos.
- ‡ **Deposición química de vapor** de un precursor metálico sobre un sustrato.
- ‡ **Electroquímico**, los átomos metálicos oxidados se reducen en el cátodo formando NPs.

Una vez preparadas las NPs, éstas pueden ser utilizadas directamente o bien ser soportadas en distintos sólidos como zeolitas, arcillas, óxidos, polímeros o materiales carbonosos.<sup>396</sup> La inmovilización de las NPs resulta muy interesante desde el punto de vista sostenible puesto que permite retirar de forma segura el catalizador del medio de reacción y reutilizarlo posteriormente, preservando de esta forma su estabilidad y su actividad.<sup>16,398</sup>

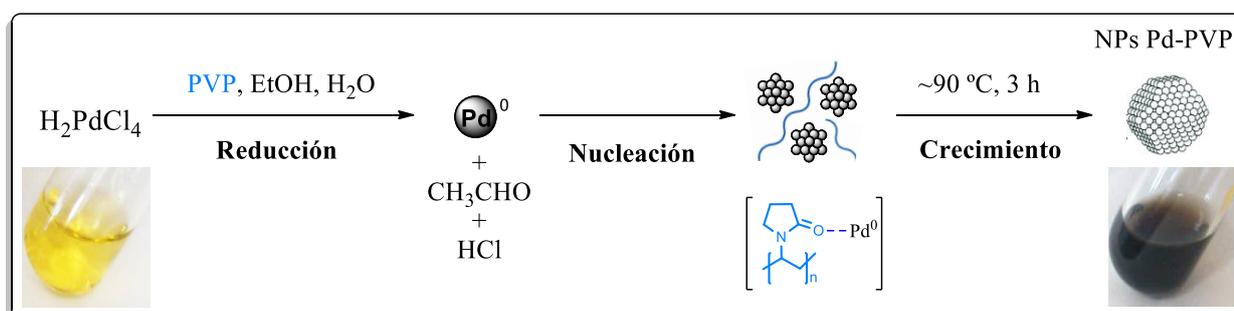
Coincidiendo con el desarrollo de disolventes neotéricos poco volátiles, se ha descrito la inmovilización de NPs en diversas fases líquidas. Así, bioalcoholes, polioles, LIs y DES están sirviendo como medios para la preparación y estabilización de NPs gracias a su capacidad para solvatar especies metálicas.<sup>81,379,399</sup> En los últimos años, el glicerol ha permitido la inmovilización de NPs para propósitos catalíticos gracias a su estructura supramolecular basada en una fuerte red de enlaces de H que estabiliza los coloides metálicos, a la par que facilita la recuperación.<sup>400-403</sup>

El **objetivo** de esta aplicación ha consistido en la evaluación de los éteres de glicerol y sus DES derivados como medios alternativos para la preparación y estabilización de nanopartículas de paladio con utilidad en procesos catalíticos. A continuación se presentan las NPs preparadas.

#### 5.4.1.- Preparación de las NPs de paladio mediante reducción química

En primer lugar se prepararon NPs de Pd mediante reducción química de una sal metálica. Concretamente, se utilizó como precursor cloruro de paladio ( $\text{PdCl}_2$ ), que en medio ácido ( $\text{HCl}$ ) genera la especie  $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ . El método sintético empleado se basa en la reducción de esta especie de  $\text{Pd}^{\text{II}}$  a  $\text{Pd}^0$ , utilizando un alcohol como agente reductor y poli-*N*-vinil-2-pirrolidona (PVP) como agente estabilizante y disgregante de las NPs formadas (Esquema 5.5). Este polímero ha sido muy utilizado en la síntesis de NPs con fines catalíticos debido a su gran capacidad de estabilización, gracias a la combinación del impedimento estérico de sus cadenas poliméricas con cierta capacidad coordinante de sus heteroátomos con la superficie metálica de  $\text{Pd}^0$ .<sup>401</sup>

En este caso, el final de la reacción de reducción del  $\text{Pd}^{\text{II}}$  puede ser advertido a simple vista gracias a la desaparición de la coloración amarilla propia del precursor  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$  (banda de absorción a 235 nm), si bien se mantiene el calentamiento a la temperatura de reflujo de la mezcla durante un tiempo de 3 horas para garantizar la óptima nucleación y crecimiento de las NPs Pd-PVP. Se trata por lo tanto de un método sencillo, rápido y efectivo, que permite la preparación de NPs de tamaño homogéneo, de gran estabilidad y difícilmente oxidables al aire, lo que facilita su empleo posterior, así como su manejo y almacenamiento durante largos períodos de tiempo.

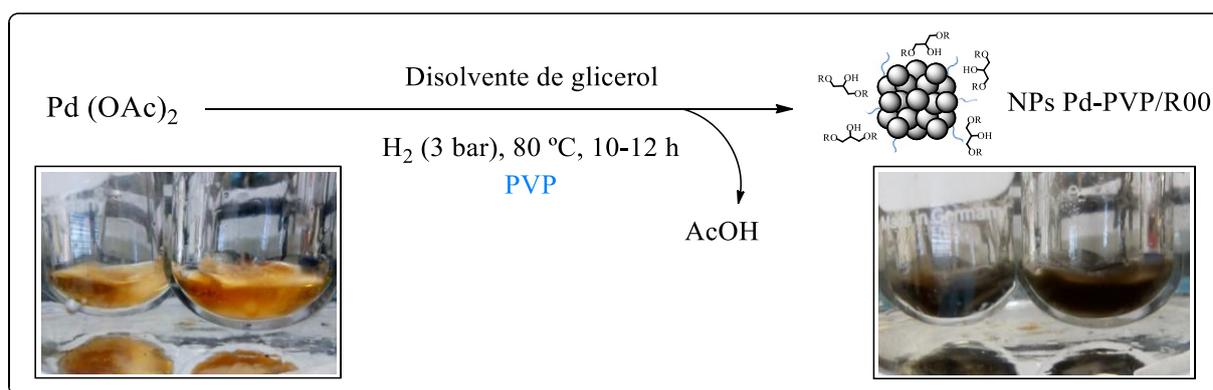


Esquema 5.5. Síntesis de las NPs de paladio estabilizadas con PVP mediante reducción química.

A continuación, y con el fin de disponer de sistemas catalíticos robustos y reutilizables, se inmovilizaron las NPs así sintetizadas sobre los disolventes de glicerol. Se realizó una selección de medios con diferentes características estructurales y propiedades atendiendo a los criterios de baja volatilidad, esencial en un medio estabilizante, y baja hidrofobia, para poder utilizar disolventes apolares para la extracción de los productos obtenidos. De esta forma se inmovilizaron las NPs Pd-PVP sobre glicerol, sobre los éteres **100**, **200**, **3i00**, **3F00** y **3F03F**, y sobre las mezclas de **ChCl** y **N00Cl** con **000**, **100**, **3i00**, **3F00** y **Ph00**, además de en un LI que se tomará como referencia, el hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio o [bmim]PF<sub>6</sub>.

#### 5.4.2.- Preparación de NPs Pd-PVP mediante hidrogenación en éteres de glicerol

Durante la estancia predoctoral realizada en el grupo SYMAC de la Dra. Gómez del LHFA (perteneciente a la Universidad de Toulouse III-Paul Sabatier), se prepararon NPs mediante la hidrogenación de un precursor de Pd<sup>II</sup>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, utilizando PVP como agente estabilizante. En este caso, la síntesis de las NPs se realiza directamente en el disolvente derivado de glicerol que va a servir como medio de reacción y soporte. La presencia de una atmósfera reductora de H<sub>2</sub> tiene como fin preservar al disolvente, en definitiva un alcohol, para que no actúe de reductor si no solo como medio de síntesis e inmovilización. La reducción del Pd(OAc)<sub>2</sub> transcurre en apenas 30 minutos, cuando se pierde la coloración anaranjada inicial en favor del color negro característico del Pd<sup>0</sup> (Esquema 5.6), pero el protocolo dura unas 10-12 horas para garantizar el crecimiento de las NPs hasta el tamaño deseado. En este caso, se emplearon los disolventes **000**, **100**, **200**, **3i00**, **3F00**, **101**, **3F03F** y **3F13F**, obteniendo sistemas muy estables y homogéneamente dispersos.

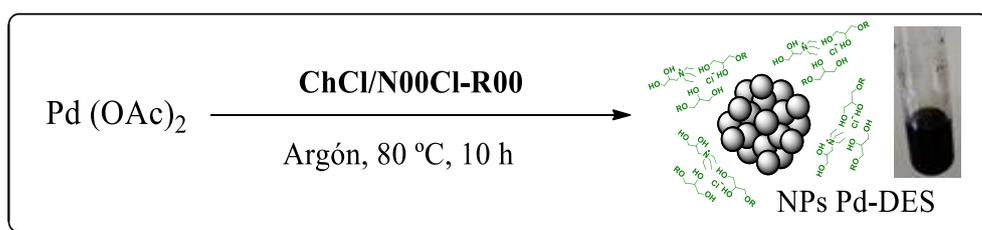


Esquema 5.6. Síntesis de las NPs de paladio mediante hidrogenación en éteres de glicerol.

Sin embargo, cuando este método fue aplicado a la síntesis de NPs de Pd en las mezclas de los éteres anteriores con cualquiera de las dos sales de amonio, se observó la aglomeración de las NPs, tanto en presencia como en ausencia de PVP, y dado que la adición de NEt<sub>3</sub> no afectó a la estabilidad de las NPs, ésto indicaría una implicación del H<sub>2</sub> en la desestabilización de las mismas.

#### 5.4.3.- Preparación de NPs Pd por reducción *in situ* en medios eutécticos

Por ello, se decidió llevar a cabo la síntesis de las NPs en los DES en ausencia de agente reductor y de estabilizante. Se utilizaron las mezclas de **ChCl** y **N00Cl** con **000**, **100**, **3i00** y **3F00**, además de la mezcla ternaria **N00Cl-100/3F03F**. En este caso, tampoco se detectaron productos de oxidación del glicerol o de los **R00**, lo que indicaría que es el agua presente en los DES la responsable de la reducción del Pd<sup>II</sup>.<sup>131</sup> Además, hay que tener en cuenta que los DES son disolventes iónicos, capaces de actuar *per sé* como soporte y estabilizante de tipo electrostérico.



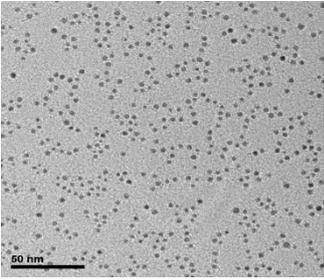
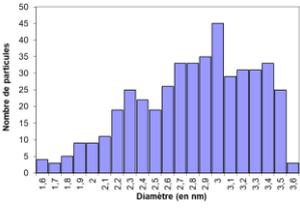
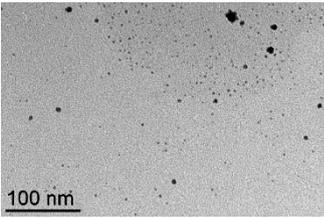
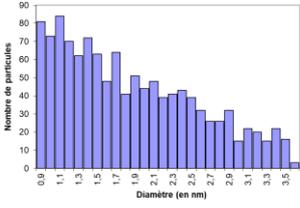
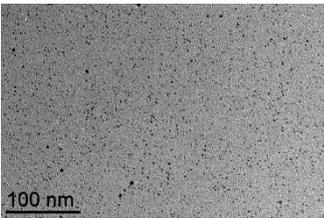
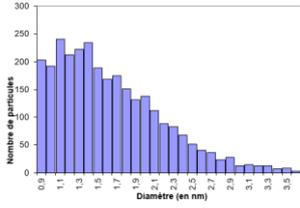
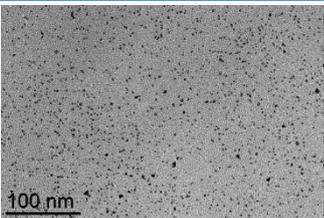
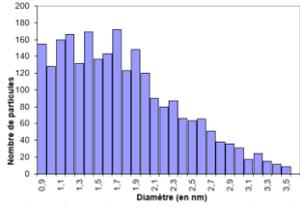
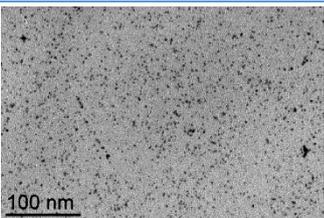
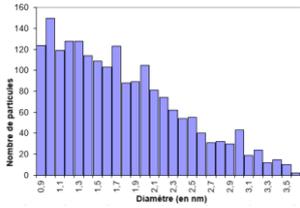
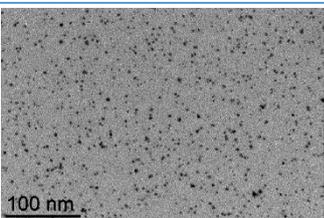
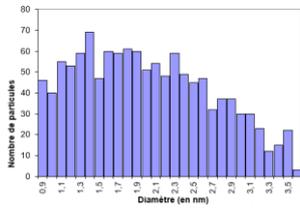
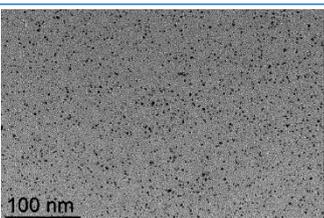
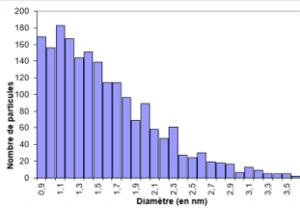
Esquema 5.7. Síntesis de las NPs de paladio por reducción *in situ* en DES derivados de glicerol.

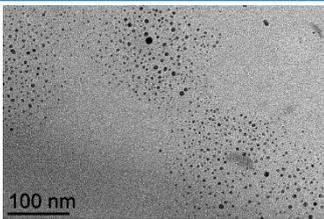
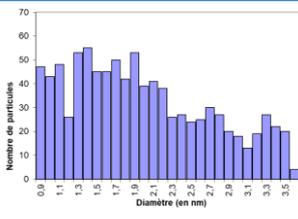
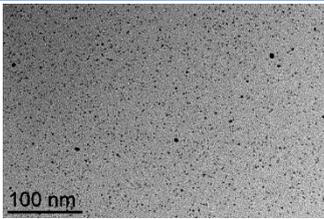
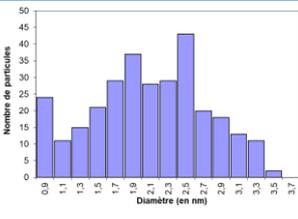
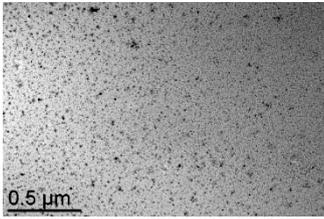
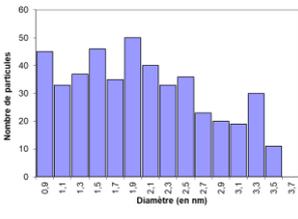
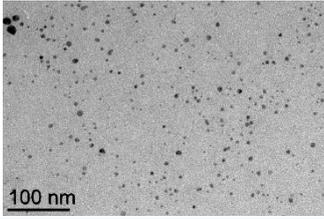
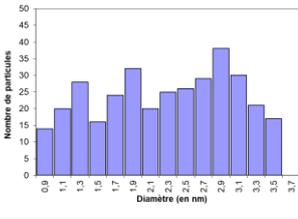
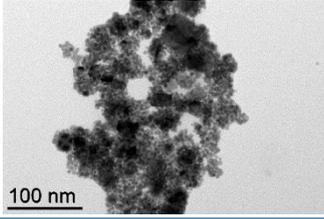
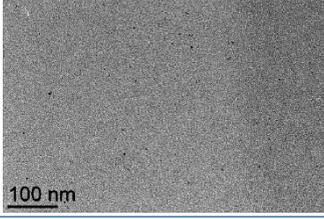
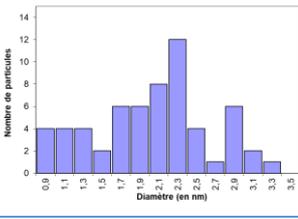
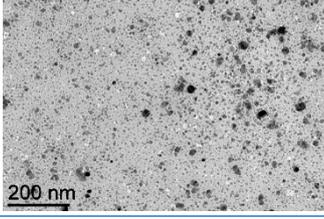
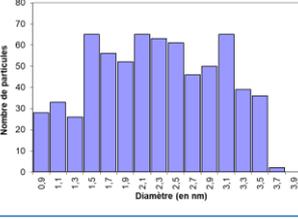
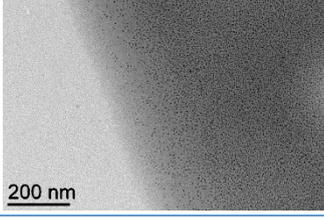
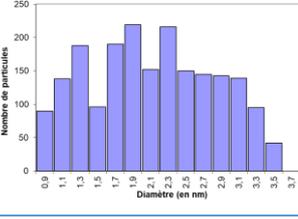
Las suspensiones coloidales obtenidas a través de este sencillo método de reducción *in situ* fueron estables, si bien el Pd es menos soluble que en el caso de los éteres puros, observándose tras un largo tiempo de almacenamiento cierto precipitado negro redispersable por calentamiento.

#### 5.4.4.- Caracterización de los sistemas catalíticos preparados

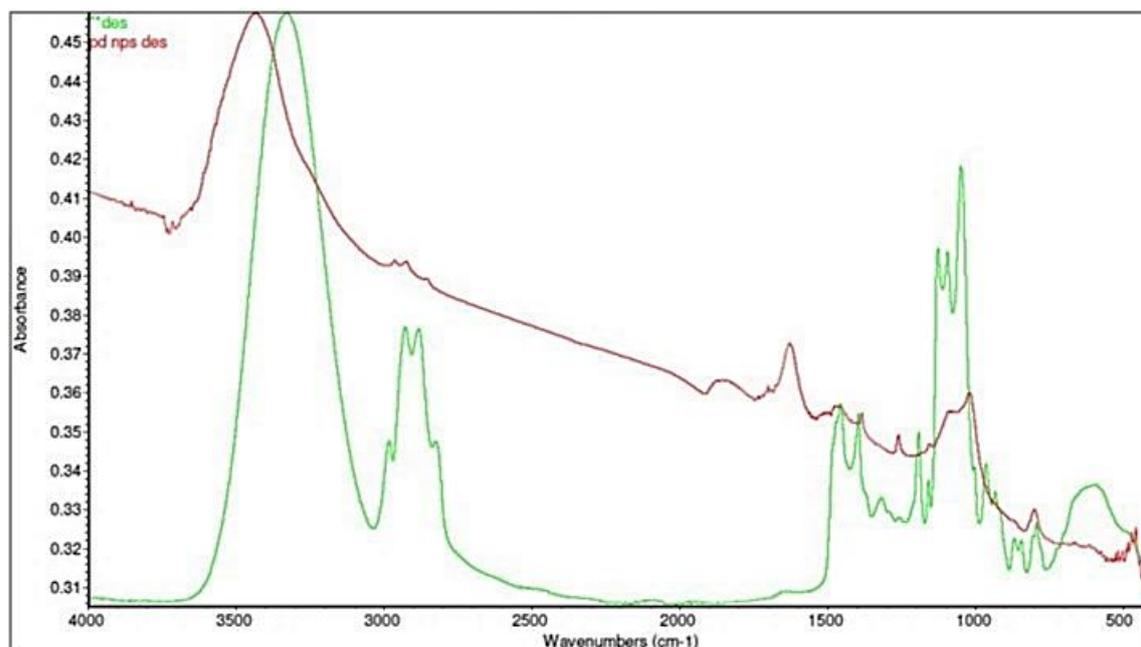
Una vez preparados los sistemas catalíticos basados en NPs de Pd inmovilizadas en disolventes de glicerol, se llevó a cabo su caracterización. Un análisis visual preliminar aportó información sobre el color, fluidez, grado coloidal y estabilidad de los sistemas, mientras que el estudio de microscopía electrónica TEM proporcionó información sobre la homogeneidad, dispersión, tamaño de NP, morfología y cantidad, recogida en la Tabla 5.3. Las NPs preparadas por el método de reducción química (5.4.1) fueron las de mayor tamaño (2,7 nm) y forma esférica, distribuyéndose de forma homogénea por todo el medio. Las NPs preparadas por hidrogenación (5.4.2) son también esféricas y se encuentran homogéneamente dispersas en el disolvente, con la excepción del glicerol, debido probablemente a su enorme viscosidad. El tamaño y la cantidad de NPs dependen de las características del medio. Así, tanto en glicerol como en los monoéteres **R00**, las NPs presentaron un tamaño promedio de 1,5 nm, aumentando hasta 1,8 nm para el medio fluorado **3F00**. En cambio, al utilizar un diéter (**3F03F**) se incrementó la cantidad de NPs, a la par que disminuyó su tamaño (1,3 nm). En el caso de las NPs preparadas en DES (5.4.3), señalar que en general presentaron una morfología, dispersión y distribución de tamaños menos homogénea. Medios muy viscosos como **N00Cl-000** o **N00Cl-3F00** presentaron grandes variaciones en la distribución de NPs, mientras que en **ChCl-000** y **ChCl-3F00** las NPs tendieron a aglomerarse. Este último método da lugar a NPs de entre 1,7 y 2,0 nm, salvo en los DES fluorados, con 2,2 nm.

Tabla 5.3. Análisis TEM de los diferentes sistemas sintetizados NPs Pd/disolventes de glicerol.

Disolvente	Método de preparación	Imagen TEM	Distribución de tallas	Tamaño
Sistema suspendido en etanol	5.4.1			$2,7 \pm 0,6$ nm (479 NPs)
Glicerol	5.4.2			$1,5 \pm 0,8$ nm (1664 NPs)
100	5.4.2			$1,4 \pm 0,6$ nm (3609 NPs)
200	5.4.2			$1,5 \pm 0,7$ nm (2994 NPs)
3i00	5.4.2			$1,5 \pm 0,7$ nm (2465 NPs)
3F00	5.4.2			$1,8 \pm 0,8$ nm (1401 NPs)
3F03F	5.4.2			$1,3 \pm 0,6$ nm (2710 NPs)

Disolvente	Método de preparación	Imagen TEM	Distribución de tallas	Tamaño
N00Cl-000	5.4.3			<b>1,7 ± 0,8 nm</b> (1137 NPs)
N00Cl-100	5.4.3			<b>1,8 ± 0,9 nm</b> (397 NPs)
N00Cl-3i00	5.4.3			<b>1,9 ± 0,9 nm</b> (525 NPs)
N00Cl-3F00	5.4.3			<b>2,15 ± 0,9 nm</b> (394 NPs)
ChCl-000	5.4.3		n.d.	> 4 nm
ChCl-100	5.4.3			<b>1,7 ± 0,8 nm</b> (80 NPs)
ChCl-3F00	5.4.3			<b>2,2 ± 0,8 nm</b> (761 NPs)
TDES	5.4.3			<b>2,0 ± 0,8 nm</b> (2226 NPs)

Posteriormente, el sistema que mejores resultados proporcionó en su empleo en catálisis, **NPs Pd/N00Cl-100**, fue completamente caracterizado mediante todas las técnicas disponibles (véase la Parte Experimental), incluyendo IR, AE, ICP, XPS, PXRD y TEM (estado sólido). Se puede destacar que el espectro IR sugiere la presencia de DES en las NPs Pd aisladas, lo que sería consecuencia de la fuerte coordinación que es responsable de la estabilización de las NPs.



**Figura 5.13. Superposición de los espectros IR del sistema NPs Pd-DES y del DES puro.**

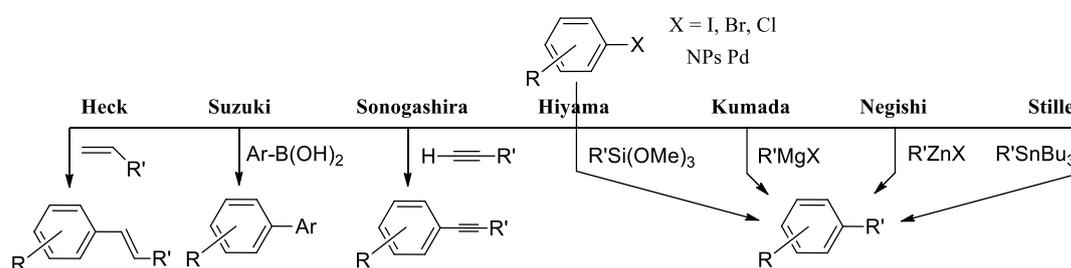
Tanto el análisis elemental como el de ICP coincidieron en el porcentaje de Pd de las NPs en estado sólido ( $\sim 89\%$ ), perteneciendo el resto de la masa al DES que se encuentra estabilizando las NPs. La espectroscopía fotoelectrónica de Rayos-X (XPS) mostró que todo el Pd superficial se encuentra en estado de oxidación 0, ya que no se observa un desplazamiento del pico  $3d_{5/2}$  del Pd ( $335,7 \text{ eV}$  vs  $335,4 \text{ eV}$  teóricos). Además, el análisis cuantitativo XPS muestra un ratio N/Cl 3:8, lo que indicaría la degradación parcial de la sal de amonio de la mezcla durante la irradiación. Finalmente, la difracción de Rayos-X mostró un tamaño de  $3,9 \pm 0,9 \text{ nm}$  para el  $\text{Pd}^0$  cristalino, consistente con el diámetro promedio de  $3,3 \pm 2,1 \text{ nm}$  observado mediante TEM en estado sólido.

### **Conclusiones**

Se ha preparado toda una serie de nuevos sistemas catalíticos estables basados en NPs esféricas de paladio altamente dispersas, homogéneas y definidas, e inmovilizadas en diferentes disolventes derivados de glicerol, incluyendo varios gliceril éteres y sus mezclas de tipo eutéctico con las dos sales de amonio, utilizando para ello metodologías sencillas y efectivas.

## 5.5.- Aplicación de los sistemas catalíticos en la reacción de Heck

Las reacciones de acoplamiento C-C supusieron una gran revolución en síntesis orgánica al permitir acceder a compuestos de interés que anteriormente requerían síntesis difíciles o poco sostenibles. Este tipo de reacciones selectivas se lleva a cabo empleando catalizadores de metales de transición, homogéneos y heterogéneos. La importancia de factores como la estabilidad térmica, la alta superficie activa y sobre todo la posibilidad de recuperación y reutilización del catalizador, minimizando así la generación de residuos metálicos, ha incrementado el interés en el uso de catalizadores heterogéneos en dichos acoplamientos. Es aquí donde las NPs metálicas han aunado las ventajas de ambos tipos de catálisis en reacciones de acoplamiento de todo tipo.<sup>20,396</sup>



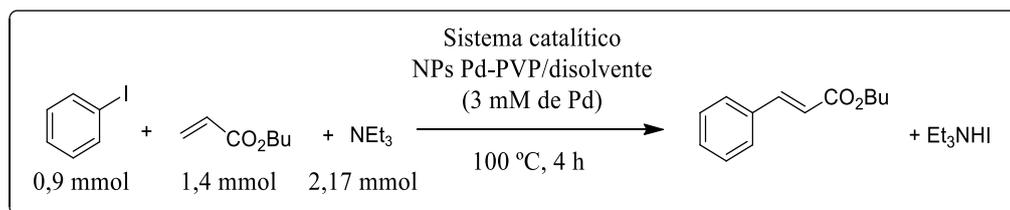
**Esquema 5.8. Principales tipos de reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por NPs de Pd.**

En los últimos años, el auge de los disolventes neotéricos ha permitido su aplicación en el campo de las reacciones de acoplamiento C-C, coincidiendo con la puesta en valor de la importancia del disolvente en este tipo de reacciones.<sup>404</sup> Entre ellas, la reacción de Heck-Mizoroki, que acopla halogenuros de arilo o vinilo con alquenos activados en presencia de una base, ha presentado especial interés debido a los buenos resultados obtenidos utilizando cargas catalíticas inferiores al 3%.<sup>22,404,405</sup> Ejemplo de ello son los trabajos descritos en agua y LIs.<sup>21,379,399,406,407</sup> Más recientemente, DES y LMMs se han usado como medios benignos de acoplamiento,<sup>71,72,75,368</sup> además de biodisolventes como 2-MeTHF, lactato de etilo,  $\gamma$ VL o glicerol.<sup>87,404</sup> Desde 2007, el glicerol se ha empleado en reacciones de Heck, Suzuki, Hiyama y Sonogashira,<sup>87,97,404,408,409</sup> recibiendo especial atención como medio de soporte de NPs de Cu, Pd y bimetalicas.<sup>379,402</sup> Sin embargo, su alta viscosidad y baja hidrofobia dificulta la solubilidad de los reactivos y la actividad del catalizador, siendo necesaria en ocasiones la activación de la reacción por microondas.<sup>87</sup> El uso de derivados de glicerol que eviten sus limitaciones ha sido apenas explorado, con la única excepción de la reacción de Suzuki catalizada por Pd en diacetina, triacetina y 1,2-propanodiol.<sup>410</sup>

Una vez lograda la inmovilización de NPs de Pd en los disolventes derivados de glicerol, el **siguiente objetivo** consistió en el estudio de su aplicación como sistemas catalíticos reutilizables en la reacción de Heck-Mizoroki entre yodobenceno y acrilato de n-butilo, comparando los resultados obtenidos con los de un líquido iónico de referencia, [bmim]PF<sub>6</sub>.

### Resultados y Discusión

Para ello se han utilizado todos los sistemas preparados por el método descrito en el apartado 5.4.1 (al 0,3% mol Pd), comparando los resultados obtenidos en los diferentes medios eutécticos con los obtenidos en sus correspondientes componentes HBD por separado, véase el glicerol y los éteres de glicerol. Las condiciones y el tiempo de reacción utilizados fueron los previamente optimizados para el LI test [bmim]PF<sub>6</sub>,<sup>23</sup> empleando como base trietilamina.



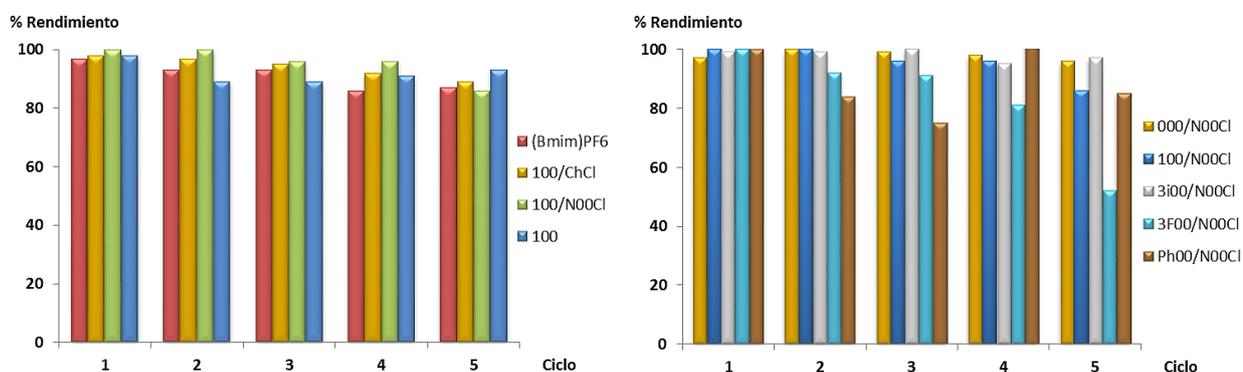
**Esquema 5.9. Reacción de Heck-Mizoroki catalizada por los sistemas NPs Pd-PVP/disolvente glicerol.**

Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 5.4. Por lo general, los sistemas permitieron lograr una conversión cuantitativa de yodobenceno en el tiempo de reacción de 4 h, con la excepción del glicerol, donde la conversión fue de apenas el 22%. La selectividad hacia la formación del producto deseado, es decir, el (*E*)-cinamato de *n*-butilo, fue superior al 97 % para todos los sistemas en un primer ciclo de reacción. Dados estos excelentes resultados se decidió llevar a cabo un estudio de recuperación de los diferentes sistemas catalíticos. Para ello, tras cada ciclo, los productos de la reacción se extraen con *n*-pentano, quedando las NPs de Pd inmovilizadas sobre el disolvente derivado de glicerol y listas para llevar a cabo un nuevo ciclo catalítico. El medio de extracción fue analizado para cuantificar el porcentaje de disolvente extraído junto con los productos de la reacción (Tabla 5.4). Por otro lado, los rendimientos de cinamato de butilo presentados son rendimientos aislados tras la extracción del producto del medio, por lo que estos datos son representativos tanto de la selectividad de la reacción como de la efectividad de la propia extracción. Todos los sistemas realizaron 5 ciclos, observando conversiones de entre el 95 y el 100% para los 5 usos. En el caso del glicerol la conversión fue aumentando desde el 22% hasta mantenerse en el 100% a partir del tercer ciclo, lo que parece indicar la necesidad de un período de activación del catalizador en este medio. En cuanto a los rendimientos obtenidos, se observaron diferencias en función del tipo de disolvente (Figura 5.14, izquierda) y dentro de cada tipo, dependiendo de las características del componente HBD (Figura 5.14, derecha). De forma global los mejores resultados se obtuvieron para los medios eutécticos **N00Cl-000/R00**, seguidos por los **ChCl-000/R00** y los monoéteres **R00**. En todos los casos (salvo con los éteres fluorados) se superaron los resultados obtenidos con el LI [bmim]PF<sub>6</sub>, y con el glicerol. Hay que señalar además que la gran estabilidad de estos sistemas permite llevar a cabo las reacciones en presencia de aire.

**Tabla 5.4. Resultados obtenidos en la reacción de Heck entre yodobenceno y acrilato de n-butilo catalizada mediante sistemas de NPs Pd-PVP inmovilizadas en disolventes derivados de glicerol.**

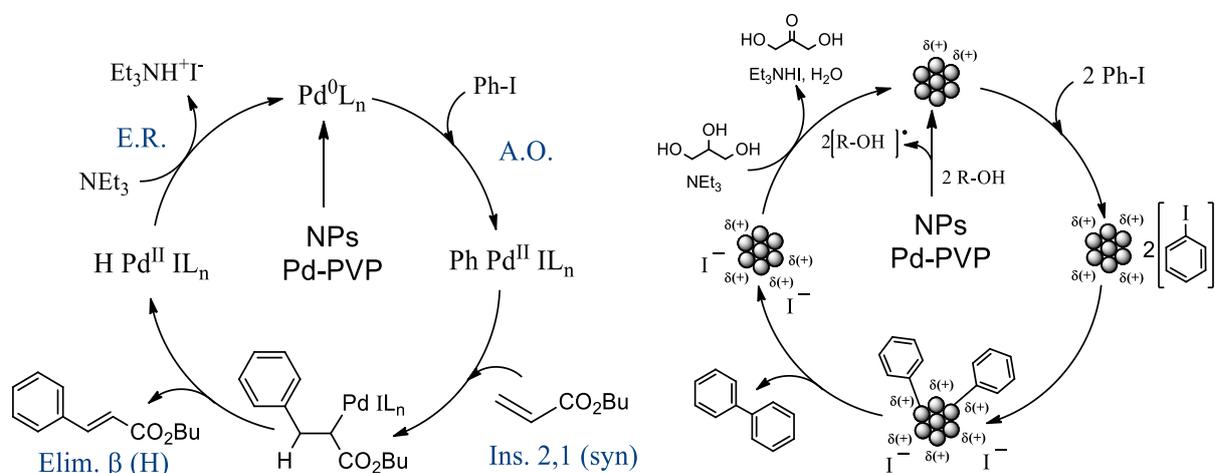
Disolvente	Ciclo	1	2	3	4	5	TON (5 cic.)	%ext. (solv.)
<b>[bmim]PF<sub>6</sub></b>	Conversión (%)	100	100	100	92	93	1354	0,0
	Rendimiento (%)	97	93	93	86	87		
<b>Glicerol</b>	Conversión (%)	22	89	100	100	100	971	0,0
	Rendimiento (%)	18	69	93	54	93		
<b>100</b>	Conversión (%)	100	100	100	100	100	1366	1,0
	Rendimiento (%)	98	89	89	91	93		
<b>3i00</b>	Conversión (%)	98	100	100	100	100	1429	28,4
	Rendimiento (%)	98	99	99	92	93		
<b>3F00</b>	Conversión (%)	95	100	100	100	100	1277	2,3
	Rendimiento (%)	90	86	88	85	81		
<b>ChCl-000</b>	Conversión (%)	100	100	100	100	100	1426	0,0
	Rendimiento (%)	99	99	94	93	95		
<b>ChCl-100</b>	Conversión (%)	100	100	100	96	95	1399	0,5
	Rendimiento (%)	98	97	95	92	89		
<b>ChCl-3F00</b>	Conversión (%)	100	100	100	98	96	1280	0,8
	Rendimiento (%)	99	95	93	83	61		
<b>N00Cl-000</b>	Conversión (%)	98	100	100	100	97	1455	0,0
	Rendimiento (%)	97	100	99	98	96		
<b>N00Cl-100</b>	Conversión (%)	100	100	100	100	100	1420	0,5
	Rendimiento (%)	100	100	96	96	86		
<b>N00Cl-3i00</b>	Conversión (%)	100	100	100	100	100	1455	9,4
	Rendimiento (%)	99	99	100	95	97		
<b>N00Cl-3F00</b>	Conversión (%)	100	100	100	100	100	1236	0,8
	Rendimiento (%)	100	92	91	81	52		
<b>N00Cl-Ph00</b>	Conversión (%)	100	100	100	100	100	1321	0,6
	Rendimiento (%)	100	84	75	129	85		

<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 0,9 mmol yodobenceno, 1,4 mmol acrilato de n-butilo, 2,17 mmol NEt<sub>3</sub>, catalizador NPs Pd-PVP (0,3% mol), 1 mL disolvente de glicerol, 100 °C, 4 h, extracción con n-pentano.


**Figura 5.14. Comparativa de rendimientos en la reacción de Heck estudiada, catalizada por NPs Pd-PVP en diferentes disolventes. Izquierda: LI test, mezclas con 100 y éter 100. Derecha: DES formados con N00Cl.**

La reactividad y selectividad en la reacción de Heck-Mizoroki están afectadas por la polaridad del disolvente en el que se llevan a cabo.<sup>368</sup> Así pues, la solubilidad de los reactivos en el medio va a determinar la velocidad de la reacción. En el caso de los disolventes derivados de glicerol las conversiones cuantitativas parecen indicar una buena solvatación de los reactivos y productos, con la salvedad del glicerol, medio altamente polar y con otros problemas añadidos como la reducida difusión de los reactivos y el catalizador debida a su alta viscosidad.

Para comprender las diferencias de selectividad observadas en los diferentes disolventes, es necesario recurrir al mecanismo de la reacción (Esquema 5.10). Tras la adición oxidante de Ph-I sobre el Pd<sup>0</sup> y la coordinación  $\pi$  de la olefina, tienen lugar las dos etapas que determinan la regioselectividad de la reacción. La inserción migratoria puede ser 2,1 dando lugar al producto arilado en posición terminal, o 1,1 en el carbono más sustituido; mientras que la eliminación de hidruro posterior puede liberar el producto (*E*) o el (*Z*). Pues bien, todos los sistemas usados fueron 100% regioselectivos ya que no se observó ni el producto de inserción 1,1 ni el producto (*Z*). Por otra parte, el producto de la reacción es también una olefina, y pese a estar mucho más desactivada que la del acrilato de partida, puede competir con ella produciéndose la inserción de una segunda molécula de Ph-I. Pequeñas cantidades del producto diarilado fueron encontradas al utilizar los sistemas fluorados (conteniendo el éter **3F00**). Sin embargo, el subproducto principal, y relacionado con la disminución de la selectividad a partir del cuarto ciclo de reacción, fue el bifenilo. En presencia de algunos alcoholes, las NPs de Pd presentan cierta capacidad para catalizar el homoacoplamiento de halogenuros de arilo, *vía* intermedios anión-radicales.<sup>400</sup> Atendiendo al mecanismo (Esquema 5.10) parece lógico que la mayor cantidad de bifenilo se haya encontrado en el caso de los alcoholes más ácidos (derivados fluorados y aromático), mientras que apenas se vio pérdida de selectividad de cinamato en el caso de los demás alcoholes (**3i00**, **100** y **000**).



Esq. 5.10. Mecanismos de las reacciones de Heck y homoacoplamiento de Ph-I catalizadas por NPs Pd.

En cualquier caso, los rendimientos de producto deseado son en general excelentes, mejorando muchos de los resultados descritos en la literatura. Citar por ejemplo el 90% obtenido para el mismo acoplamiento llevado a cabo en relina tras 6 h de reacción a 120 °C.<sup>368</sup> Otra cuestión interesante es la influencia de las características del medio en la actividad y desactivación de los sistemas catalíticos. Para ello se calcularon los parámetros catalíticos, TON y TOF, que se muestran en la Figura 5.15. Para cada familia de disolventes (**ChCl-R00**, **N00Cl-R00**, **R00**), los mejores resultados se obtienen con los derivados **3i00** y **000**, y a continuación los **100**, todos ellos mejorando la actividad observada en el LI, y con mayor desactivación para los **3F00** y **Ph00**.

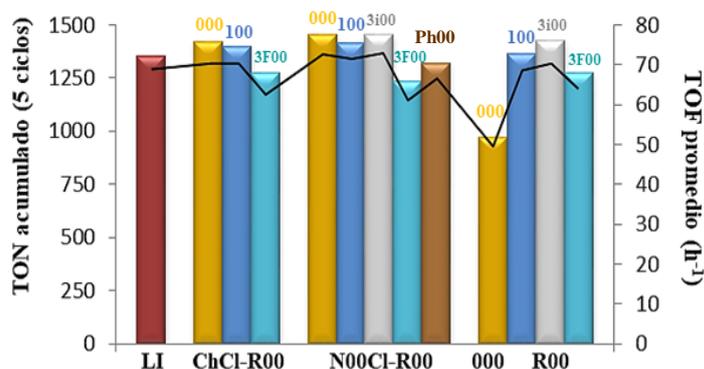


Figura 5.15. Representación del TON acumulado (5 ciclos) y el TOF (h<sup>-1</sup>) para los sistemas catalíticos.

En el caso de los DES, se observa que un disolvente más polar favorece la reacción de Heck estudiada, coincidiendo con la tendencia general descrita en la literatura tanto en disolventes orgánicos,<sup>404</sup> como en DES, donde glicelina y relina han proporcionado excelentes resultados frente a DES hidrófobos.<sup>368</sup> Por el contrario, en el caso de los éteres **R00** (y el glicerol) existe una correlación inversa perfecta entre la polaridad ( $E_T^N$ ) y la actividad catalítica (Figura 5.16). Sin embargo, y teniendo en cuenta que el parámetro  $E_T^N$  incluye también a la acidez del disolvente, si se representa solamente la acidez  $\alpha$ , lo que se observa en realidad son las correlaciones directas entre la acidez del medio y la pérdida progresiva de selectividad para todos los sistemas catalíticos.

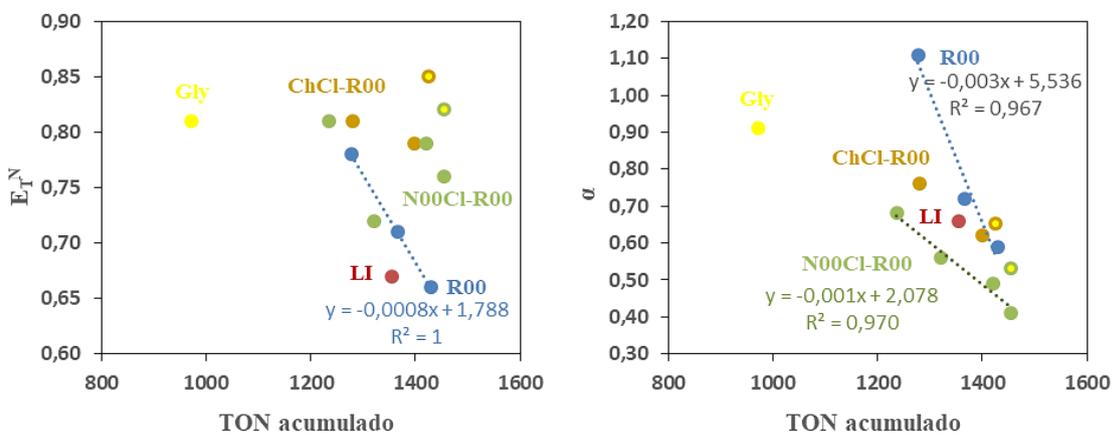


Figura 5.16. Correlaciones halladas entre la polaridad y acidez del medio y la actividad catalítica.

Así pues, la acidez del medio se convierte en el efecto más determinante en la desactivación de los sistemas. Hay que mencionar que existe otro mecanismo de desactivación de las NPs Pd ya descrito en la literatura, que es la acumulación de la sal de yoduro de trietilamonio generada durante la reacción.<sup>16</sup> Una vez que se produce la  $\beta$ -eliminación, generándose el producto deseado (véase Esquema 5.10), es fundamental cerrar el ciclo catalítico reduciendo el  $\text{Pd}^{\text{II}}$  a  $\text{Pd}^0$  para regenerar la especie activa de Pd mediante una eliminación reductora. De ahí la importancia de la presencia de la base en el medio, en este caso  $\text{NEt}_3$ , para que dicha etapa tenga lugar secuestrando el HI formado. Sin embargo, esto genera la sal  $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{I}^-$  que se acumula recubriendo las NPs.

Finalmente, se observó que la eficacia del proceso de extracción era muy sensible a la temperatura, tiempo y agitación utilizados, influyendo todos estos factores en la solubilidad del producto en el disolvente de extracción. El disolvente utilizado, n-pentano, el más adecuado según el estudio que se presentó en el capítulo anterior, permitió extraer cuantitativamente el producto de la reacción siguiendo un protocolo optimizado. Solamente en el caso del medio **N00Cl-Ph00** la extracción no fue sistemática ni reproducible, oscilando los rendimientos entre un ciclo y el siguiente, lo cual puede estar relacionado con que es el medio más viscoso de todos los empleados. El disolvente de extracción debe garantizar la extracción cuantitativa de producto y reactivos, pero evitar la extracción del disolvente que desestabilice el sistema catalítico. Como se observa en la Tabla 5.4, el porcentaje de disolvente extraído osciló en general entre el 0 y el 1% por ciclo, con la excepción de los medios más hidrófobos (**3F00**, **N00Cl-3i00** y **3i00**) para los que fue necesario la realimentación con monoéter con el fin de prevenir la sinterización de las NPs de Pd.

### Resumen y conclusiones

Los sistemas catalíticos resultantes de la inmovilización en disolventes derivados de



glicerol de NPs de Pd-PVP preparadas por reducción química de  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$  fueron muy activos y selectivos en la reacción de acoplamiento de Heck-Mizoroki entre yodobenceno y acrilato de n-butilo, constituyendo una interesante y efectiva alternativa al empleo de LIs. Además, son sistemas recuperables y reutilizables durante al menos 5 ciclos sin pérdida de actividad catalítica en la mayor parte de los casos. Significativas variaciones en los resultados fueron observadas en función de la polaridad y acidez del disolvente usado. Los DES mejoraron los resultados, reciclabilidad y extracción con respecto a los **R00**, gracias a su capacidad de solvatación y estabilización de especies metálicas, permitiendo todos ellos superar las limitaciones del propio glicerol.

## 5.6.-Aplicación de los sistemas catalíticos en la reacción de hidrogenación

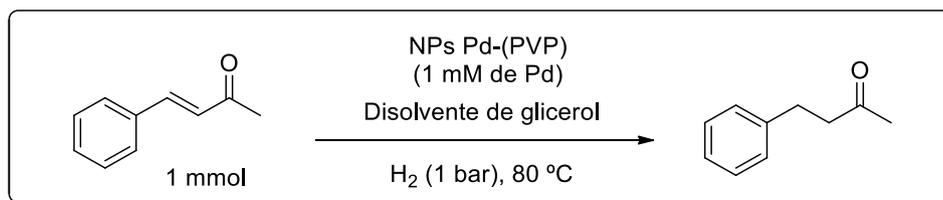
Las reacciones de hidrogenación de compuestos orgánicos insaturados constituyen un buen ejemplo de reacción sostenible, debido a su total economía atómica, mínima generación de residuos, y generalmente muy alta eficacia gracias al uso de catalizadores de metales de transición. Por ello son muy utilizadas en las industrias petroquímica, química orgánica, farmacéutica, alimentaria y de fertilizantes. Aunque las primeras hidrogenaciones catalíticas fueron llevadas a cabo utilizando Ni<sup>0</sup> (Paul Sabatier, 1897),<sup>14</sup> el estudio de esta reacción ha estado ligado al de los catalizadores homogéneos, a través de activos metales como Rh, Ir o Ru. Sin embargo, su altísimo coste y su difícil recuperación, lo que puede contaminar productos destinados al consumo humano, ha hecho que la industria se decante por los catalizadores heterogéneos, así como NPs soportadas, de Pd, Pt, Ni o Ni-Al (Níquel-Raney), los cuales son estables, reutilizables y también selectivos.<sup>411</sup> A diferencia de las reacciones de acoplamiento, y con la excepción de los LIs,<sup>379,399,412,413</sup> los medios neotéricos han sido muy poco considerados para reacciones de hidrogenación. Recientemente han cobrado interés las hidrogenaciones catalizadas por NPs de Pd y Ni inmovilizadas sobre soportes líquidos como por ejemplo el glicerol.<sup>131,402,403,414</sup> En el caso de los medios eutécticos, apenas existen ejemplos de hidrogenación en ellos, citando apenas el uso del catalizador homogéneo de Wilkinson,<sup>71</sup> o de un novísimo catalizador basado en NPs de Pd inmovilizadas en un DES de ChCl a su vez microencapsulado en un polisilano.<sup>415</sup>

La aplicación en la reacción de hidrogenación de los sistemas catalíticos descritos en los apartados 5.4.2 (en éteres de glicerol) y 5.4.3 (en DES derivados de glicerol) fue realizada durante la estancia predoctoral en el mencionado LHFA (CNRS) con los **siguientes objetivos**:

- 1) Optimización de los parámetros experimentales para la reacción de hidrogenación test.
- 2) Barrido de sistemas para la elección del mejor sistema catalítico/medio de reacción.
- 3) Estudio de recuperabilidad y reutilización del mejor sistema en la reacción test optimizada.
- 4) Aplicación del mejor sistema catalítico en la hidrogenación de sustratos olefínicos.
- 5) Aplicación del mejor sistema en la hidrogenación parcial de alquinos.

### ***Resultados y Discusión***

En primer lugar, se optimizaron los parámetros experimentales para una reacción modelo bien estudiada en el grupo de investigación en el que se realizó la estancia,<sup>403</sup> la hidrogenación selectiva de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona, utilizando el sistema NPs-Pd-PVP/glicerol. Para ello se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros de reacción: la carga catalítica de Pd, el volumen de disolvente, la presión de hidrógeno, la temperatura y el tiempo de reacción.



**Esquema 5.11. Reacción de hidrogenación test de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona.**

Como se observa en la Tabla 5.5, al utilizar el sistema **NPs Pd-PVP/000**, las condiciones más suaves que permiten la completa hidrogenación del sustrato implican un 0,1% mol Pd y 1 bar de H<sub>2</sub>, calentando a 80 °C durante 2 h. La selectividad de la reacción es total, hidrogenándose solamente el doble enlace, y el catalizador es moderadamente activo, con un TOF de 500 h<sup>-1</sup>. Al pasar al sistema **NPs Pd-PVP/100**, se observó un notable incremento de la actividad catalítica, manteniéndose la selectividad hacia el producto único, 4-fenilbutan-2-ona. En el caso de usar **100** como disolvente se pudo reducir la cantidad de catalizador a 0,05% mol Pd en 1 mL de disolvente, calentando igualmente a 80 °C bajo una presión de 1 bar de H<sub>2</sub> durante 2 h. El TOF del catalizador fue 1000 h<sup>-1</sup>. Obsérvese que los rendimientos de producto extraído no fueron cuantitativos debido al disolvente de extracción utilizado, n-pentano. Sin embargo, el uso de un disolvente de extracción más polar es desaconsejable dado que se incrementa la cantidad de **R00** extraído junto con NPs.

**Tabla 5.5. Resultados obtenidos en la optimización de los parámetros experimentales para la reacción de hidrogenación selectiva de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona a 4-fenilbutan-2-ona.<sup>a</sup>**

Disolvente	Pd (%mol)	pH <sub>2</sub> (bar)	T <sup>a</sup> (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>	Rendimiento extraído (%) <sup>c</sup>	TON
<b>Glicerol</b>	0,05	1	80	0,5	<b>49</b>	<b>100</b>	28	980
				0,5	<b>50</b>	<b>100</b>	30 <sup>d</sup>	1000
	0,1	1	80	0,5	<b>75</b>	<b>100</b>	70	750
				1	<b>92</b>	<b>100</b>	72	920
				2	<b>100</b>	<b>100</b>	71	1000
				3	<b>100</b>	<b>100</b>	75	1000
0,5	1	80	0,5	<b>100</b>	<b>100</b>	84	200	
<b>100</b>	0,01	1	80	1	<b>0</b>	-	0	0
				2	<b>0</b>	-	0	0
	0,05	1	60	2	<b>81</b>	<b>100</b>	74	1620
				0,5	<b>58</b>	<b>100</b>	46	1160
	0,1	1	80	0,5	<b>100</b>	<b>100</b>	82	1000
				2	<b>100</b>	<b>100</b>	83	1000
0,5	1	80	0,5	<b>100</b>	<b>100</b>	91	200	

<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 1 mmol (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona, 1 mL sistema NPs Pd-PVP/disolvente.

<sup>b</sup> Resultados determinados por CG y RMN utilizando n-decano como estándar.

<sup>c</sup> Extracción del producto con n-pentano. <sup>d</sup> Extracción del producto con DCM y filtración de las NPs.

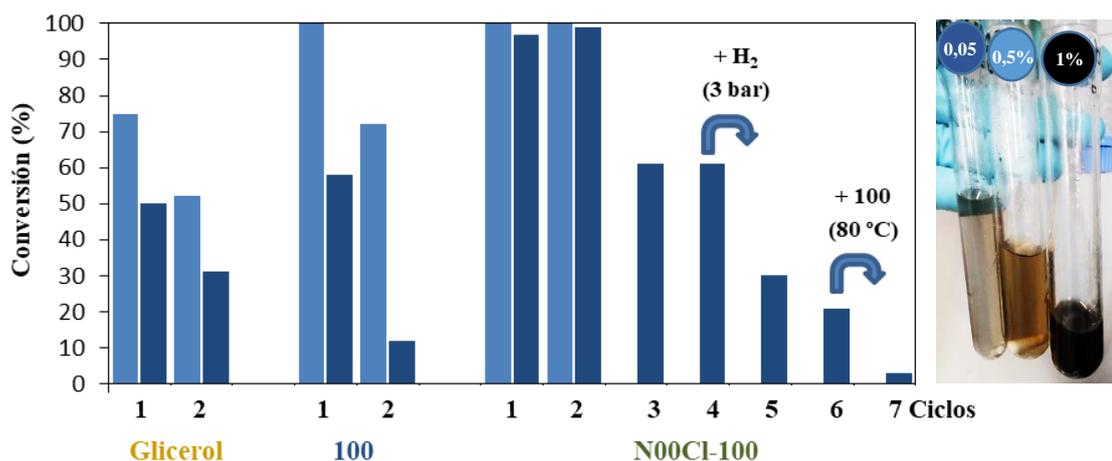
Optimizadas las condiciones de reacción, se probaron todos los sistemas de NPs Pd-PVP/R00 y NPs Pd/DES en la reacción test con el fin de evaluar las diferencias de actividad catalítica entre ellos y elegir el sistema catalítico más activo. Dado que los resultados a las 2 horas de reacción eran similares para la mayoría de los sistemas catalíticos ensayados, se redujo el tiempo de reacción a 30 min para observar posibles diferencias (Tabla 5.6). Además, se realizó la recuperación y reutilización de todos los sistemas. En el primer ciclo de reacción, los mejores resultados fueron obtenidos con los **R00** (salvo el **100**) y con varios de los sistemas **N00Cl-R00**. Tanto con el glicerol como con sus DES derivados y con los **ChCl-R00**, no se superaron conversiones del 50%. El único sistema catalítico que permitió realizar dos ciclos de reacción con conversión total resultó ser el **N00Cl-100**, mostrando un TON acumulado de 3920 h<sup>-1</sup>.

**Tabla 5.6. Estudio de los sistemas catalíticos NPs Pd-(PVP)/disolvente derivado de glicerol en la reacción test de hidrogenación de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona en las condiciones optimizadas. <sup>a</sup>**

Disolvente	Conversión <sup>b</sup> (%) (ciclo 1 / ciclo 2)	Selectividad <sup>b</sup> (%)	Rdto. extraído <sup>c</sup> (%) (ciclo 1 / ciclo 2)	TON (2 ciclos)
<b>Glicerol</b>	50 / 31	100	30 / 22	1620
<b>100</b>	58 / 12	100	46 / 8	1400
<b>200</b>	100 / 43	86	67 / 26	2460
<b>3i00</b>	100 / 18	100	80 / 17	2360
<b>3F00</b>	100 / 14	100	94 / 7	2280
<b>3F03F</b>	100 / 36	100	91 / 29	2720
<b>N00Cl-000</b>	29 / 16	100	20 / 12	900
<b>ChCl-000</b>	22 / 4	100	15 / 5	520
<b>N00Cl-100</b>	97 / 99	100	82 / 94	3920
<b>ChCl-100</b>	49 / 9	100	28 / 3	1160
<b>N00Cl-3i00</b>	71 / 26	100	60 / 23	1940
<b>N00Cl-3F00</b>	62 / 32	100	52 / 26	1880
<b>ChCl-3F00</b>	30 / 10	100	20 / 6	800
<b>TDES</b>	97 / 39	100	90 / 34	2720

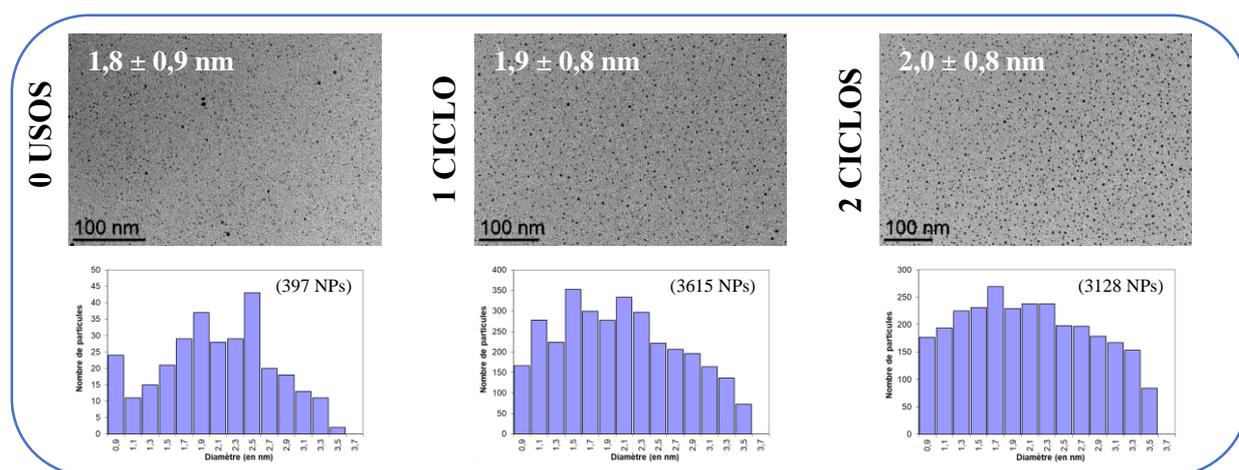
<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 1 mmol de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona, 1 mL del sistema catalítico (0,5 mM, 0,05% mol Pd), temperatura de 80 °C, 1 bar p<sub>H<sub>2</sub></sub>, 30 min. <sup>b</sup> Resultados determinados por CG y RMN utilizando *n*-decano como estándar. <sup>c</sup> Extracción del producto de la reacción con *n*-pentano.

A continuación, se completó el estudio de recuperación y reutilización del sistema más activo, **N00Cl-100**, además de los sistemas **100** y **000** (glicerol) a modo de comparación. En la Fig. 5.17 se aprecia cómo los sistemas **000** y **100** pierden gran parte de su actividad en un segundo uso del catalizador. En cambio, el sistema **N00Cl-100** es capaz de lograr dos usos con conversiones cuantitativas y otros dos con conversiones moderadas (61%), desactivándose a partir del cuarto ciclo. Se realizaron varios intentos de regenerar el catalizador por tratamiento con H<sub>2</sub> (ciclo 4) o adición de **100** (ciclo 6) que, lejos de recuperar la actividad, aceleraron la desactivación del mismo.



**Figura 5.17.** Estudio de recuperación de los sistemas de NPs Pd en **000**, **100** y **N00Cl-100** en la reacción test para dos cargas catalíticas diferentes: **0,1% mol Pd (azul claro)** y **0,05% mol Pd (azul marino)**.

El análisis TEM del sistema NPs Pd/N00Cl-100 tras dos ciclos de reacción (Figura 5.18) permitió observar que no se había producido un incremento en el tamaño de las NPs una vez finalizada la catálisis, manteniéndose la forma, dispersión y distribución de tamaños de las NPs. Esta invariabilidad en el tamaño y forma de las NPs a lo largo de los ciclos de reacción concuerda con un mecanismo de hidrogenación mediante catálisis heterogénea, descartando un mecanismo de catálisis homogénea, el cual implica un *leaching* de átomos de Pd al medio y su posterior reincorporación a la NP, lo que produciría un aumento progresivo en el tamaño de partícula, hecho que no se observó en este caso. Asimismo, ésto sería muestra de la capacidad de estabilización de las NPs por parte del medio eutéctico, de forma similar a lo que ha sido descrito para glicerol.<sup>402</sup>

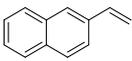
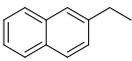
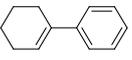
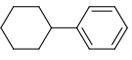
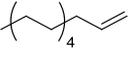
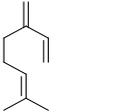
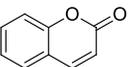
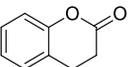
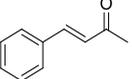
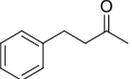
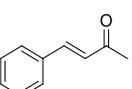
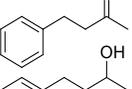
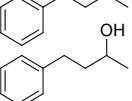


**Figura 5.18.** Análisis TEM del sistema N00Cl-100 tras 0, 1 y 2 usos en la reacción de hidrogenación test.

Una vez seleccionado el sistema catalítico más activo y estudiada su recuperabilidad, se llevó a cabo en dicho sistema un estudio de la hidrogenación de un amplio abanico de sustratos susceptibles de ser hidrogenados, incluyendo olefinas, alquinos y compuestos carbonílicos.

En primer lugar, el sistema **NPs Pd/N00Cl-100** permitió llevar a cabo la hidrogenación selectiva de una serie de alquenos conjugados y no conjugados (Tabla 5.7, entradas 1, 2, 3.2 y 6) en condiciones similares a las descritas en la literatura empleando sistemas de NPs de Pd inmovilizadas en glicerol.<sup>131,403</sup> En el caso de la hidrogenación en condiciones suaves de alquenos lineales como el dodeceno (Entrada 3.1), además del producto de hidrogenación se encontraron los productos de isomerización del doble enlace a lo largo de la cadena hidrocarbonada, más abundantes cuanto menor es la migración. Como era esperable, el sistema no pudo completar la difícil hidrogenación de polienos muy sustituidos como el mirceno (Entrada 4) o de olefinas muy desactivadas (Entrada 5), pese a endurecer las condiciones de reacción (% Pd, p<sub>H<sub>2</sub></sub>, t). Por último, la hidrogenación del sustrato test bajo una presión de H<sub>2</sub> de 20 bar (Entrada 7), permitió la reducción parcial del carbonilo hasta el alcohol, lo que indicaría que en condiciones severas de presión este sistema catalítico sería útil para la hidrogenación de compuestos carbonílicos.

**Tabla 5.7. Hidrogenación de alquenos y cetonas catalizada por el sistema NPs Pd/N00Cl-100. <sup>a</sup>**

Entrada	Sustrato	Producto	Pd (%mol)	pH <sub>2</sub> (bar)	Tiempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>
1			0,1	1	2	45	100
			0,1	1	4	100	100
2			1	3	4	100	100
3.1			1	3	4	80	56:(44)
3.2			1	3	24	100	100
4			0,1	1	0,5	96	32:23:33:12
			0,1	3	1	100	41:23:29: 7
			0,1	20	20	100	47:22:23: 8
5			1	3	24	10	100
			1	20	4	15	100
6			0,05	1	0,5	97	100
			0,1	1	0,5	100	100
7		 	1	20	20	100	80:20

<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 1 mmol de sustrato, 1 mL disolvente N00Cl-100, 80 °C. Extracción del producto con *n*-pentano. <sup>b</sup> Resultados determinados por RMN utilizando 1,4-dioxano como estándar.

Finalmente, el sistema fue aplicado en la hidrogenación parcial de alquinos debido al interés que presenta este tipo de procesos de hidrogenación selectiva al alqueno.<sup>414</sup> Se probaron distintas condiciones de %Pd, p<sub>H<sub>2</sub></sub> y tiempo con el fin de hallar la situación más favorable para la hidrogenación parcial. Como se ve en la Tabla 5.8, en el caso del 5-decino se logró dicha hidrogenación en *syn* hacia (Z)-5-deceno con 100% de conversión y selectividad (Entrada 1) y en condiciones suaves (0,1% mol, 3 bar, 2 h). En los casos de los sustratos fenilacetileno y 1-fenilpropino no se logró la selectividad total hacia el alqueno deseado, ya que si se incrementa la conversión del alquino, también lo hace la hidrogenación del alqueno al alcano (Entrada 6). Aún así se lograron situaciones de selectividad total a estireno y 1-fenilpropeno con conversiones parciales (Entradas 5 y 8). En cambio, para difenilacetileno las mejores condiciones permitieron la conversión completa del alquino obteniendo una mezcla alqueno/alcano 87:13 (Entrada 11).

**Tabla 5.8. Hidrogenación de alquinos catalizada por el sistema NPs Pd/N00Cl-100.**<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Producto	Pd (%mol)	p <sub>H<sub>2</sub></sub> (bar)	Tpo. (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Selec. (%) <sup>b</sup>	Rdto. (%) <sup>b</sup>
1			0,1	3	2	>99	99	94
2			1	3	23	100	84	47
3			1	3	72	100	100	93
4			0,1	1	0,13	41	100	6
5			0,1	1	0,25	81	100	62
6			0,1	1	0,5	100	63	56
7			0,1	3	1	100	98	93
8			1	1	0,5	16	97	13
9			1	3	20	100	100	96
10			0,1	1	0,5	0	-	0
11			0,1	1	2	>99	87	75
12			0,1	3	2	100	100	96
13			0,1	50	24	15	100	n.d.

<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 1 mmol de sustrato, 1 mL disolvente N00Cl-100, 80 °C. Extracción del producto con *n*-pentano. <sup>b</sup> Resultados determinados por RMN utilizando 1,4-dioxano como estándar.

Por supuesto, si se incrementa el tiempo de reacción o la presión de hidrógeno se obtiene para los cuatro sustratos con triple enlace el correspondiente derivado completamente hidrogenado, véase n-decano (Tabla 5.8, Entrada 3), etilbenceno (Entrada 7), propilbenceno (Entrada 9) y 1,2-difeniletano (Entrada 12). Las condiciones utilizadas (0,1-1% mol Pd, 3 bar) dependen de la sustitución del alquino. Mencionar por último, que también se aplicó el sistema catalítico a la hidrogenación de un nitrilo utilizando una presión de H<sub>2</sub> de 50 bar, obteniéndose conversión parcial del mismo hacia la diarilamina correspondiente (Entrada 13).

### ***Resumen y conclusiones***

Los sistemas catalíticos de NPs de Pd inmovilizadas en disolventes derivados de glicerol y preparadas por hidrogenación de Pd(OAc)<sub>2</sub> durante la estancia en Francia, fueron aplicados a la reacción de hidrogenación. Se optimizaron las condiciones de reacción, observando los mejores resultados para los medios **R00** y **N00Cl-R00**, mientras que el glicerol o los sistemas **ChCl-R00** fueron poco activos. El sistema más activo en la reacción test, **N00Cl-100**, fue utilizado más de 4 ciclos, mostrando buenos resultados en la hidrogenación total de olefinas conjugadas y no conjugadas, carbonilos y alquinos, así como en la hidrogenación selectiva del alquino al alqueno.

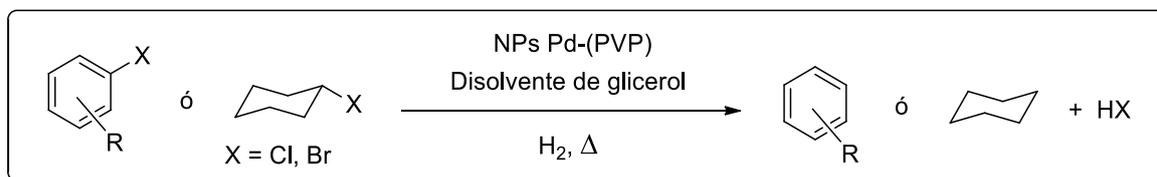
## **5.7.- Aplicación de los sistemas en la transformación catalítica de lindano**

El lindano o  $\gamma$ -hexaclorociclohexano ( $\gamma$ -HCH) es un compuesto que ha sido empleado en grandes cantidades por todo el mundo como insecticida organoclorado, así como en el tratamiento de la sarna y piojos. Sin embargo, este compuesto es altamente bioacumulable, persistente y cancerígeno por lo que resulta gravemente dañino para la salud humana y para los ecosistemas. Por ello su producción, uso y comercialización se encuentran restringidos desde 1991 y prohibidos desde 2001 (Convenio de Estocolmo). Uno de los casos más graves de gestión de este compuesto se produjo en el entorno de la ciudad industrial de Sabiñánigo, situada en pleno Pirineo aragonés y rodeada de parajes de alto valor ambiental y ecológico. Concretamente, la empresa Inquinosa produjo lindano entre 1975 y 1989 mediante un ineficiente proceso en el que se generaban enormes cantidades de compuestos polihalogenados que fueron vertidos en barrancos situados en el entorno de la fábrica. Actualmente diversos grupos de investigación están proponiendo y estudiando el uso de la catálisis para contribuir a la remediación del lindano y sus residuos halogenados.

El **objetivo** de esta parte del trabajo realizado durante la estancia predoctoral consistió en la aplicación de los sistemas catalíticos inmovilizados en disolventes derivados de glicerol en procesos de deshidrohalogenación de diferentes sustratos clorados y bromados.

### Resultados y Discusión

Se estudió para ello la reacción de deshidrohalogenación mediada por H<sub>2</sub> de distintos haloalcanos y halobencenos,<sup>403</sup> realizando la búsqueda de las mejores condiciones de reacción.



**Esquema 5.12.** Reacción de deshidrohalogenación de sustratos aromáticos o alifáticos.

Durante el estudio inicial se ensayó la deshidrohalogenación de sustratos alifáticos, como son los monocloro- y monobromoderivados del ciclohexano y decano usando las NPs Pd-PVP inmovilizadas en glicerol y **100**. En general, utilizando hasta un 1% mol Pd, 3 bar H<sub>2</sub> y tiempos de 20 h no se observó reacción. Sin embargo, cuando en estas condiciones se adicionó un 100% mol de KOH se obtuvieron conversiones de hasta el 5% de los cuatro sustratos estudiados hacia el correspondiente producto deshalogenado. Esto indicaría un papel significativo en el uso de una base, gracias a la neutralización del HCl o HBr formado. Con esta información, se pasó al estudio de los sustratos aromáticos, repitiéndose la misma observación con respecto al empleo de base.

**Tabla 5.9.** Resultados en el estudio de deshidrohalogenación de diferentes sustratos halogenados.<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Productos	Pd (%mol)	pH <sub>2</sub> (bar)	Tiempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>
1	<chem>ClC1CCCCC1</chem>	<chem>C1CCCCC1</chem>	0,1 1 <sup>c</sup>	3 3	24 20	0 5	- 100
2	<chem>BrC1CCCCC1</chem>	<chem>C1CCCCC1</chem>	1 1 <sup>c</sup>	3 3	19 20	0 5	- 100
3	<chem>CCCCCCCCCCCCl</chem>	n-decano	1 <sup>c</sup>	3	20	3	100
4	<chem>CCCCCCCCCCCCBr</chem>	n-decano	1 <sup>c</sup>	3	20	5	100
5	<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1C</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	1	20 <sup>d</sup>	24	<20	100
6	<chem>ClC1=CC=C(Br)C=C1</chem>	<chem>c1ccccc1</chem> , <chem>ClC1=CC=CC=C1</chem> , <chem>BrC1=CC=CC=C1</chem>	0,1 <sup>c</sup> 1 <sup>c</sup>	3 20 <sup>d</sup>	21 24	<5 100	Mezclas Mezclas
7	<chem>ClC1=CC=C(Cl)C=C1Cl</chem>	<chem>ClC1=CC=CC=C1Cl</chem>	1 1 <sup>c</sup>	20 <sup>d</sup> 55 <sup>d</sup>	20 72	0 78	- ~100

<sup>a</sup> **Condiciones de reacción:** 1 mmol de sustrato, 1 mL disolvente (glicerol o **100** para 1,2,3 y 4; glicerol y **N00Cl-100** para 5,6 y 7), 80 °C. Extracción del producto con n-pentano. <sup>b</sup> Resultados determinados por CG y RMN utilizando 1,4-dioxano. <sup>c</sup> Adición de 1 mmol de KOH. <sup>d</sup> Despresurización en trap de N<sub>2</sub>(l).

Al estudiar la deshidrohalogenación del sustrato 4-cloro-1,2-dimetilbenceno (Tabla 5.9, Entrada 5) se obtuvieron conversiones hacia o-xileno de hasta el 20% en condiciones intermedias (1% Pd, 20 bar, 24 h). En el caso de usar un sustrato con átomos de cloro y bromo (Entrada 6), se llegó a convertir completamente el p-bromoclorobenceno de partida, obteniendo mezclas de BzCl, BzBr y benceno (de mayor a menor proporción). Por último, se ensayó el sustrato 1,3,5-triclorobenceno (TCB, Entrada 7), logrando un 78% de conversión del mismo de forma selectiva a 1,3-diclorobenceno, en condiciones severas de reacción (1% Pd, 55 bar H<sub>2</sub>, 72 h).

Alternativamente al empleo de elevadas presiones de hidrógeno, se realizó una prueba de concepto de la activación de la deshidrohalogenación mediante fotocatalisis. En las reacciones fotoquímicas se utiliza una lámpara de luz visible (Figura 5.19a) para transmitir energía en forma de fotones hasta un cromóforo fotosensible que se excita, iniciando un proceso en cadena que alcanza al sustrato. En este caso, se escogió TCB como sustrato y proflavina (1%) como fotosensibilizador, utilizando el sistema **NPs Pd/N00Cl-100** (1%), 3 bar de H<sub>2</sub>, 25 °C y 72 h. Desafortunadamente, al utilizar la fotoactivación no se produjo reacción de deshidrohalogenación, pero el sensibilizador sí fue activo, observándose la sublimación de la mayor parte del sustrato de partida, que se pudo recuperar en forma de cristales puros. Así pues, la irradiación con luz visible en presencia de proflavina y NPs Pd podría ser muy útil para la extracción selectiva de TCB.

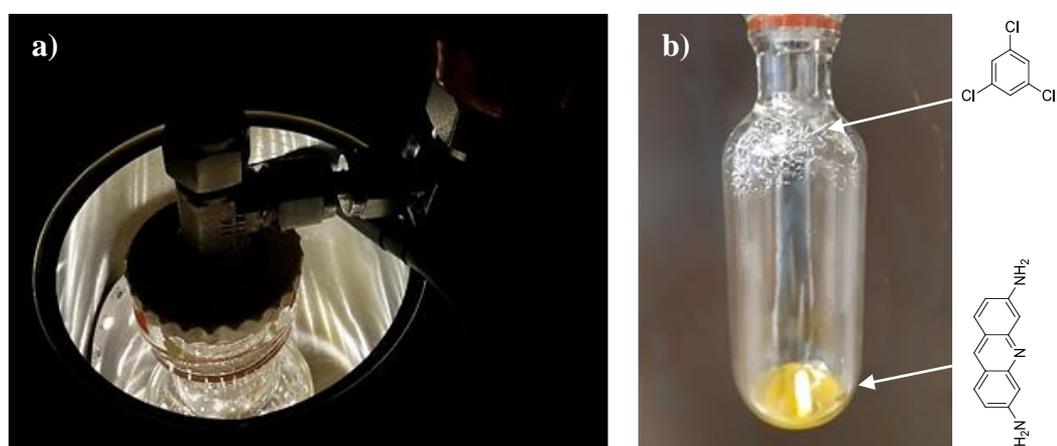


Figura 5.19. a) Detalle de la lámpara utilizada. b) Imagen donde se aprecian los cristales de TCB.

### *Resumen y conclusiones*

Los sistemas catalíticos basados en NPs de Pd/disolventes de glicerol han permitido la deshidrohalogenación de sustratos aromáticos como TCB o p-bromoclorobenceno con elevadas conversiones utilizando para ello elevadas presiones de hidrógeno y medio básico. En cambio, dichos sistemas no fueron útiles para la deshidrohalogenación de haloalcanos.

## *BLOQUE III*

### *Otras aplicaciones de los disolventes surgidas de colaboraciones*



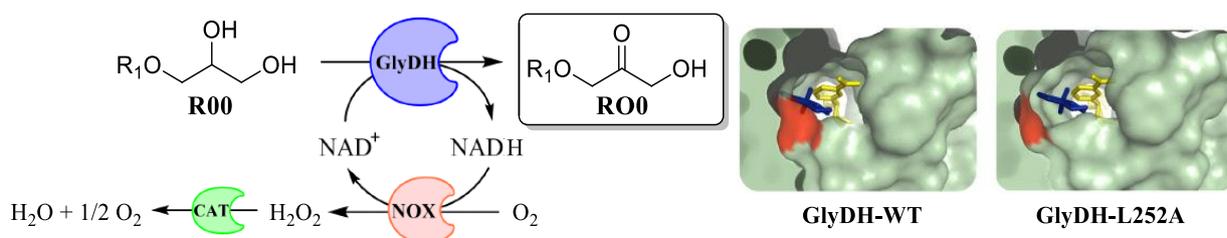


El trabajo descrito durante este último apartado ha sido desarrollado en otros grupos de investigación utilizando los disolventes de glicerol preparados durante la presente Tesis doctoral.

## 5.8.- Aplicación de los éteres de glicerol como moléculas plataforma para la preparación de nuevos disolventes oxidados

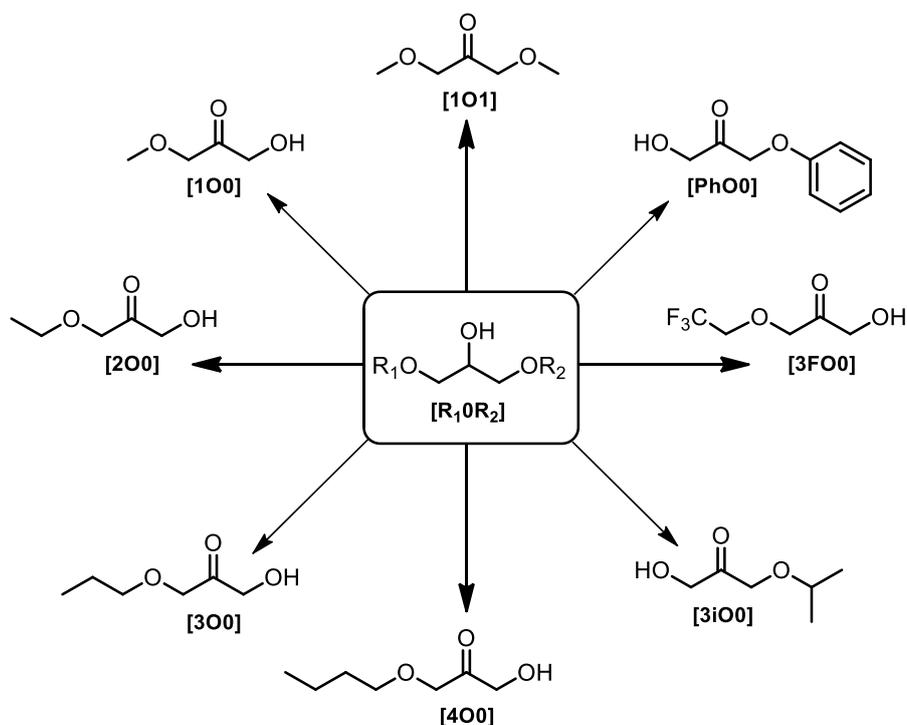
En el plan inicial de la Tesis se preveía el estudio de la oxidación de los éteres de glicerol sintetizados con la finalidad de acceder a una nueva familia de disolventes derivados de glicerol, las **alcoxicetonas**. Estos compuestos son estructuralmente similares a los mono- y diéteres, pero la sustitución de un grupo hidroxilo por uno carbonilo puede resultar interesante en diferentes aspectos al modificar su inercia química y especialmente sus propiedades físico-químicas, lo que puede abrir un campo de nuevas aplicaciones. Las alcoxicetonas van a ser menos polares que los éteres de glicerol, y por tanto compatibles con múltiples solutos orgánicos, y presentan adicionalmente una menor capacidad de formación de enlaces de Hidrógeno, lo que minimiza la viscosidad y tensión superficial, haciéndolos en general interesantes para su empleo. Sin embargo, la oxidación química de los éteres de glicerol no es en absoluto sencilla y va a requerir de reactivos fuertemente oxidantes, y por tanto poco sostenibles, trabajando en reactores a presión.

Por todo ello, y en colaboración con el Dr. López-Gallego y la Dra. Velasco, se decidió realizar el estudio de la oxidación enzimática de los éteres de glicerol. El uso de la catálisis enzimática tiene como objetivo la síntesis de estos compuestos en condiciones suaves y con control de la selectividad. Para ello se ha partido de la enzima Glicerol deshidrogenasa (GlyDH) procedente de *Bacillus stearothermophilus*, que lleva a cabo la oxidación selectiva de glicerol a dihidroxiacetona (DHA), y se ha optimizado el bolsillo del centro activo, específico para acomodar al glicerol y al cofactor  $\text{NAD}^+$ , a los nuevos sustratos, los éteres de glicerol. Mediante mutagénesis dirigida se ha expandido el bolsillo hasta  $160 \text{ \AA}^2$ , como se aprecia en el Esquema 5.13, extraído del póster presentado por la Dra. Velasco en el Congreso de Biocatálisis de Hamburgo (2018).



**Esquema 5.13. Síntesis enzimática de las alcoxicetonas, incluyendo la regeneración del cofactor, y representación del bolsillo del sitio activo de la enzima (glicerol en azul y  $\text{NAD}^+$  en amarillo).**

La Dra. Velasco ha llevado a cabo los estudios de actividad enzimática con una selección de diferentes sustratos, los monoéteres **100**, **200**, **300**, **400**, **3i00**, **3F00**, **Ph00**, así como los diéteres **101** y **202**. Curiosamente, los mayores bolsillos de la enzima doble y triplemente mutada no son los responsables de la mayor actividad en la reacción, si no la enzima mutante sencilla GlyDH-L252A. Las actividades enzimáticas más altas han sido observadas cuando se utilizan como sustrato **200** y **3F00**, mientras que la enzima ha mostrado actividad casi nula con ambos diéteres, **101** y **202**. El orden de actividad observado al variar la longitud de la cadena del éter ha sido **200** ( $5,8 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$ )  $\gg$  **300** (2,2)  $>$  **100** (1,3)  $>$  **400** (0,3). La ramificación no parece influir, puesto que la actividad del **3i00** (2,4) es prácticamente la misma que su isómero lineal **300** (2,2). En cambio, la presencia de flúor en el **3F00** (2,7) sí parece reducir la actividad con respecto al sustrato **200** (5,8). Por último, la enzima mostró una actividad moderada para el caso del arilmonoéter **Ph00**.



**Esquema 5.14. Nuevos disolventes oxidados obtenidos a partir de los éteres de glicerol.**

Estos prometedores resultados demuestran que la optimización de la enzima a los nuevos sustratos, los éteres de glicerol, sirve para llevar a cabo su oxidación eficiente y en condiciones suaves, accediendo a una nueva familia de disolventes biobasados de glicerol, las alcoxiconas. Mencionar que también ha sido diseñado un reactor en *batch* con la enzima mutante soportada, el cual ha permitido lograr la oxidación enantioselectiva del 52% del **200** (racémico) en 72 h. Este resultado será previsiblemente superado por un sistema en flujo continuo, actualmente en estudio.

## 5.9.- Aplicación de los éteres de glicerol como hidrótopos para la solubilización de biocompuestos hidrófobos procedentes de biomasa

Los hidrótopos son sustancias que incrementan la solubilidad en agua de los compuestos gracias a su estructura anfifílica. Pese a que el mecanismo de acción no está del todo claro,<sup>122</sup> varios disolventes neotéricos están siendo estudiados por sus propiedades hidrotópicas, incluyendo entre ellos diversos LIs,<sup>416</sup> DES,<sup>380</sup> así como ciertos biodisolventes, entre los que se han propuesto éteres de glicerol como **5i00**, **Ph00** o **Bn00**.<sup>121</sup> De hecho, estos primeros estudios ya han dado lugar a un método de extracción basado en esta propiedad, el HCPE, del que se habló en los antecedentes del capítulo, y que emplea como solvo-surfactantes los éteres **104** o **410**.<sup>168</sup>

Por todo ello, y en colaboración con el Dr. Coutinho de la Universidad de Aveiro, se ha estudiado una selección de gliceril éteres de diferentes características por sus propiedades hidrotópicas. La finalidad es maximizar la extracción de componentes activos hidrófobos procedentes de biomasa en sustitución de los disolventes orgánicos tradicionales. El compuesto elegido para el estudio fue el ácido gálico, una sustancia bioactiva que puede encontrarse en numerosas plantas y árboles como el té o el roble. Resultados preliminares para la serie de éteres de glicerol han mostrado un gran efecto hidrotópico en la solubilización de ácido gálico en agua. Un estudio comparativo del uso como hidrótopos de los gliceril éteres seleccionados frente a disolventes convencionales como glicerol, alcoholes convencionales o ACN muestran cómo los éteres de glicerol proporcionan grandes incrementos en la solubilidad de ácido gálico ( $S/S_0$ ) con respecto a la ausencia de hidrótopo ( $S_0$ ), incluso en muy bajas fracciones molares (Figura 5.20). Actualmente se están probando otros éteres como **101**, **102**, **103**, **103i**, **104**, **202** o **303** y otros solutos como el ácido sirínico, siendo este trabajo parte de la tesis doctoral de Bruna Soares.

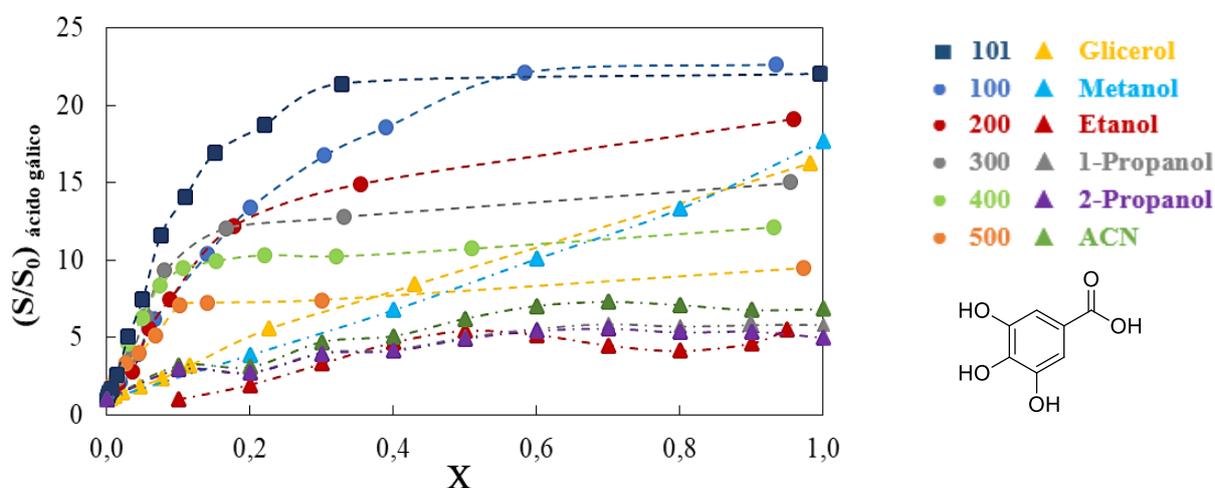
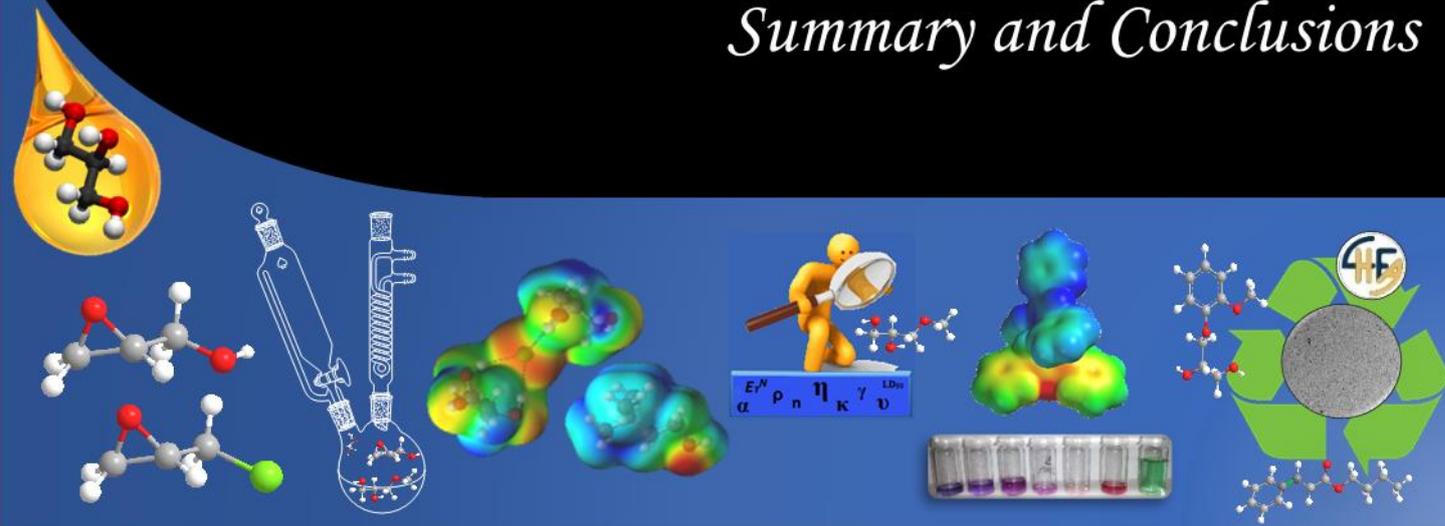


Fig. 5.20. Aumento en la solubilidad de gálico en función de la fracción molar de hidrótopo/disolvente.



## Summary and Conclusions



*“Le meilleur de la vie se passe à dire «Il est trop tôt», puis «Il est trop tard».”*

*G. Flaubert*



## VI. SUMMARY AND CONCLUSIONS

---

### *State of the Art*

This Doctoral Thesis, entitled “**Bio-based Solvents derived from Glycerol: Synthesis, Properties and Applications**”, is placed within the framework of green solvents and thus within the scope of the Green Chemistry.

In the last years, Green Chemistry has become a very useful tool to improve the sustainability of chemical processes. Green Chemistry, based on the application of the 12 principles stated by Anastas and Warner in 1991,<sup>2,4</sup> intends to minimise the generation of waste by improving the design and safety of chemical synthesis. In this context, a new kind of industry, “the Biorefinery”, capable to provide compounds, solvents and fuels from renewable raw materials is emerging.<sup>9-11</sup> Above this, the use of catalysis and the optimisation of the reaction parameters are important factors to be considered in green chemical processes development.<sup>13</sup>

One of the outstanding aspects related to Green Chemistry is the design of alternative solvents, able to substitute conventional ones, which have a non-renewable origin and usually present negative drawbacks, such as volatility, flammability, and toxicity.<sup>38,42,44</sup> These new solvents, named as *Green* or *Neoteric* Solvents, include Water (W, WET),<sup>46,47</sup> Supercritical Fluids (SCFs) and Gas-expanded Liquids (GXLs),<sup>28,48,50</sup> Fluorous Solvents (FS),<sup>53-55</sup> Ionic Liquids (ILs),<sup>59-62,417</sup> Switchable Solvents,<sup>28,48</sup> Deep Eutectic Solvents (DES),<sup>69,71-74</sup> and Bio-solvents.<sup>28,44</sup> Among them, biobased solvents are attracting a great attention because of their chemical similarity to conventional organic solvents and their favourable features, mainly their renewable origin, biodegradability and low toxicity. Among the different proposals, glycerol is probably the most available and versatile renewable material, coming from the synthesis of biodiesel.<sup>90,91</sup> Although more than 2,000 direct applications of glycerol, including its use as solvent in many organic processes,<sup>88,90,93,97,402</sup> the valorisation of glycerol is still an interesting issue.<sup>99</sup> Therefore, glycerol can be transformed into platform molecules, such as glycidol or epichlorohydrin,<sup>95,114</sup> and also into a large variety of solvents as ketals,<sup>93,105</sup> esters,<sup>89,93</sup> carbonates,<sup>104</sup> ethers,<sup>95</sup> ILs,<sup>131</sup> and DES,<sup>127-129</sup> which are being used in synthesis, catalysis and nanomaterials, among other applications.<sup>126</sup> Glyceryl ethers are standing out as green solvents among other glycerol derivatives due to their widely tuneable properties, chemical inertness, accessibility and low ecotoxicity that is why this work focussed on the synthesis, characterisation and application of these compounds.<sup>93,142,168,207</sup>

## *Aim of the Thesis*

The aim of this work is the development of a new family of green solvents derived from glycerol with different properties. This main objective can be divided into three particular ones:

- ❖ The obtaining of glycerol-derived solvents, specifically differently substituted mono-, di- and triethers of glycerol and DES derived from them, by means of sustainable processes.
- ❖ The full characterisation of the new glycerol-derived solvents including chemical, physical-chemical and ecotoxicological properties determination.
- ❖ The application of the abovementioned solvents as reaction media in catalytic processes.

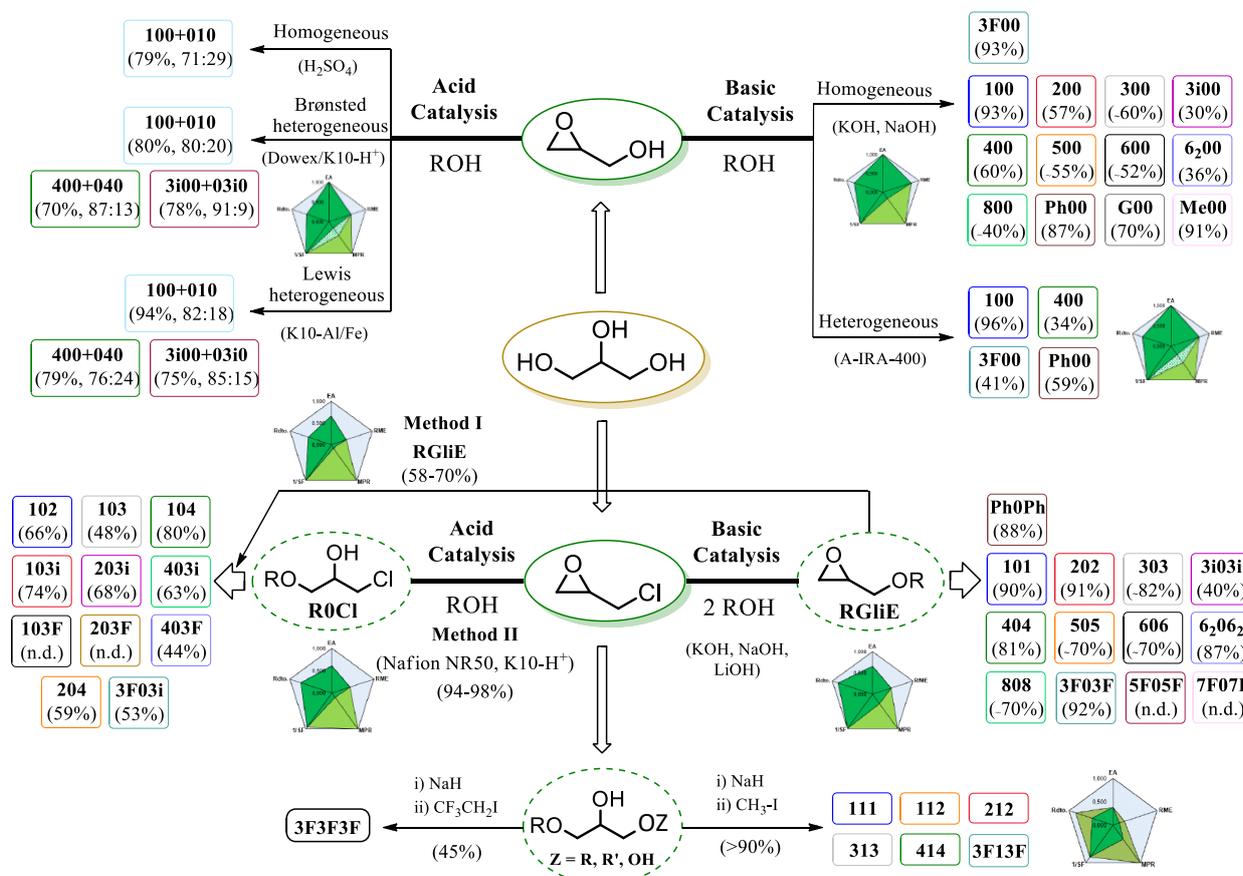
## *Summary of the Thesis*

First, the optimisation of the synthesis of monoethers of glycerol (**R0O**, 3-alkoxy-1,2-propanediols) was carried out by using glycidol as starting material by means of basic catalysis. Both homogeneous (metallic hydroxides and organic bases) and heterogeneous (supported bases, mixed oxides and anion exchanging resins) catalysts were used. The optimisation of the reaction parameters such as catalyst loading, alcohol excess, temperature and substrate addition speed was carried out, and a scope of alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, butanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroethanol, 1-pentanol, 1-hexanol, 1-octanol, 2-ethyl-1-hexanol, phenol and guayacol was reacted in order to obtain differently substituted monoethers with a wide range of values of properties. The main by-products (glycerol and alkylated oligomers) were characterised, carrying out computational studies in order to explain the selectivity observed in the reactions. Acid catalysis was also applied to the synthesis of monoethers in order to try to modify this selectivity. Therefore Brønsted homogeneous acids (sulfuric and triflic) and supported Brønsted acids such as sulfonic resins (Dowex<sup>®</sup> 50Wx2, Amberlita-15, Nafion<sup>®</sup> NR50, Aquivion<sup>®</sup> PW79S and Deloxan<sup>®</sup> ASP I/9), a sulfonated hydrothermal carbon coming from glucose, a carboxylic resin (Dowex<sup>®</sup> CCR-2) and aluminosilicates such as K10-H<sup>+</sup> Montmorillonite and  $\beta$ -zeolite, together with Lewis heterogeneous acids (clays, sulfonic resins and silicas exchanged with Fe<sup>III</sup>, Al<sup>III</sup>, Zn<sup>II</sup>) were tested in the reaction of glycidol and alcohols. It is noteworthy that in all the cases the ether **OR0** (2-alkoxy-1,3-propanediol) was always obtained as the minor product (Figure 6.1).

The synthesis of symmetric diethers of glycerol (**ROR**, 1,3-dialkoxy-2-propanols) was envisaged using epichlorohydrin as starting material and hydroxides as basic catalysts. After optimising reaction conditions, previously mentioned alcohols, as well as pentafluoropropanol and heptafluorobutanol, were reacted and up to thirteen diethers were obtained usually in good yields.

The obtaining of non-symmetric diethers (**ROR'**, 1-alkoxy-3-alkoxy'-2-propanols) was addressed using two synthetic methodologies both starting from epichlorohydrin. Method I is based on the isolation of alkyl glycidyl ether (generated as an intermediate in basic medium), and the subsequent etherification using a different alcohol. The reaction parameters were optimised in order to maximise the yield of glycidyl ether in the first step. In this case, the **ROR'** yield strongly depends on the nature of the alcohol and the base. Method II consisted on an acid-/base-catalysed tandem process. First, the reaction of epichlorohydrin with an alcohol was carried out using a heterogeneous acid catalyst in order to generate the corresponding 1-alkoxy-3-chloro-2-propanol (**ROCl**), then reacted with a different second alcohol by means of homogeneous basic catalysis.

Finally, the optimisation of the synthesis of triethers derived from glycerol (**RRR**, 1,2,3-trialkoxypromanes) was carried out by alkylation of the previously synthesized glyceryl ethers. The synthesis of all the glyceryl ethers was scaled up to 1-4 mol in order to ensure a sufficient amount of solvent to complete the characterisation and the applications. In addition, the sustainability of all the glyceryl ethers synthetic methodologies proposed was studied by calculating the green metrics and comparing these values to those of previous methods described in the literature.



**Figure 6.1.** Graphical abstract of the synthetic methodologies developed for each family of glyceryl ethers in this work, including the green metrics graphs.

Once the synthesis of the ethers of glycerol was optimised, these compounds were used as HBD (Hydrogen-Bond Donor) components in the preparation of new deep-eutectic's type stable mixtures. For this purpose two ammonium salts were selected as HBA (Hydrogen-Bond Acceptor) component, on the one hand Choline chloride (**ChCl**), available, innocuous and cheap, and on the other hand *N,N,N*-triethyl-2,3-dihydroxypropan-1-aminium chloride (**N00Cl**), derived from glycerol. The influence of the temperature and different molar ratios between both components HBA/HBD (1:3, 1:2,5, 1:2, 1:1,5 y 1:1) on the mixtures stability was studied.

With a portfolio of nearly 70 ether-solvents derived from glycerol, the next task consisted on the characterisation of the most relevant physical-chemical properties. The properties measured and calculated were density, molar volume, sound propagation speed, heat capacity, compressibility and other related coefficients, refractive index, dielectric function, molar refractivity,  $\alpha$  polarizability, dielectric permittivity, Kirkwood property, dipole moment, polarity solvatochromic parameters ( $E_T^N$  Reichardt parameter and  $\pi$ ,  $\alpha$  and  $\beta$  Kamlet-Taft parameters), viscosity, ionic conductivity, surface tension, boiling points, estimated vapour pressure, Hildebrand solubility parameter, flash points, hydrophobicity (octanol-water constant), miscibility with water and organic solvents, thermal and chemical stability and finally the eco-toxicity using several bio-indicators. As it can be seen in Table 6.1, all these properties present wide ranges of values for each family of solvents due to their different structures, as well as the ether substitution (alkyl chain length, ramification, fluorinated atoms, aromatic rings, ammonium salt, etc.). In addition, the dependence of each property with temperature was analysed, extracting the adjust-model parameters. Finally, solvents were classified using the collected properties data, and useful property 2D-maps were elaborated for the selection or substitution of undesired solvents.

According to the last objective, a wide selection of these solvents were used for the preparation and stabilisation of catalytic systems based on Pd NPs immobilised in glyceryl ethers and glyceryl-eutectic media. Homogeneity, NPs dispersion, size, morphology and stability of all the systems prepared was analysed using TEM microscopy. The best catalytic system, Pd-NPs N00Cl-100, was fully characterised using techniques such as solid state TEM, PXRD, XPS, ICP, IR, etc. The catalytic systems were applied in different organic reactions in order to study the catalytic activity and recoverability. First, twelve selected solvents were used as reaction media in Heck-Mizoroki reaction between butyl acrylate and iodobenzene. Excellent results were obtained in comparison to the [bmim]PF<sub>6</sub> IL, and the catalytic systems were recovered and used for 5 runs.

Table 6.1. Physical-chemical properties values for the different families of glycerol solvents (298.15 K).

	RRR	FRF	R0R R0R'	F0R	R00 F00	ChCl- R00	N00Cl- R00	000
Density / g·cm <sup>-3</sup>	0.85-0.92	1.30-1.50	0.88-1.00	1.11-1.56	0.95-1.36	1.03-1.30	1.05-1.26	1.26
Mol. mass / g·mol <sup>-1</sup>	134-220	270-340	120-320	190-450	106-204	117-180	141-200	92.1
Molar volume (cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	145-250	200-225	120-360	160-210	95-210	90-150	110-170	73
Sound speed /m·s <sup>-1</sup>	980-1250	< 1000	800-1350	800-1080	1200-1550	1420-2000		1964
Heat capacity (J·mol <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> )	230-320	360	250-580	400-560	245-420	250-400		224
$\alpha$ coefficient (10 <sup>4</sup> K <sup>-1</sup> )	10-13	12	9-11	9-10	7-9	5-7		5
Refractive index	1.39-1.42	1.32-1.35	1.41-1.44	1.32-1.39	1.38-1.45	1.42-1.55	1.43-1.54	1.47
Polarizability $\alpha$	14-25	18	12-38	15-24	10-23	12-19	14-21	8.1
Mol. refractivity (cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	35-60	44	30-95	37-60	25-60	25-45	30-52	20.5
Permittivity ( $\epsilon$ )	4-7	14	3-14	10-15	8-25	–	–	46
Kirkwood g( $\epsilon$ )	0.33-0.40	0.45	0.31-0.45	0.41-0.45	0.41-0.47	–	–	0.48
Dipole moment / D	1.9-2.3	4.2	1.9-3.0	3.3-4.0	2.9-4.4	–	–	2.56
Polarity ( $E_T^N$ )	0.14-0.20	0.55	0.36-0.55	0.56-0.72	0.62-0.78	0.69-0.85	0.69-0.82	0.81
K-T $\pi^*$ parameter	0.52-0.67	0.70	0.42-0.73	0.64-0.72	0.59-0.87	0.58-1.16	0.55-1.28	1.05
HBA basicity ( $\beta$ )	0.51-0.56	0.47	0.62-0.71	0.59-0.67	0.65-0.73	0.66-0.84	0.56-0.84	0.67
HBD acidity ( $\alpha$ )	0.11-0.16	0.58	0.21-0.49	0.72-1.10	0.55-1.11	0.55-0.76	0.41-0.68	0.91
Viscosity / cP	0.7-2	2-6	3-18	5-20	39-110	> 130	> 310	1200
Conductivity ( $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ )	–	–	–	–	–	40-1340	7-360	–
Surface Tension (mN·m <sup>-1</sup> )	25-30	15-23	23-30	19-27	25-40	30-50	28-50	63.4
Boiling Point / °C	150-240	170-180	170-350	170-210	200-300	–	–	290
Vapour pressure (mmHg) <i>calc.</i>	10 <sup>-2</sup> - 10 <sup>1</sup>	10 <sup>-1</sup> - 10 <sup>0</sup>	10 <sup>-5</sup> - 10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-3</sup> - 10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-4</sup> - 10 <sup>-2</sup>	< 10 <sup>-4</sup>	< 10 <sup>-4</sup>	3·10 <sup>-4</sup>
$\delta_H$ parameter	13-16	14-15	12-18	13-16	16-21	n.d.	n.d.	28
Flash Point / °C	41-90	30-45	58-180	58-100	85-140	–	–	160
Hydrophobicity ( $\Delta\text{Log}P^{298}$ )	(-0.2)-3	1.8-2.8	(-0.6)-6	0.4-3.4	(-1)-2	< -2.0	< -2.0	-1.4
Water sol. <i>calc.</i> / g/L	3-260	0	0-551	< 4	3-651	n.d.	n.d.	500
FBA <i>calc.</i>	2-22	> 40	1-50	1-82	1-16	n.d.	n.d.	0.6
Log LD <sub>50</sub> (rat) <i>calc.</i>	3.4-3.6	2.7-3.6	3.3-4.0	2.8-3.8	3.2-4.0	–	–	4.1

Besides, a three-month stay was carried out in the *Systèmes Métalliques Appliqués en Catalyse* group of the *Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée* (LHFA) in the Toulouse III-Paul Sabatier University (France) in order to synthesize and apply the catalytic systems based on Pd-NPs immobilised on glycerol-derived solvents, in other reactions, *e.g.*, hydrogenations, semi hydrogenations and dehydrohalogenations, with interesting results.

Additionally, the synthetic methodologies optimised for the obtaining of glyceryl monoethers and non-symmetric diethers were applied to the synthesis of pharmacologic compounds, such as Guaifenesin and Mephenesin, and precursors of Prenalterol and Propranolol, respectively. To conclude, collaborations with several research groups were established in order to broaden the scope of the applications of the glycerol-derived solvents developed in this work. Thus, the group of Dr. Hernáiz from Universidad Complutense of Madrid is studying the use of these solvents as reaction media in biocatalytic transformations, the group of Dr. López-Gallego from BiomaGUNE is using the ethers as starting materials for the selective oxidation in order to afford a new class of bio-based solvents and the group of Dr. Coutinho of Universidade de Aveiro is applying these compounds as hydrotropes for the solubilisation of phenolic acids.

## *Conclusions of the Thesis*

We gather here the main conclusions derived from each of the chapters of this thesis.

### *Chapter 2. Synthesis of the glyceryl ethers*

- 1.- **13 R00** monoethers were selectively prepared by reacting glycidol and alcohols and using basic catalysts. The best results were obtained by using KOH and NaOH, or LiOH in the case of **3F00** and **Ph00**, as well as the recoverable heterogeneous catalyst, Amberlyst<sup>®</sup> IRA-400.
- 2.- The use of acid catalysis in the reaction of glycidol with alcohols afforded the obtaining of **R00** and **0R0** monoethers mixtures, being the best solid catalysts K10-H<sup>+</sup> clay and Nafion<sup>®</sup> NR50 resin, and specially K10-Al<sup>III</sup> and K10-Fe<sup>III</sup> exchanged clays, providing good monoethers yields, the highest **R00/0R0** ratios and showing a good recoverability.
- 3.- **13 R0R** symmetric diethers were selectively prepared and with excellent yields using hydroxides, mainly KOH and NaOH, in the reaction of epichlorohydrin and different alcohols.
- 4.- The computational study allowed to explain the selectivity of the reactions on the basis of activation barriers of desired and oligomerisation reactions, depending on the relative acidity of all available alcohols, and on the basicity and the cation of the metallic hydroxide used.

- 5.- Two different methodologies, both starting from epichlorohydrin (ECH), were proposed for the synthesis of **11 ROR'** non-symmetric diethers, converting ECH into the alkyl glycidyl ether or into a 1-alkoxy-3-chloro-2-propanol, before the etherification using a second different alcohol. The second methodology was selected as the most promising one as good results were achieved without the need of additional purifications by means of recoverable heterogeneous acid catalysts.
- 6.- **7 RRR** triethers, including **R1R** symmetric and **R1R'** non-symmetric, were synthesized by methylation of previous mono- and diethers of glycerol in soft conditions achieving quantitative yields in short reaction times, but seriously limited by the purification step by distillation.
- 7.- The sustainability of all the scalable glyceryl ethers synthetic methodologies was evaluated with several green metrics, showing in general good values and “green maps” (Fig. 6.1), anyway comparable or better than other synthetic procedures previously described in the literature.

### *Chapter 3. Preparation of DES and LTTMs*

- 8.- The 2:1 mixtures of glycerol and urea with **N00Cl**, the ammonium salt derived from glycerol, showed similar features to their mixtures with **ChCl**, named glyceline and reline DES.
- 9.- **Ph00** and **G00** ethers were able to form Deep-Eutectic Solvents with both ammonium salts when mixed in a 2:1 molar ratio, presenting freezing points near or below room temperature.
- 10.- Several mixtures of **R00** aliphatic monoethers with both ammonium salts presented good stabilities and interesting properties. However, the formation of a DES is not guaranteed as the mixture crystallisation point could not be detected. For these mixtures the terminology Low-Transition-Temperature Mixtures (LTTMs) is recommended in spite of DES.
- 11.- Diethers and triethers of glycerol were not suitable for the preparation of stable mixtures with both ammonium salts, unless monoethers were included in ternary mixtures (TDES).
- 12.- The stability of the studied mixtures was related in all the cases to the strength of the interactions presented in the mixture, mainly Hydrogen bonds.
- 13.- More than 22 new deep-eutectic's type mixtures were stable in a temperature range that make them useful for their use as solvents and good substitutes of conventional Ionic Liquids.

### *Chapter 4. Properties and Classification of Glycerol-derived Solvents*

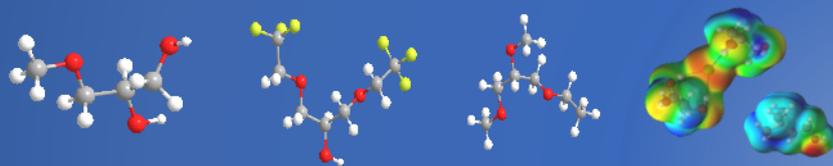
- 14.- **R00** monoethers are dipolar protic solvents (HB,  $\epsilon > 8$ ,  $E_T^N > 0,6$ ) presenting moderated viscosities and a wide range of densities, surface tensions, polarizabilities and hydrophobicities.

- 15.- Non-fluorinated **ROR** and **ROR'** diethers are dipolar slightly protic solvents (HB) which present viscosities, densities, refractivities and surface tensions similar to other conventional solvents being good substitutes for long and medium-chain alcohols and fossil-based glycol ethers.
- 16.- Non-fluorinated **RRR** triethers are non-viscous and slightly dipolar aprotic solvents (ASD), showing densities, refractivities and hydrophobicities similar to common organic solvents.
- 17.- **FOR** (HB) and **FRF** (AD) ethers are highly dipolar, viscous and hydrophobic solvents with low polarizabilities and surface tensions comparable to fluorinated solvents (FS).
- 18.- Glyceryl DES are very dipolar ionic solvents (IS) showing a huge range of properties tuneable by changing the HBA and HBD components and the temperature. They can be envisaged as good candidates to replace toxic ionic liquids or DES.
- 19.- All the presented glycerol-derived solvents in this work are non-VOCs, non-flammable, innocuous or practically innocuous, and little bioaccumulable solvents.

### *Chapter 5. Applications*

- 20.- The synthetic methodology of glyceryl monoethers starting from glycidol was successfully extended to the synthesis of Guaifenesin (**G00**) and Mephesisin (**Me00**) muscular relaxing drugs with excellent yields in soft conditions, avoiding the use of co-solvents and the excess of substrate.
- 21.- Direct precursors of  $\beta$ -blocking drugs such as Prenalterol and Propranolol were prepared with moderated yields using the **ROR'** tandem methodology starting from epichlorohydrin.
- 22.- Stable, homogeneously dispersed and active catalytic systems were prepared by immobilising Pd NPs in a selection of glyceryl ethers and glycerol-derived DES.
- 23.- Pd NPs/glycerol-derived solvent systems afforded excellent results in the Heck reaction between iodobenzene and butyl acrylate, equalling or improving the results obtained with the [bmim]PF<sub>6</sub> IL. All the catalysts were recovered and used for 5 runs with excellent selectivity.
- 24.- These systems were also good catalysts in the selective hydrogenation of alkenes, alkynes and carbonylic compounds, as well as in the semi hydrogenation of alkynes to alkenes.
- 25.- The systems provided good conversions under harsh conditions in the dehydrohalogenation of aromatic substrates such as 1,3,5-trichlorobenzene, but not in the case of aliphatic substrates.
- 26.- Glyceryl ethers prepared in this Thesis were interesting solvents in biocatalytic processes, excellent hydrotropes dissolving phenolic acids in water and intermediates for being enzymatically oxidized in order to prepare a new family of bio-based solvents, the alkoxyketones.

## *Parte Experimental*



*“La ciencia, amigo mío, está hecha de errores, pero se trata de errores en los que ha sido útil caer porque nos han ido acercando poco a poco a la verdad.”*

*Julio Verne*



## CAPÍTULO VII: PARTE EXPERIMENTAL

---

Los alcoholes, reactivos, estándares, catalizadores y disolventes empleados a lo largo del presente trabajo han sido adquiridos con calidad “ACS Reagent” a diferentes casas comerciales: **Sigma-Aldrich**: Glicerol, glicidol, epiclorhidrina, 1-octanol, 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanol, naftol, diglyme, n-decano, 2,3-dihidrobenzofurano, anisol, betaína de Reichardt, acrilato de n-butilo, 3-cloro-1,2-propanodiol, yodometano, 4-nitroanisol, 4-nitrofenol, Fe(OTf)<sub>3</sub>, AlEt<sub>2</sub>Cl, LiOH, TBD, TBD/PS, TBD/Si, HT, MgO, Dowex<sup>®</sup> 50WX2, Amberlita<sup>®</sup>-15, Aquivion<sup>®</sup> PW79S, Dowex<sup>®</sup> CCR-2, K10-H<sup>+</sup>, PVP, PdCl<sub>2</sub>, [bmim]PF<sub>6</sub>, DMF, tolueno, acetato de etilo, disolventes deuterados. **AlfaAesar / Cymit / TCI**: 1-Butanol, TFE, 1-hexanol, 2-etil-1-hexanol, fenol, guayacol, ChCl, 1-metilnaftaleno, *N,N*-dimetilbenzamida, TiCl<sub>4</sub>, Nafion<sup>®</sup> NR50, Sr(OH)<sub>2</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, pentano. **Scharlab**: Metanol, etanol, isopropanol, KOH, NaOH, acetona. **Acros**: 1-Propanol, 1-pentanol, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>. **Carlo Erba**: IRA-400, DCM, DE. **Labbox**: HCl, NEt<sub>3</sub>, THF. **Otros**: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Al(OTf)<sub>3</sub>, Deloxan<sup>®</sup> ASP I/9, zeolitas, FeCl<sub>3</sub>, Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

### 7.1.- Síntesis de los éteres de glicerol

---

El protocolo experimental ha requerido del empleo de atmósfera inerte (Ar). En general, los alcoholes se han secado por reflujo sobre CaH<sub>2</sub> y destilado previamente a su uso.

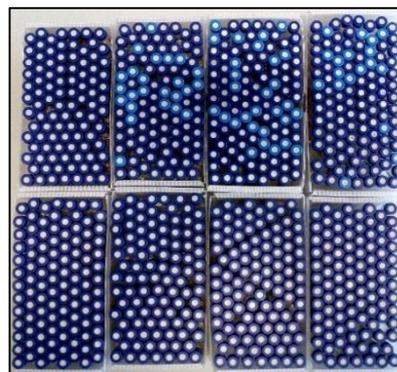
#### 7.1.1.- Seguimiento de las reacciones mediante Cromatografía de Gases (CG)

La síntesis de los éteres se ha monitorizado por Cromatografía de Gases empleando un cromatógrafo Hewlett-Packard 7890 Series II, con detector FID (de ionización a la llama) y una columna capilar de fenilsilicona (5,5%) Zebron ZB-5HT INFERNO (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm). Asimismo, se ha requerido el uso del equipo HP 5890 Series II con inyección manual, dotado inicialmente con la columna INNOWAX (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm) para la síntesis de **101**, y después con la columna Zebron (100% PEG) ZB-WAX PLUS (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm), para las reacciones de glicidol con metanol en medio ácido (síntesis de **100/010**).

Para la determinación de los resultados se han utilizado distintos patrones internos (P.I.) al 15% en peso con respecto al sustrato (glicidol o epiclorhidrina). En general, se ha usado como P.I. diglyme (55 o 69 μL, 99%) o n-decano (70 o 88 μL, 99%), pero también 1-metilnaftaleno (52 o 65 μL, 96%) en la síntesis de los derivados **101 (GliMeÉter)** y **404 (BuGliÉter)**, anisol (52 o 65 μL, 99%) en la síntesis de los derivados aromáticos (**Ph00**, **G00**, **Me00**, **Ph0Ph**) y 2,3-dihidrobenzofurano (57 μL, 99%), en las reacciones de ECH en medio ácido (**R0Cl**, **R0R'**).

### 7.1.2.- Programas de temperatura empleados y tiempos de retención en CG

En función de las características de los compuestos estudiados se han utilizado varios programas de temperaturas en CG, recogidos aquí, junto con los tiempos de retención de los reactivos y productos. Los gradientes han sido optimizados para el estudio de la síntesis de los compuestos indicados con el fin de resolver completamente los picos que aparecen en los cromatogramas y así poder cuantificar de forma óptima.



§ Programa CG y tiempos de retención en la síntesis de los monoéteres de glicerol R00 (salvo 3F00 y 010), los diéteres R0R y R0R' (salvo 101 y 404) y los triéteres RRR.

Tabla 7.1

CG HP 7890 Series II		Programa DERGLICEROL_R0R			
Columna capilar ZB-5HT INFERNO		Temperatura		Duración	
	<b>T<sup>a</sup> inicial</b>	80 °C		3,00 min	
	<b>Rampa 1</b>	5 °C·min <sup>-1</sup>		6,00 min	
	<b>Rampa 2</b>	20 °C·min <sup>-1</sup>		6,00 min	
	<b>T<sup>a</sup> final</b>	230 °C		2,00 min	
	<b>Modo de inyección</b>	Llama de Aire-H <sub>2</sub>			
	Split-Splitless Inlet	<b>Hidrógeno</b>		40 mL/min	
	<b>Ratio</b>	30:1		<b>Aire sintético</b>	
				400 mL/min	
<b>T<sup>a</sup> detector</b>	280 °C	<b>P cabeza</b>		<b>Gas Portador</b>	
<b>T<sup>a</sup> inyector</b>	280 °C	<b>P salida</b>		<b>Helio</b>	
		12,6 psi		25 mL/min	
		3,8 psi			

Reactivos y alcoholes	t <sub>r</sub> (min)	Patrones y disolventes	t <sub>r</sub> (min)
Glicerol	8,00-8,07	n-Decano	6,65-6,67
Glicidol	2,62-2,78	1-Metilnaftaleno	12,64-12,68
Epiclorhidrina	2,65-2,80	Diglyme	5,54-5,58
3-Cloro-1,2-propanodiol	6,18-6,24	Anisol	5,06-5,08
Metanol	2,00-2,05	2,3-Dihidrobenzofurano	7,90-8,02
Etanol	2,02-2,13	<i>Disolventes</i>	
Propanol	2,20-2,25	DCM	2,16-2,19
Butanol	2,54-2,58	DMSO	4,72-5,18
Isopropanol	2,11-2,14	Dioxano	1,96-1,99
(2,2,2)-Trifluoroetanol	2,05-2,13	NEt <sub>3</sub>	3,25-3,35
Pentafluoropropanol	2,15-2,22	THF	2,42-2,46
Heptafluorobutanol	2,50-2,56	Tolueno	3,21-3,24
Pentanol	2,90-2,95	<i>Diéteres alquílicos</i>	
Hexanol	3,71-4,12	Me <sub>2</sub> O	2,3
Octanol	8,83-9,28	Et <sub>2</sub> O	2,8
2-Etil-1-hexanol	8,74-8,87	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> O	3,6
Fenol	6,60-6,66	Bu <sub>2</sub> O	5,9
2-Metoxifenol (guayacol)	9,44-9,49	<sup>TF</sup> Et <sub>2</sub> O	2,8

Intermedios sintéticos, éteres de glicerol y oligómeros formados			
Glicidil metil éter	2,78-2,83	Butil glicidil éter	6,48-6,54
Etil glicidil éter	3,35-3,36	Glicidil pentil éter	8,15-8,22
Glicidil propil éter	4,49-4,52	Glicidil hexil éter	9,85-10,02
Glicidil isopropil éter	3,93-3,95	Glicidil octil éter	12,85-13,15
2-Etilhexil glicidil éter	12,60-12,66	Fenil glicidil éter	12,36-12,43
10Cl	3,90-4,00	01Cl	5,00-5,10
20Cl	5,05-5,20	02Cl	6,00-6,20
3i0Cl	6,41-6,85	03iCl	7,36-7,80
3F0Cl	4,52-5,01	03FCl	5,52-5,78
40Cl	9,8-10,2	04Cl	10,7-11,3
6 <sub>2</sub> 0Cl	14,0-14,2	06 <sub>2</sub> Cl	14,9-15,0
Ph0Cl	13,8-14,0	0PhCl	14,6-14,7
100	4,70-4,86	101	4,28-4,39
200	6,26-6,32	202	7,00-7,11
300	7,90-8,12	303	10-62-11,08
3i00	7,08-7,29	3i03i	9,16-9,29
3F00	5,60-5,61	3F03F	5,21-5,30
400	10,72-10,74	5F05F	5,34-5,42
500	11,65-11,76	7F07F	7,30-7,38
600	12,75-12,90	404	13,22-13,29
800	14,40-14,78	505	14,51-14,88
6 <sub>2</sub> 00	14,19-14,22	606	15,89-16,25
Ph00	14,17-14,31	808	18,78-19,29
G00	15,40-15,49	6 <sub>2</sub> 06 <sub>2</sub>	17,92-18,05
Me00	14,36-14,45	Ph0Ph	18,45-18,53
010	5,56-5,59	102	4,86-4,92
N00Cl	5,80-5,90	103	6,69-6,75
111	4,10-4,15	103i	5,78-5,82
112	5,20-5,26	103F	7,00-7,03
212	6,48-6,62	104	9,27-9,31
313	10,47-10,50	203i	7,28-7,34
3F13F	4,75-4,78	204	10,6-10,7
414	12,7-12,8	203F	5,95-6,00
3F3F3F	14,7-15,2	3F03i	6,19-6,22
$\alpha$ -Glicidilglicerol	12,10	403F	9,58-9,62
$\alpha,\alpha$ -Diglicerol (00o00)	12,22-12,30	403i	11,8-11,9
10o00	13,8	1(o01)1	13,1
20o00	14,2	2(o02)2	14,4
30o00	14,8	3(o03)3	15,9
3i0o00	14,5	3i(o03i)3i	15,3
3F0o00	13,8	3F(o03F)3F	15,2
40o00	15,5	5F(o05F)5F	15,7
50o00	16,1	7F(o07F)7F	16,8
60o00	16,6	4(o04)4	18,1
80o00	18,5	5(o05)5	20,8
6 <sub>2</sub> o000	17,8	6(o06)6	21,3
Ph0o0Ph	~20	8(o08)8	25,2
0(o0R)0	$t_R(R_{0o00})+0,2$	6 <sub>2</sub> (o06 <sub>2</sub> )6 <sub>2</sub>	20,6
$\alpha,\alpha,\alpha$ -Triglicerol (00o0o00)	18,14-18,17	Ph(o0Ph)Ph	24,3

§ Programa CG y tiempos de retención en la síntesis de los monoéteres 100/010 (medio ácido).

**Tabla 7.2** Programa DERGLICEROL\_010

CG HP 5890 Series II		Columna Zebtron ZB-WAX plus ( $T^a_{max} = 250\text{ °C}$ )		
			<b>Temperatura</b>	<b>Duración</b>
	<b>T<sup>a</sup> inicial</b>		80 °C	3,00 min
	<b>Rampa 1</b>		5 °C·min <sup>-1</sup>	6,00 min
	<b>Rampa 2</b>		20 °C·min <sup>-1</sup>	6,00 min
	<b>T<sup>a</sup> final</b>		230 °C	5,00 min
	Split-Splitless Inlet		<b>T<sup>a</sup> detector</b>	280 °C
	<b>Ratio</b>	30:1	<b>T<sup>a</sup> inyector</b>	280 °C

Compuesto	t <sub>r</sub> (min)	Productos	t <sub>r</sub> (min)
Glicidol	5,71/6,18	100	11,64-11,87
Diglyme	3,49/3,83	010	12,66-12,72
MeOH	2,05	Dímeros de glicerol	16,5-17,1

§ Programa CG y tiempos de retención en la síntesis de 101 y glicidil metil éter.

**Tabla 7.3** Programa DERGLICEROL\_101

CG HP 5890 Series II		Columna capilar INNOWAX ( $T^a_{max} = 260\text{ °C}$ )		
			<b>Temperatura</b>	<b>Duración</b>
	<b>T<sup>a</sup> inicial</b>		80 °C	3,00 min
	<b>Rampa 1</b>		10 °C·min <sup>-1</sup>	12,00 min
	<b>T<sup>a</sup> final</b>		200 °C	1,00 min
	Split-Splitless Inlet		<b>T<sup>a</sup> detector</b>	250 °C
	<b>Ratio</b>	30:1	<b>T<sup>a</sup> inyector</b>	280 °C

Compuesto	t <sub>r</sub> (min)	Productos	t <sub>r</sub> (min)
Epiclorhidrina	2,63-2,87	100	11,38
n-Decano	1,490	101	5,73-5,96
1-Metilnaftaleno	11,97-12,18	Glicidil metil éter	1,97-2,12

§ Programa CG y tiempos de retención en la síntesis del monoéter 3F00.

**Tabla 7.4** Programa DERGLICEROL\_3F00

CG HP 7890 Series II		Columna capilar ZB-5HT INFERNO		
			<b>Temperatura</b>	<b>Duración</b>
	<b>T<sup>a</sup> inicial</b>		50 °C	3,00 min
	<b>Rampa 1</b>		2 °C·min <sup>-1</sup>	25,00 min
	<b>Rampa 2</b>		30 °C·min <sup>-1</sup>	4,33 min
	<b>T<sup>a</sup> final</b>		230 °C	2,66 min
	Split-Splitless Inlet		<b>T<sup>a</sup> detector</b>	280 °C
	<b>Ratio</b>	30:1	<b>T<sup>a</sup> inyector</b>	280 °C

Compuesto	t <sub>r</sub> (min)	Compuesto	t <sub>r</sub> (min)
Glicidol	4,14-4,18	3F00	13,42-14,06
2,2,2-Trifluoroetanol	2,20-2,30	Diglyme	12,77-12,83

### 7.1.3.- Calibración y cuantificación en la síntesis de los monoésteres

La cuantificación en la síntesis de los monoésteres de glicerol se ha realizado a través de su calibración en Cromatografía de Gases, empleando relaciones de masas con respecto a un P.I.

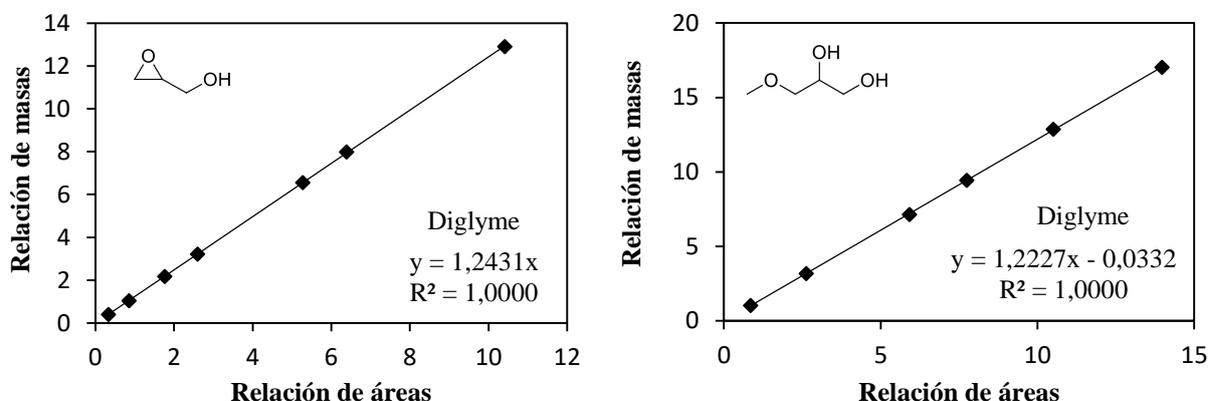


Figura 7.1. Ejemplos de rectas de calibrado del sustrato glicidol y del producto 100.

$$\frac{\text{masa glicidol}}{\text{masa P.I.}} = k_{GLI} \cdot \frac{\text{Área glicidol}}{\text{Área P.I.}} \quad \text{Ecuación 7.1}$$

$$\frac{\text{masa producto R00}}{\text{masa P.I.}} = k \cdot \frac{\text{Área producto R00}}{\text{Área P.I.}} + b \quad \text{Ecuación 7.2}$$

Todas las constantes  $k$  y  $b$  de las ecuaciones de calibración 7.1 y 7.2 vienen recogidas en la Tabla 7.5, junto con el coeficiente de regresión lineal y el número de puntos de la recta.

Tabla 7.5. Parámetros de las ecuaciones de calibrado en la síntesis de los monoésteres de glicerol.

Compuesto	P.I.	$k$	$b$	$r^2$	Nº de puntos
Glicidol	n-decano	3,4858	0	0,9948	9
Glicidol	Diglyme	1,2431	0	1,0000	7
Glicidol	Anisol	2,2849	0	0,9995	6
Glicidol	HP 5890 II	1,1805	0	0,9995	7
100	n-decano	3,2651	0,2719	0,9996	6
100	Diglyme	1,2227	-0,0332	1,0000	6
100, 010	HP 5890 II	1,1063	0,1744	0,9996	6
200	n-decano	2,6477	0,4577	0,9974	6
200	Diglyme	0,9508	0,0671	0,9999	6
300	Diglyme	0,8536	0,0284	0,9996	6
3i00	n-decano	2,4516	0,3234	0,9977	6
3i00	Diglyme	0,9459	0,1098	0,9997	6
3F00	n-decano	4,9866	0,3291	0,9982	6
3F00	Diglyme	1,4332	0,1460	0,9995	6
400	n-decano	2,1919	0,1067	0,9997	6
400	Diglyme	0,7154	0,0686	0,9995	6
6 <sub>2</sub> 00	Diglyme	0,5906	0,3153	0,9998	6
Ph00	Anisol	1,2941	-0,1547	0,9988	6
G00	Anisol	1,3267	0,1804	0,9993	6
G'00	Anisol	1,2927	0,4955	0,9997	6

A continuación se presentan las ecuaciones utilizadas para la determinación de las conversiones, rendimientos y selectividades en la síntesis de los monoésteres de glicerol (**R00**).

$$\text{Conversión (\%)} = \left(1 - k_{GLI} \cdot \frac{\text{Área glicidol} \cdot \text{mg P.I.}}{\text{Área P.I.} \cdot \text{mg glicidol}}\right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.3}$$

$$\text{Rendimiento (\%)} = \left(\frac{\text{mg P.I.} \cdot \left(k \cdot \frac{\text{Área producto R00}}{\text{Área P.I.}} + b\right)}{\text{mmol glicidol} \cdot \text{Mm producto R00}}\right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.4}$$

$$\text{Selectividad } \frac{100}{010} (\%) = \left(\frac{\text{rendimiento } 100}{\text{rendimiento } 010}\right) : 1 \quad \text{Ecuación 7.5}$$

$$\text{Ratios R00/0R0} = \left(\frac{100 \cdot \text{rendimiento R00}}{\text{rendimiento (R00+ 0R0)}}\right) : \left(\frac{100 \cdot \text{rendimiento 0R0}}{\text{rendimiento (R00+ 0R0)}}\right) \quad \text{Ecuación 7.6}$$

Numerosos resultados de CG a tiempo final de reacción fueron comprobados por <sup>1</sup>H RMN, utilizando 1-metilnaftaleno o mesitileno como P.E., tomando como referencia la señal a 3,55 ppm. Además, las cantidades de dímeros formados fueron cotejadas mediante <sup>1</sup>H RMN en agua deuterada. Finalmente, la mezcla de los dímeros **11**, **23** y **27** obtenida en la síntesis de **200** se derivatizó previamente a su cuantificación (Ecuación 7.7), utilizando el siguiente procedimiento:

**Procedimiento de derivatización:** 4,35 mmol del dímero correspondiente (12 mmol OH) se mezclan con 4 mL de piridina seca, 3,2 mL de anhídrido acético y 4-dimetilaminopiridina como catalizador, y se calienta a 90 °C durante 2 h. Se extrae con AcOEt, se lava con HCl dil. y se diluye en MeOH. La formación de las especies acetiladas se sigue por CG y se comprueba por CG-MS.

$$\frac{\text{masa dímer. acetilados}}{\text{masa diglyme}} = 4,5159 \cdot \frac{\text{Área dímer. acetilados}}{\text{Área diglyme}} + 2,3681 \quad (r^2 = 0,9905) \quad \text{Ecuación 7.7}$$

#### 7.1.4.- Calibración y cuantificación en la síntesis de los diéteres simétricos (R0R)

La cuantificación en la síntesis de los diéteres simétricos se ha realizado a través de su calibración en Cromatografía de Gases, empleando relaciones de masas con respecto a un P.I.

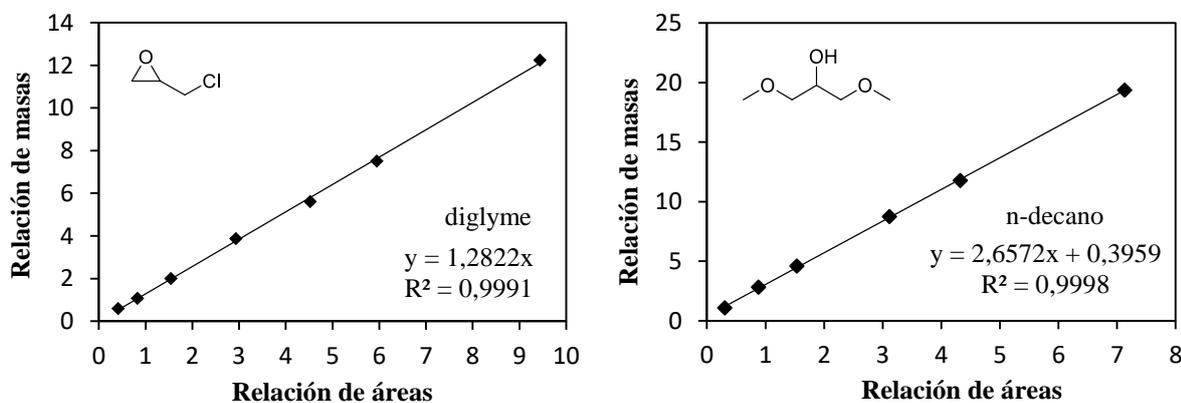


Figura 7.2. Rectas de calibrado del sustrato epiclorhidrina y del producto 1,3-dimetoxi-2-propanol.

$$\frac{\text{masa epiclorhidrina}}{\text{masa P.I.}} = k_{\text{ECH}} \cdot \frac{\text{Área epiclorhidrina}}{\text{Área P.I.}} \quad \text{Ecuación 7.8}$$

$$\frac{\text{masa producto ROR}}{\text{masa P.I.}} = k \cdot \frac{\text{Área producto ROR}}{\text{Área P.I.}} + b \quad \text{Ecuación 7.9}$$

Todas las constantes  $k$  y  $b$  de las ecuaciones de calibración 7.8 y 7.9 vienen recogidas en la Tabla 7.6, junto con el coeficiente de regresión lineal y el número de puntos de la recta.

**Tabla 7.6. Parámetros de las ecuaciones de calibrado en la síntesis de los diéteres simétricos.**

Compuesto	P.I.	$k$	$b$	$r^2$	Nº de puntos
<b>Epiclorhidrina</b>	Diglyme	1,2822	0	0,9991	7
<b>Epiclorhidrina</b>	n-decano	3,0097	0	0,9992	7
<b>Epiclorhidrina</b>	<sup>1</sup> -MeNaftaleno	3,8907	0	0,9994	6
<b>Epiclorhidrina</b>	Anisol	2,4992	0	0,9996	6
<b>Epiclorhidrina</b>	HP 5890 II	3,1919	0	0,9978	6
<b>101</b>	n-decano	2,6572	0,3959	0,9998	6
<b>101</b>	HP 5890 II	3,2998	-0,2139	0,9957	5
<b>202</b>	n-decano	2,0050	0,4180	0,9998	6
<b>202</b>	Diglyme	0,9193	-0,1987	0,9994	6
<b>303</b>	Diglyme	0,8085	0,0345	0,9995	6
<b>3i03i</b>	n-decano	1,6035	0,1150	0,9987	6
<b>3i03i</b>	Diglyme	0,7256	-0,0826	0,9993	6
<b>3F03F</b>	n-decano	4,3872	0,2944	0,9996	6
<b>3F03F</b>	Diglyme	1,9539	-0,3235	0,9991	7
<b>404</b>	n-decano	1,5021	0,0502	0,9999	6
<b>404</b>	<sup>1</sup> -MeNaftaleno	1,9503	0,0472	0,9999	6
<b>404</b>	Diglyme	0,6874	0,0654	0,9992	6
<b>6:06<sub>2</sub></b>	n-decano	1,3806	0,3825	0,9978	6
<b>6:06<sub>2</sub></b>	Diglyme	0,5339	0,0144	0,9982	6
<b>Ph0Ph</b>	Anisol	1,0885	-0,1738	0,9992	6

A continuación se presentan las ecuaciones utilizadas para la determinación de las conversiones y rendimientos en la síntesis de los diéteres simétricos de glicerol (**ROR**).

$$\text{Conversión (\%)} = \left( 1 - k_{\text{ECH}} \cdot \frac{\text{Área epiclorhidrina} \cdot \text{mg P.I.}}{\text{Área P.I.} \cdot \text{mg epiclorhidrina}} \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.10}$$

$$\text{Rendimiento (\%)} = \left( \frac{\text{mg P.I.} \cdot \left( k \cdot \frac{\text{Área producto}}{\text{Área P.I.}} + b \right)}{\text{mmol epiclorhidrina} \cdot \text{Mm producto}} \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.11}$$

### 7.1.5.- Calibración y cuantificación en la síntesis de los diéteres no simétricos (ROR')

Se presentan en el presente apartado las expresiones de las rectas de calibrado utilizadas para la cuantificación de los resultados mediante CG en la síntesis de los diéteres no simétricos.

$$\frac{\text{masa epiclorhidrina}}{\text{masa P.I.}} = k_{\text{ECH}} \cdot \frac{\text{Área epiclorhidrina}}{\text{Área P.I.}} \quad \text{Ecuación 7.12}$$

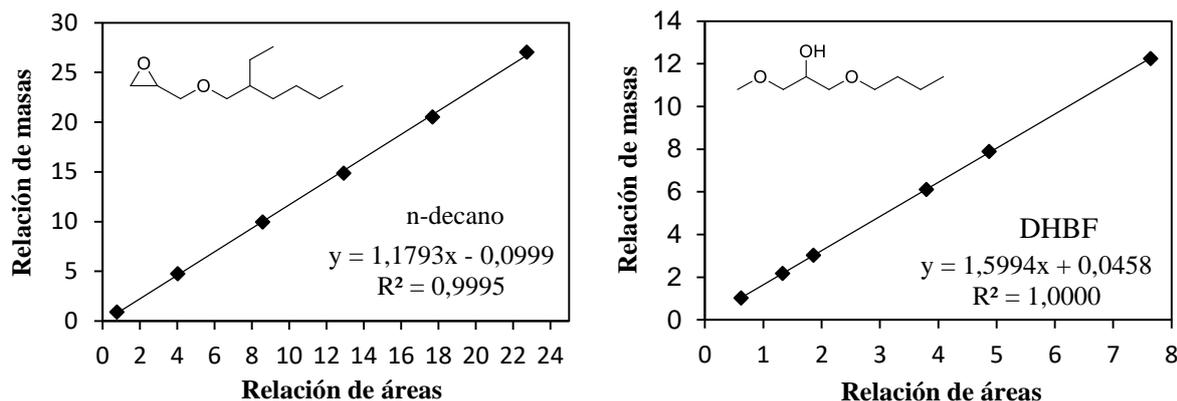


Figura 7.3. Rectas de calibrado de 2-etilhexil glicidil éter y 1-butoxi-3-metoxi-2-propanol (104).

$$\frac{\text{masa éter de glicidol}}{\text{masa P.I.}} = k_{\text{éter de glicidol}} \cdot \frac{\text{Área éter de glicidol}}{\text{Área P.I.}} + b \quad \text{Ecuación 7.13}$$

$$\frac{\text{masa ROCl}}{\text{masa P.I.}} = k_{\text{ROCl}} \cdot \frac{\text{Área ROCl}}{\text{Área P.I.}} + b \quad \text{Ecuación 7.14}$$

$$\frac{\text{masa producto ROR}'}{\text{masa P.I.}} = k \cdot \frac{\text{Área producto ROR}'}{\text{Área P.I.}} + b \quad \text{Ecuación 7.15}$$

Todos los parámetros de las Ecuaciones 7.12-7.15 vienen recogidos en la Tabla 7.7.

Tabla 7.7. Parámetros de las ecuaciones de calibrado en la síntesis de los diéters no simétricos.

Compuesto	P.I.	<i>k</i>	<i>b</i>	<i>r</i> <sup>2</sup>	Nº de puntos
Epíclorhidrina	Diglyme	1,2822	0	0,9991	7
Epíclorhidrina	n-decano	3,0097	0	0,9992	7
Epíclorhidrina	<sup>1</sup> -MeNaftaleno	3,1919	0	0,9978	6
Epíclorhidrina	Anisol	2,4992	0	0,9996	6
Epíclorhidrina	DHBF	2,6674	0	0,9999	6
Glicidil metil éter	<sup>1</sup> -MeNaftaleno	2,4710	0,1443	0,9976	5
Etil glicidil éter	n-decano	2,0556	0,0847	0,9995	6
Etil glicidil éter	Diglyme	0,9808	-0,1575	0,9996	5
Glicidil isopropil éter	n-decano	1,8215	-0,1037	0,9988	6
Glicidil isopropil éter	Diglyme	0,8055	-0,1566	0,9989	6
Glicidil trifluoroetil éter	Diglyme	1,9119	-0,5838	0,9980	6
Butil glicidil éter	n-decano	1,9872	0,3679	0,9978	6
Butil glicidil éter	<sup>1</sup> -MeNaftaleno	1,9835	0,1386	0,9989	6
Butil glicidil éter	Diglyme	0,6472	-0,0997	0,9992	6
2-Etilhexil glicidil éter	n-decano	1,1755	0,0253	1,0000	6
2-Etilhexil glicidil éter	Diglyme	0,4699	-0,0423	0,9997	6
Fenil glicidil éter	Anisol	1,0641	-0,0636	0,9999	6
10Cl	DHBF	3,1506	0,0530	0,9994	6
20Cl	DHBF	2,4550	0,0953	0,9997	6
3i0Cl	DHBF	2,1057	0,0448	0,9998	6
3F0Cl	DHBF	5,2065	0,0199	0,9999	6
40Cl	DHBF	1,7348	0,1391	0,9993	6
Ph0Cl	DHBF	2,2578	0,0884	0,9992	5
102	DHBF	1,6829	0,0326	0,9997	6
104	DHBF	1,5994	0,0458	1,0000	6
103i	n-decano	2,4710	0,1443	0,9976	5
103F	n-decano	4,1512	0,0367	0,9993	5

A continuación se presentan las ecuaciones utilizadas para la determinación de las conversiones y rendimientos en la síntesis de los diéteres no simétricos de glicerol (**R0R'**).

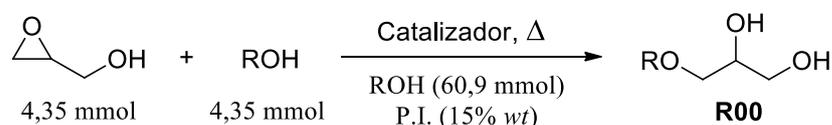
$$\text{Conversión (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{mg P.I.} \cdot \left( k \frac{\text{Área sustrato} \cdot \text{Área sustrato}}{\text{Área P.I.}} + b \right)}{\text{mg sustrato}} \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.16}$$

$$\text{Rendimiento (\%)} = \left( \frac{\text{mg P.I.} \cdot \left( k \frac{\text{Área producto}}{\text{Área P.I.}} + b \right)}{\text{mmol sustrato} \cdot \text{Mm producto}} \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.17}$$

### 7.1.6.- Caracterización espectroscópica de los disolventes derivados de glicerol

Todos los disolventes sintetizados han sido caracterizados espectroscópicamente mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Espectrometría de Masas, tanto acoplada a CG (CG-MS) como de alta resolución (HRMS), así como mediante Espectroscopía de Infrarrojos (FT-IR). Los espectros ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz) de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$ /APT,  $^{19}\text{F}$  RMN y bidimensionales (HSQC, COSY) han sido registrados en un espectrómetro Bruker Avance 400 con sonda inversa operada a 25 °C, utilizando TMS como estándar interno y DMSO- $d_6$  como disolvente deuterado. Los espectros HRMS han sido obtenidos en un espectrómetro Bruker MicroTof-Q con ionización mediante electrospray ( $\text{ESI}^+$ ), empleando metanol como disolvente. Los análisis CG-MS han sido realizados en un cromatógrafo HP 6890 Series II con una columna capilar ZB-5HT INFERNO (Programa: 70 °C·min $^{-1}$  durante 1 min, 20 °C·min $^{-1}$  hasta 250 °C), acoplado a un espectrómetro de masas Agilent 5973 inert con ionización por impacto electrónico (EI). Finalmente, los espectros IR se han llevado a cabo en un espectrómetro FT-IR modelo Nicolet 5700 utilizando un accesorio de detección superficial Smiths tipo D Smart Dura Sample. La descripción y los espectros de todos los disolventes derivados de glicerol se presentan en la sección 7.5 (fichas de los disolventes).

### 7.1.7.- Procedimiento general para la síntesis de los monoéteres R00 en medio básico

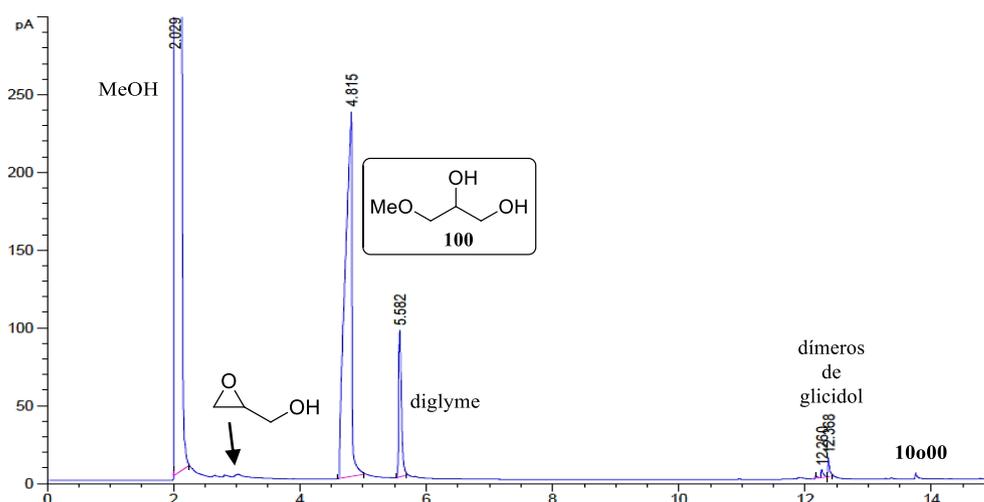


En un matraz de 25 mL de dos bocas se pesa el patrón interno (15% en peso con respecto a glicidol). A continuación, se añade el volumen apropiado del alcohol seco correspondiente en proporción 15 mol·mol $_{\text{GII}}^{-1}$  (65,25 mmol, véase Tabla 7.8), junto con el catalizador de la reacción (10%, 20% o 30% mol con respecto a glicidol), del que se prescindirá para los blancos de reacción. Se equipa el matraz con agitador magnético, refrigerante y borboteador, desplazando el aire del sistema con argón. Tras homogeneizar la mezcla se introduce el reactivo limitante, 0,30 mL de glicidol (4,35 mmol, 96%) en 15 min mediante una bomba de adición *kd Scientific* (1,2 mL·h $^{-1}$ ).

**Tabla 7.8. Volúmenes de reactivos utilizados de forma general en los estudios catalíticos.**

	Gli	MeOH	EtOH	BuOH	<sup>i</sup> PrOH	TFE	<sup>2Et</sup> HxOH	PhOH	GOH
<b>M<sub>m</sub> (g·mol<sup>-1</sup>)</b>	74,08	32,04	46,07	74,12	60,09	100,04	130,23	94,11	124,14
<b>ρ (g·cm<sup>-3</sup>)</b>	1,117	0,792	0,789	0,810	0,786	1,373	0,833	-	1,129
<b>Vol ROH (mL)</b>	0,30	2,65	3,81	6,00	5,00	4,75	10,2	6,14 g	7,18

Las reacciones se llevan hasta conversión total a una temperatura de 65, 45 o 25 °C en un baño de aceite de silicona con una agitación de 1000 rpm. El estudio cinético requiere tomas de muestra cada 15 minutos durante la primera hora, cada 30 minutos hasta las dos horas y después cada hora, neutralizando en su caso y microfiltrando las muestras diluidas en metanol previamente a la determinación de los resultados por CG. Terminada la reacción, se neutraliza con HCl 0,3 M y se filtran las sales en el caso de los catalizadores homogéneos, o se filtra el catalizador y se lava con metanol en el caso de los catalizadores heterogéneos. A continuación se elimina el disolvente por rotavaporación a presión reducida. La purificación a esta escala se lleva a cabo por cromatografía en columna de sílice, utilizando gradientes de elución de hexano/acetato de etilo.


**Figura 7.4. Ejemplo de cromatograma de la reacción de síntesis de 100 catalizada por KOH (2 h).**

Todos los catalizadores básicos, tanto homogéneos como heterogéneos, empleados en la síntesis de los monoéteres de glicerol **R00** se recogen en la Tabla 7.9 junto con su pureza o la funcionalización de sitios activos, la carga catalítica utilizada y las condiciones para llevar a cabo su activación previamente a su empleo y, en su caso, reutilización.

En el caso de la IRA-400 el catalizador puede ser regenerado para recuperar su actividad catalítica. Para ello se mezcla la resina con agitación con  $\sim 20 \text{ mL} \cdot \text{g}_{\text{resina}}^{-1}$  de NaOH al 4%, lavando a continuación con  $\sim 100 \text{ mL} \cdot \text{g}_{\text{resina}}^{-1}$  de agua desionizada y con  $\sim 10 \text{ mL} \cdot \text{g}_{\text{resina}}^{-1}$  de metanol.

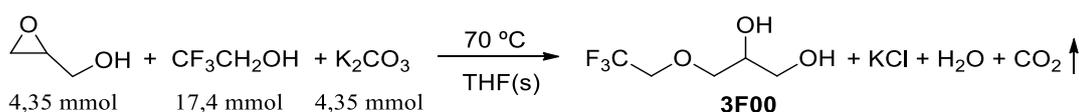
Tabla 7.9. Características de los catalizadores básicos homogéneos y heterogéneos utilizados.

Catalizador	Pureza/funcionalización	Cantidad de catalizador	Activación (T <sup>a</sup> y t)
KOH	56,11 g·mol <sup>-1</sup> ; 78-82% <sup>a</sup>	20% mol	60-63 mg
NaOH	40,00 g·mol <sup>-1</sup> ; 95-97% <sup>a</sup>	20% mol	36-37 mg
LiOH	23,95 g·mol <sup>-1</sup> ; 98-99% <sup>a</sup>	20% mol	21-22 mg
Sr(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O	265,76 g·mol <sup>-1</sup> ; 92-99% <sup>a</sup>	20% mol	234-250 mg
NEt <sub>3</sub>	101,19 g·mol <sup>-1</sup> ; 99%	20% mol	121 μL
TBD	129,20 g·mol <sup>-1</sup> ; 98%	20% mol	123,6 mg
TBD/Si	0,94 mmol·g <sup>-1</sup>	20% mol	925,5 mg
TBD/PS	3,00 mmol·g <sup>-1</sup>	20% mol	290,0 mg
IRA-400	3,80 mmol·g <sup>-1</sup>	20% mol	229,0 mg
HT Mg/Al	0,33 mmol·g <sup>-1</sup>	4% mol	527,3 mg
MgO	40,31 g·mol <sup>-1</sup> ; 99%	20% mol	35,4 mg

<sup>a</sup> La pureza de los hidróxidos se determinó por triplicado mediante titulación con ftalato ácido de potasio.

<sup>b</sup> El programa de calcinación para la activación de los óxidos mixtos consiste en un calentamiento isotérmico a 450 °C durante 10 h bajo una corriente de aire sintético con un flujo de 80 mL·min<sup>-1</sup>.

### 7.1.8.- Procedimiento particular para la síntesis del monoéter 3F00



En un matraz de dos bocas equipado con núcleo magnético, refrigerante y borboteador, se mezclan 609 mg (4,35 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seco, 1,26 mL (17,4 mmol) de TFE y 2 mL de THF seco. El K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> fue secado a 120 °C previamente a su uso. La mezcla se calienta a 70 °C y entonces se añaden con adición lenta 0,30 mL de glicidol. Terminada la reacción se enfría, se neutraliza el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtra y se añaden 6 mL de agua. El producto se extrae con DCM (3 × 3 mL), se lava la fase orgánica con NaCl (sat.), se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se eliminan los disolventes a presión reducida, y finalmente, se purifica por cromatografía en columna (eluyente hexano-AcOEt 25:75).

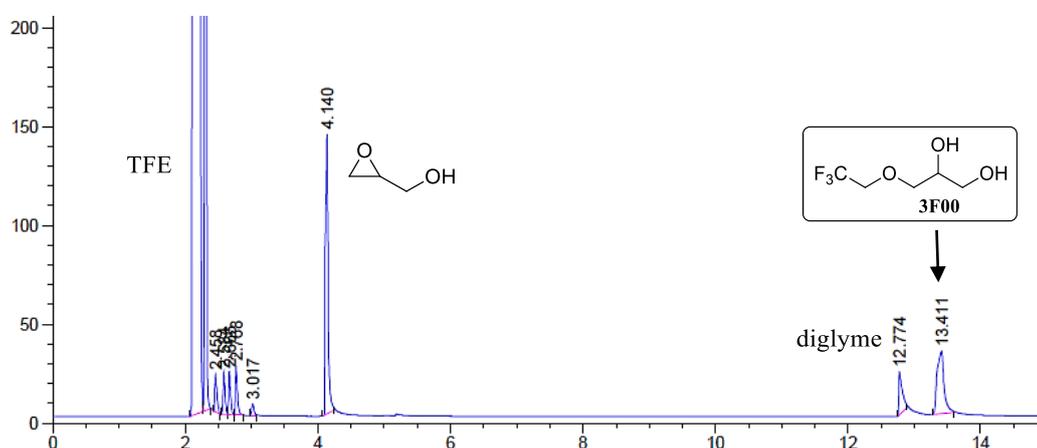
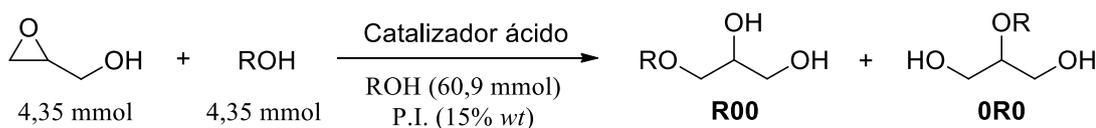


Figura 7.5. Ejemplo de cromatograma de la reacción de síntesis de 3F00 catalizada por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

### 7.1.9.- Procedimiento general para la síntesis de los monoéteres en medio ácido



El catalizador activado (1-10% mol con respecto a glicidol), el patrón interno (15% *wt* con respecto a glicidol) y el volumen apropiado de alcohol (15 mol·mol<sub>Gli</sub><sup>-1</sup>) se introducen en un matraz de 25 mL dotado con núcleo magnético, refrigerante, borboteador y atmósfera de argón. La mezcla se lleva a la temperatura deseada (0, 25, 65 °C), bajo una agitación de 1000 rpm. Para temperaturas inferiores a 25 °C fue necesario el uso de un *crio-cooler*. Entonces se añaden 0,30 mL de glicidol (4,35 mmol, 96%) gota a gota en 15 min mediante bomba de adición (1,2 mL·h<sup>-1</sup>). La reacción se monitoriza siguiendo el orden de tomas de muestra descrito en el protocolo 7.1.7, filtrando y diluyendo con metanol antes de su análisis CG. Terminada la reacción, en el caso de los catalizadores homogéneos éstos se neutralizan con una disolución 0,5 M de NaOH, mientras que en el caso de los heterogéneos, éstos se filtran y se lavan con metanol, eliminando el disolvente a presión reducida. La purificación a pequeña escala se lleva a cabo por cromatografía en columna.

Los catalizadores ácidos utilizados en esta Tesis se recogen en la Tabla 7.10 junto con su funcionalización y la carga catalítica empleada. Previamente a su uso o reutilización, los catalizadores heterogéneos son activados por secado a vacío o calcinación (Tabla 7.10).

Todos los catalizadores ácidos de Brønsted empleados son comerciales, salvo el Carbón Hidrotermal Sulfonado. Éste fue preparado por carbonización de una disolución acuosa de glucosa en un autoclave a 195 °C y posterior sulfonación con 20 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%) por gramo de carbón, calentando 15 h a 150 °C, lavando con 3 L de agua a 90 °C y después con 200 mL de acetona.

Todos los ácidos heterogéneos de Lewis fueron preparados previamente a su utilización. La funcionalización de estos catalizadores fue determinada mediante análisis elemental por cuantificación del metal presente en el sólido intercambiado menos el presente en el soporte, usando la espectrometría de emisión atómica ICP-OES, previa digestión ácida de la muestra.

Las **arcillas intercambiadas** se preparan añadiendo 20 g de Montmorillonita K10-H<sup>+</sup> a 250 mL de una disolución 1 M de, respectivamente, Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O o ZnCl<sub>2</sub>. Tras un tiempo de agitación de 24 h (48 h para Zn), se lava con agua desionizada hasta que no se aprecia presencia de nitrato o cloruro en las aguas de lavado (en el caso de los cloruros se puede realizar una prueba analítica con AgNO<sub>3</sub>). A continuación, el sólido obtenido se seca a 120 °C. Finalmente, el catalizador se molutra en un mortero y se activa por secado a 120 °C o calcinación a 550 °C.

Las **resinas intercambiadas** se preparan secando 1 gramo del soporte Nafion® NR50 durante 24 h en un desecador a 120 °C, lavándolo con 10 mL de metanol seco, filtrándolo y agitándolo durante un tiempo de 6 h con 10 mL de una disolución metanólica 0,1 M de Al(OTf)<sub>3</sub>, Fe(OTf)<sub>3</sub> o Zn(OTf)<sub>2</sub>, respectivamente. A continuación se filtra y se lava el polímero hasta que el agua de lavado presenta un pH neutro. El sólido se seca en una trompa de vacío y se mantiene en un desecador a vacío a 25 °C hasta su empleo (activación durante al menos 24 h).

Para la preparación de las **sílices modificadas** se toma la cantidad deseada de silicagel Merck 60 y se activa a 140 °C en horno durante 24 h. En un matraz seco se introducen 3 g de sílice activada y 30 mL de tolueno seco. A continuación se hace atmósfera inerte y se introduce AlEt<sub>2</sub>Cl o TiCl<sub>4</sub> (2,5 mmol por gramo de sílice). Se mantiene a reflujo con agitación durante 48 h, se enfría, se filtra, se lava con tolueno seco y finalmente se seca a 120 °C o se calcina a 450 °C.

**Tabla 7.10. Características de los catalizadores ácidos homogéneos y heterogéneos utilizados.**

Catalizador	Funcionalización	Cantidad de catalizador	Activación (T <sup>a</sup> y t)
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	98,08 g·mol <sup>-1</sup> ; 98%	10% mol	24 μL -
HSO <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	150,08 g·mol <sup>-1</sup> ; 99%	10% mol	74 μL -
Dowex® 50WX2	4,50 mmol·g <sup>-1</sup>	10% mol	96,7 mg 80 °C, vacío 2-3 sem
Amberlita® A-15	4,60 mmol·g <sup>-1</sup>	10% mol	94,6 mg 50 °C, vacío 1 d
Deloxan® ASP I/9	0,91 mmol·g <sup>-1</sup>	10% mol	478,0 mg 50 °C, vacío 2 d
Nafion® NR50	0,80 mmol·g <sup>-1</sup>	10% mol	543,8 mg 80 °C, vacío 2 d
Aquivion® PW79S	1,27 mmol·g <sup>-1</sup>	10% mol	342,5 mg 80 °C, vacío 2 d
CHS	0,54 <sub>1</sub> mmol·g <sup>-1</sup>	10% mol	804,1 mg 120 °C 12 h
Dowex® CCR-2	4,00 mmol·g <sup>-1</sup>	10% mol	108,7 mg 80 °C, vacío 2 d
Mont. K10-H <sup>+</sup>	0,59 mmol·g <sup>-1</sup>	10% mol	737,3 mg 120 °C 12 h
Zeolita β	0,12 <sub>6</sub> mmol·g <sup>-1</sup>	10% mol	3,452 g 550 °C <sup>a</sup> 26 h
Zeolita ZSM-5	1,09 <sub>5</sub> mmol·g <sup>-1</sup>	10% mol	397,3 mg 550 °C <sup>a</sup> 26 h
K10-Al <sup>III</sup>	0,18 mmol <sub>Al</sub> ·g <sup>-1</sup>	5% mol	1,208 g 120/550 °C <sup>a</sup> 26 h
K10-Fe <sup>III</sup>	0,20 mmol <sub>Fe</sub> ·g <sup>-1</sup>	5% mol	1,088 g 120/550 °C <sup>a</sup> 26 h
K10-Zn <sup>II</sup>	0,28 mmol <sub>Zn</sub> ·g <sup>-1</sup>	5% mol	776,8 mg 120/550 °C <sup>a</sup> 26 h
Nafion-Al <sup>III</sup>	0,25 mmol <sub>Al</sub> ·g <sup>-1</sup>	1% mol	174,0 mg 25 °C, vacío 24 h
Nafion-Fe <sup>III</sup>	0,27 <sub>8</sub> mmol <sub>Fe</sub> ·g <sup>-1</sup>	1% mol	156,5 mg 25 °C, vacío 24 h
Nafion-Zn <sup>II</sup>	0,37 <sub>2</sub> mmol <sub>Zn</sub> ·g <sup>-1</sup>	1% mol	116,9 mg 25 °C, vacío 24 h
Sílice-Al <sup>III</sup>	1,74 mmol <sub>Al</sub> ·g <sup>-1</sup>	10% mol	250,0 mg 120/450 °C <sup>a</sup> 17 h
Sílice-Ti <sup>IV</sup>	1,74 mmol <sub>Ti</sub> ·g <sup>-1</sup>	10% mol	250,0 mg 120 °C 12 h

<sup>a</sup> El programa de calcinación de los catalizadores ácidos heterogéneos consiste en un gradiente de +10 °C/min hasta 120 °C, un segundo gradiente de +1 °C/min hasta 450 o 550 °C, una isoterma de 10 h y un enfriamiento de -1 °C/min hasta 40 °C (bajo una corriente de aire sintético de 30 mL/min).

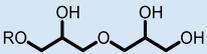
### 7.1.10.- Escalado de la síntesis de los monoésteres de glicerol (R00)

En un reactor termostatzado de 2 L equipado con una pala de teflón de agitación mecánica y una camisa externa de líquido refrigerante, se introduce el volumen apropiado de alcohol seco (7,5:1 mol con respecto a glicidol) junto con el catalizador (20% mol con respecto a glicidol), KOH, NaOH, LiOH o IRA-400. Se sustituye el aire por atmósfera de argón y la mezcla se agita a una temperatura de 65 °C hasta la total disolución del catalizador homogéneo. Entonces 1-4 mol de glicidol son adicionados gota a gota gracias a un embudo de adición. Una vez concluida la reacción se enfría el contenido del reactor hasta 20 °C, se neutraliza el catalizador homogéneo con HCl diluido y se filtran las sales formadas en una placa filtrante grande. En el caso de la IRA-400 simplemente se filtra y se lava el sólido. Se lava con 2 volúmenes de alcohol y se recupera el disolvente a presión reducida. Finalmente, la purificación se realiza mediante destilación a vacío, comenzando por una destilación fraccionada utilizando una columna Vigreux para la eliminación del agua y el disolvente. A continuación, se obtiene el producto deseado por destilación simple (110 a 220 °C con un vacío máximo de  $2 \cdot 10^{-2}$  mbar gracias a una bomba Edward's RV3-25 kg). El rendimiento aislado de producto tras la destilación depende del punto de ebullición del mismo, oscilando entre el 80% del **100** y el 17% del **3i00** (Tabla 2.19), con una pureza CG del 99%.

### 7.1.11.- Caracterización de los oligómeros formados en la síntesis de los monoésteres

El oligómero mayoritario, **R0o00** (**11**), un dímero alquilado de estructura lineal, fue caracterizado mediante HRMS para todos los alcoholes estudiados (véase Tabla 7.11). El oligómero **0(o0R)0** (**14**), es decir, el dímero alquilado de estructura ramificada, fue identificado en  $^1\text{H}$  RMN, pero no pudo ser aislado debido a que se forma en cantidad mínima.

**Tabla 7.11. Caracterización HRMS del dímero mayoritario R0o00 en la síntesis de los R00.**

	<b>10o00</b>	<b>20o00</b>	<b>30o00</b>	<b>40o00</b>	<b>50o00</b>	<b>60o00</b>
<b>t<sub>r</sub> (CG)</b>	13,8 min	14,2 min	14,8 min	15,5 min	16,1 min	16,6 min
<b>m/z [M+Na<sup>+</sup>] exptal.</b>	203,0889	217,1043	231,1207	245,1355	259,1486	273,1668
<b>m/z [M+Na<sup>+</sup>] calc.</b>	203,0890	217,1046	231,1203	245,1359	259,1516	273,1672
	<b>3F0o00</b>	<b>3i0o00</b>	<b>6<sub>2</sub>0o00</b>	<b>80o00</b>	<b>Ph0o0Ph</b>	<b>G0o0G</b>
<b>t<sub>r</sub> (CG)</b>	13,8 min	14,5 min	17,8 min	18,5 min	~20 min	~22 min
<b>m/z [M+Na<sup>+</sup>] exptal.</b>	271,0729	231,1195	301,1975	301,1961	341,1362	401,1580
<b>m/z [M+Na<sup>+</sup>] calc.</b>	271,0764	231,1203	301,1985	301,1985	341,1359	401,1571

Entre los oligómeros anteriores, el dímero **20o00** fue aislado por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente THF + NEt<sub>3</sub> (1%), previamente a su caracterización.

CCOC(CO)COC(O)CO
**3-(3-etoxi-2-hidroxiopoxi)-1,2-propanodiol [20o00]:** Líquido amarillento.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,72-4,75 (m, 1H, OH<sub>5</sub>), 4,60 (d<sub>a</sub>, 1H, OH<sub>2</sub>), 4,46 (t<sub>a</sub>, 1H, OH<sub>1</sub>), 3,69 (sx, 1H, J = 5,2 Hz, H<sub>5</sub>), 3,50-3,57 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3,42 (c, 2H, J = 7,0 Hz, H<sub>7</sub>), 3,24-3,40 (m, 8H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>), 1,10 (t, 3H, J = 7,0 Hz, H<sub>8</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 72,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 71,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,4 (CH, C<sub>2</sub>), 68,5 (CH, C<sub>5</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 63,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 15,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>).

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** m/z (calc.) = 217,1046, m/z (exptl.) = 217,1043 (M+Na<sup>+</sup>).

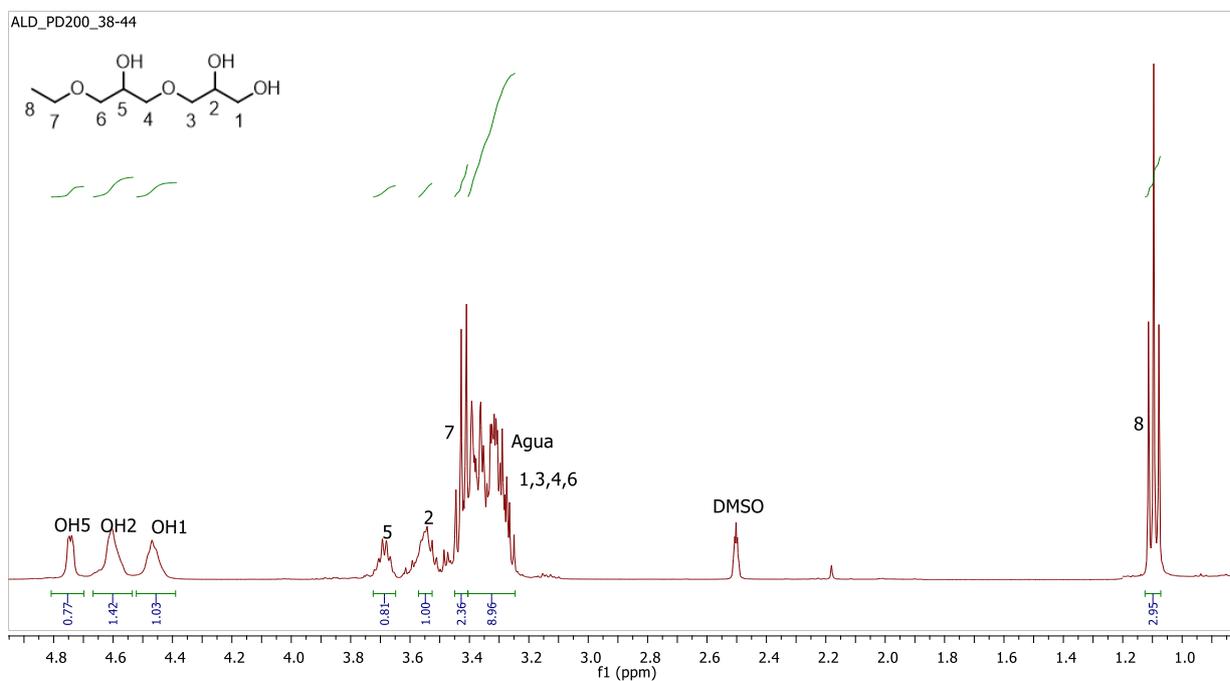


Figura 7.6. Espectro <sup>1</sup>H RMN de 3-(3-etoxi-2-hidroxiopoxi)-1,2-propanodiol [20o00].

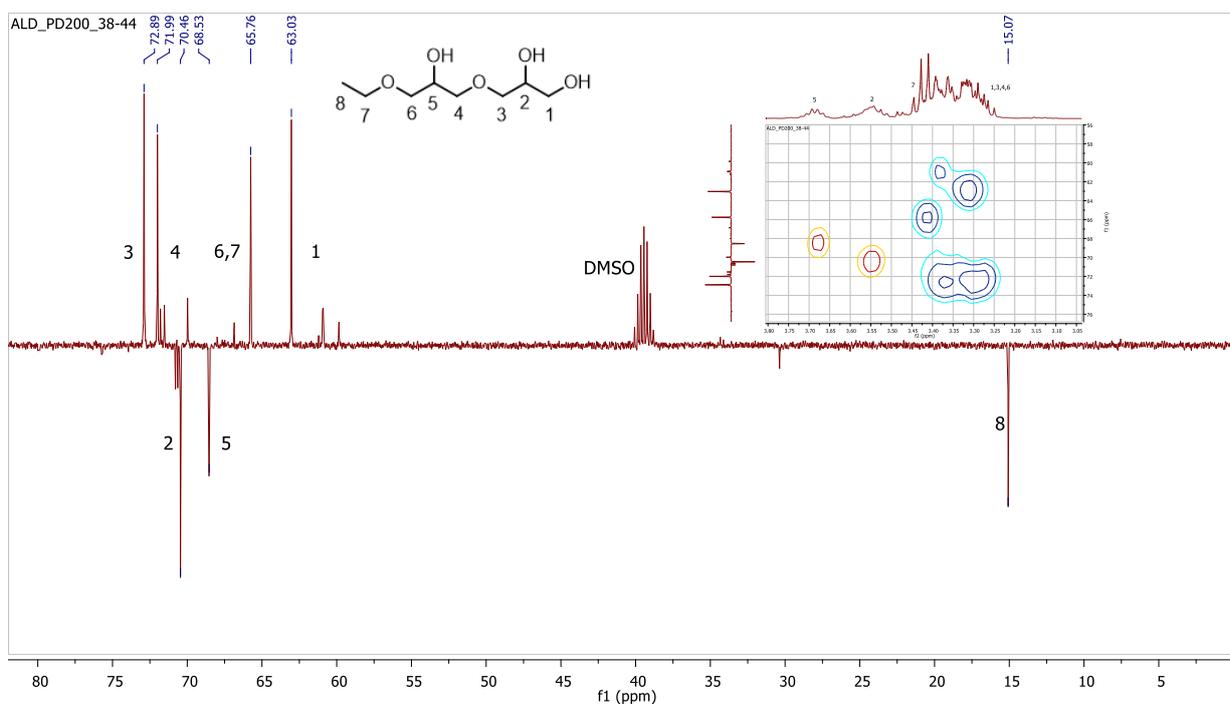


Figura 7.7. Espectros <sup>13</sup>C RMN (APT) y HSQC de 3-(3-etoxi-2-hidroxiopoxi)-1,2-propanodiol [20o00].

Los dímeros de glicerol **23** y **18** fueron purificados mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente THF con un 1% de  $\text{NEt}_3$ , y posteriormente caracterizados.

**$\alpha,\alpha$ -diglicerol [00o00, 23]:** Líquido aceitoso.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,60-4,64 (m, 2H, OH<sub>2</sub>), 4,47 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,64 (sx, 2H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>2'</sub>), 3,22-3,43 (m, 8H, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  73,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>3'</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>, C<sub>2'</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>1'</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (calc.) = 189,0733,  $m/z$  (exptal.) = 189,0747 (M+Na<sup>+</sup>).

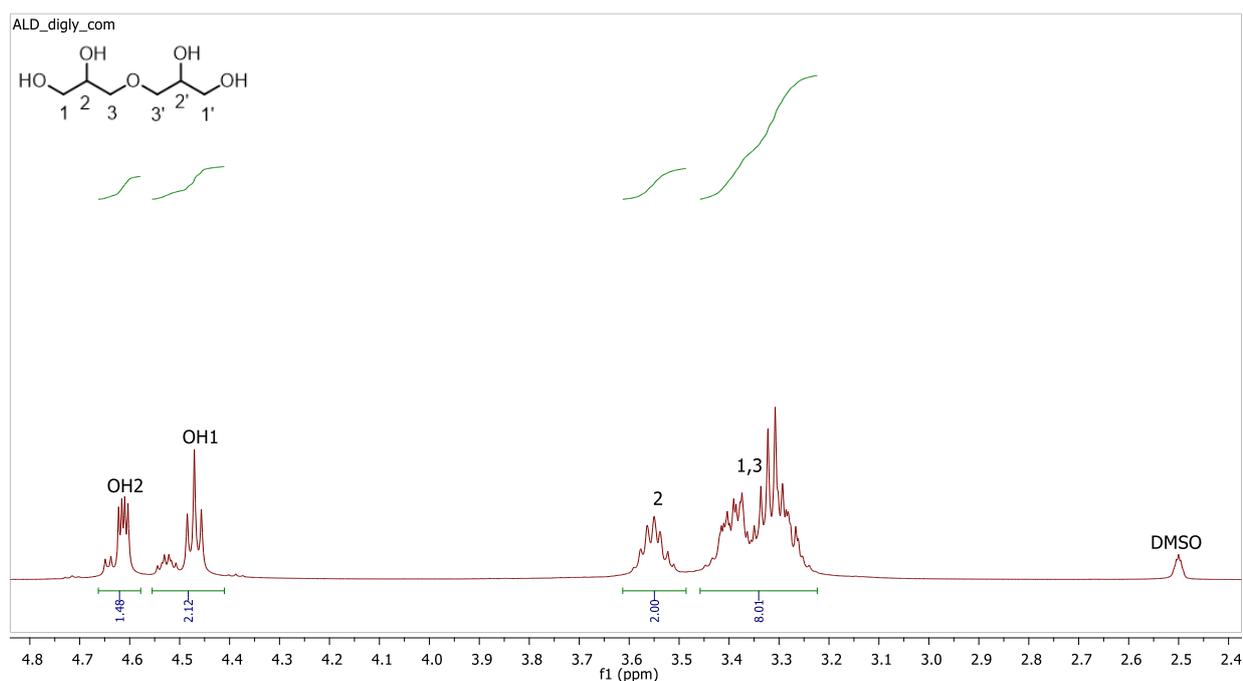


Figura 7.8. Espectro  $^1\text{H}$  RMN del compuesto  $\alpha,\alpha$ -diglicerol [00o00, 23].

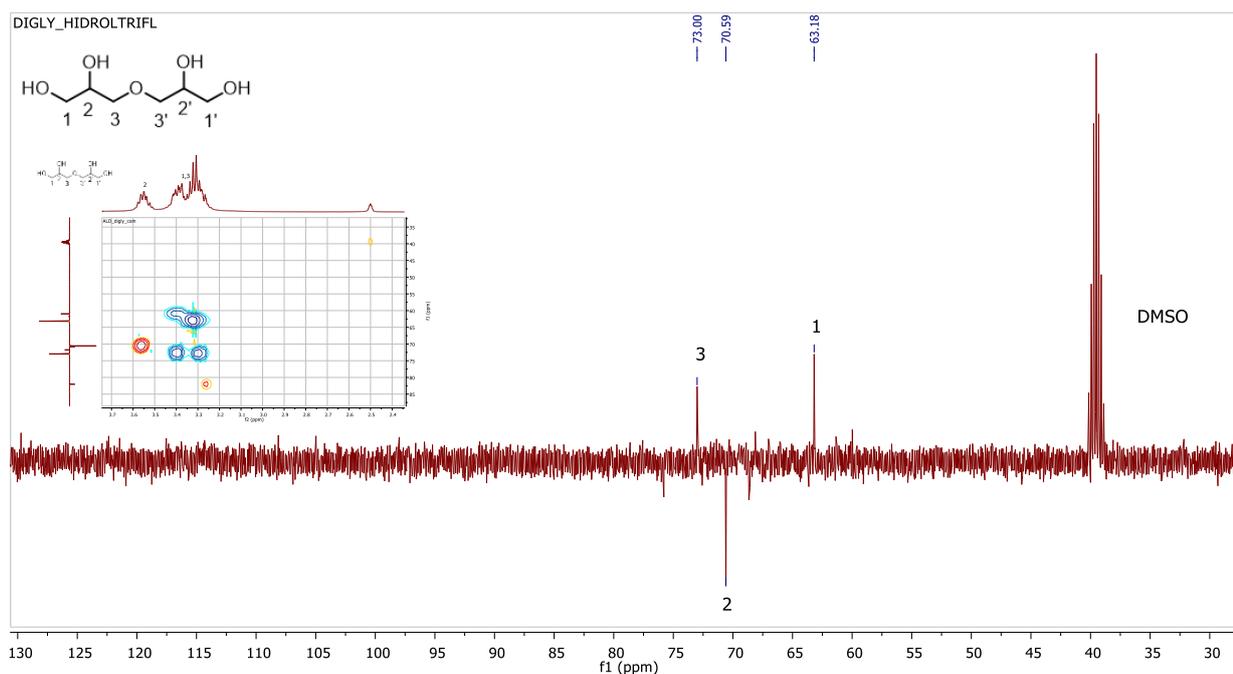


Figura 7.9. Espectros  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC del compuesto  $\alpha,\alpha$ -diglicerol [00o00, 23].

OCC(O)COCC1OC1
 **$\alpha$ -glicidilglicerol (18)**: Líquido aceitoso amarillento.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,66 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,49 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,67-3,72 (m, 1H, H<sub>4a</sub>), 3,56 (sx, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,23-3,47 (m, 5H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4b</sub>), 3,09 (q, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H<sub>5</sub>), 2,71 (dd, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $J_{gem} = 4,3$  Hz, H<sub>6a</sub>), 2,52-2,55 (m, 1H, H<sub>6b</sub>).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 71,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,5 (CH, C<sub>2</sub>), 63,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 50,3 (CH, C<sub>5</sub>), 43,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (calc.) = 171,0633,  $m/z$  (exptal.) = 171,0639 (M+Na<sup>+</sup>).

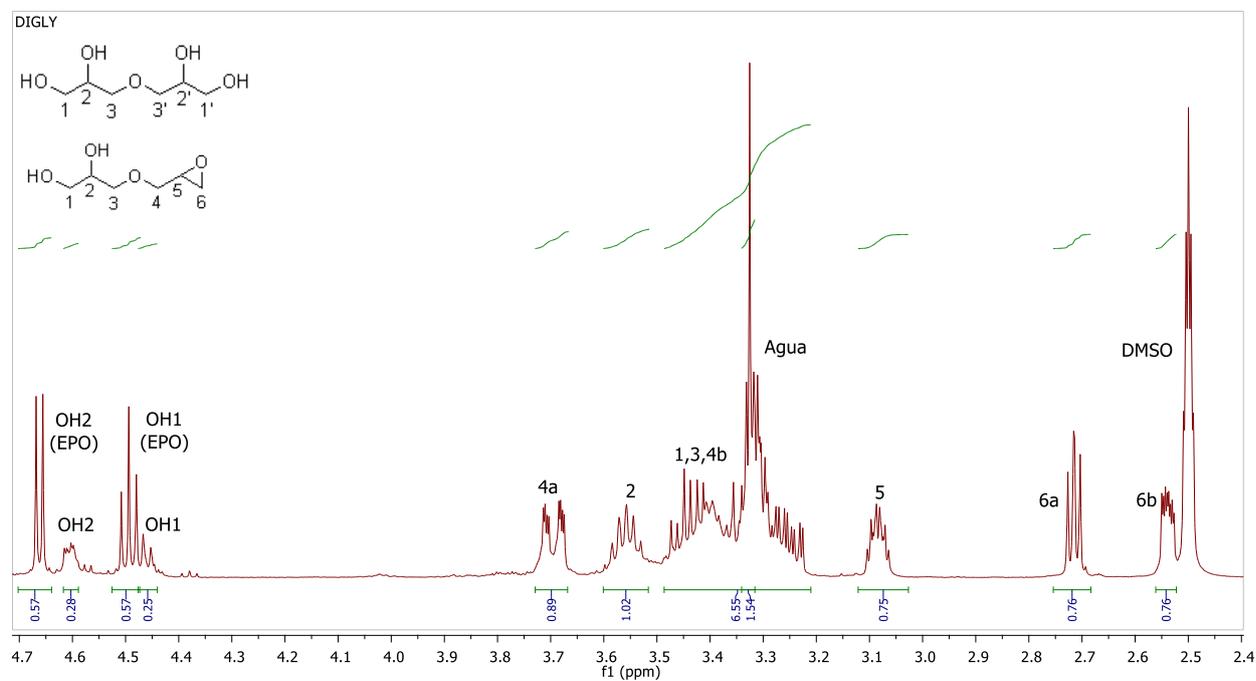


Figura 7.10. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de una mezcla 1:2 de los compuestos 23 y 18.

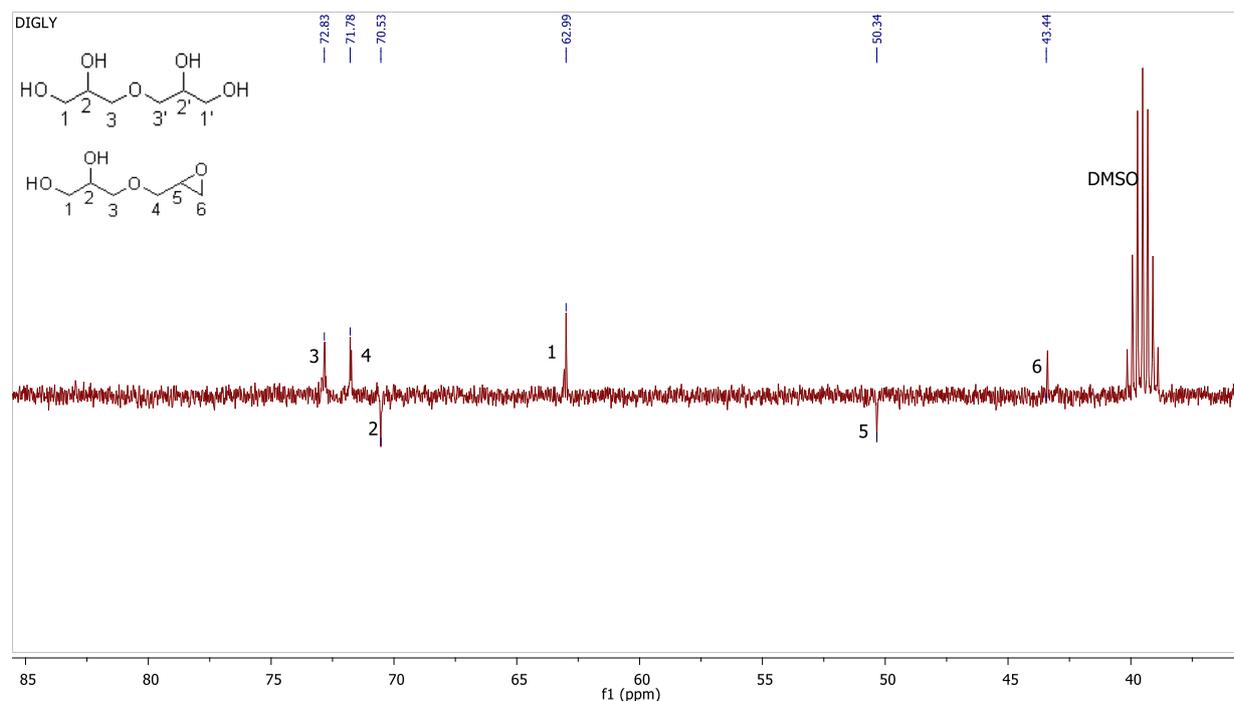


Figura 7.11. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) de una mezcla 1:2 de los compuestos 23 y 18.

El trímero mayoritario,  **$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -triglicerol (27)** fue aislado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente THF, y posteriormente caracterizado.

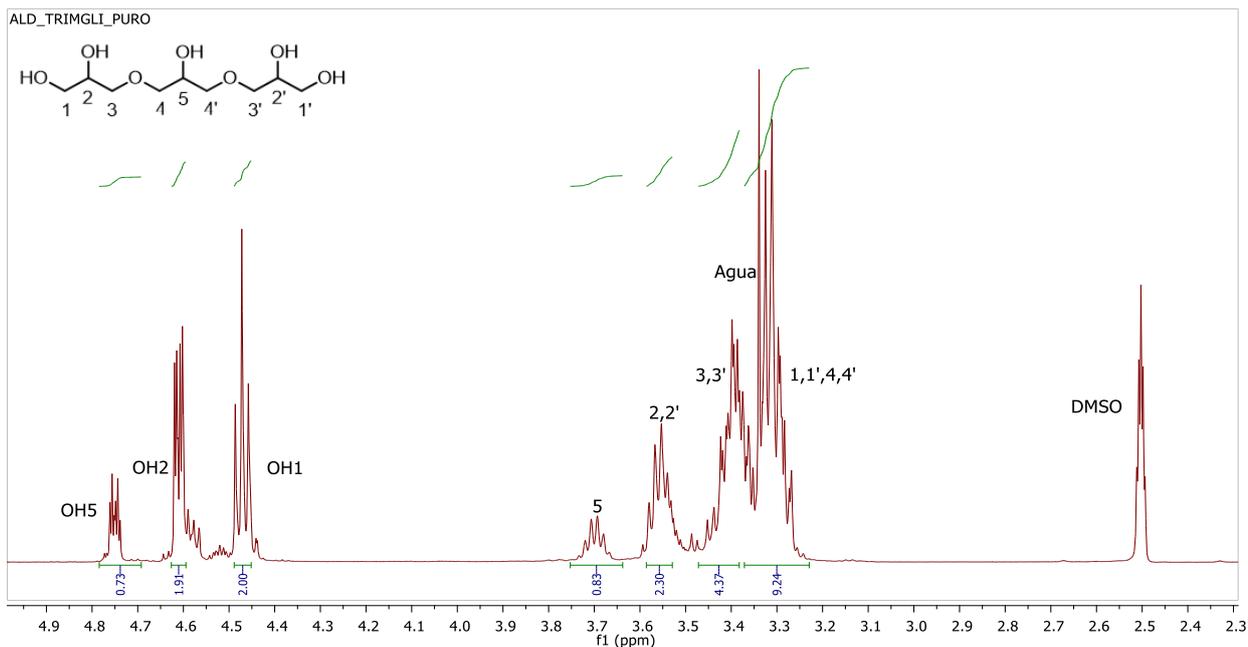
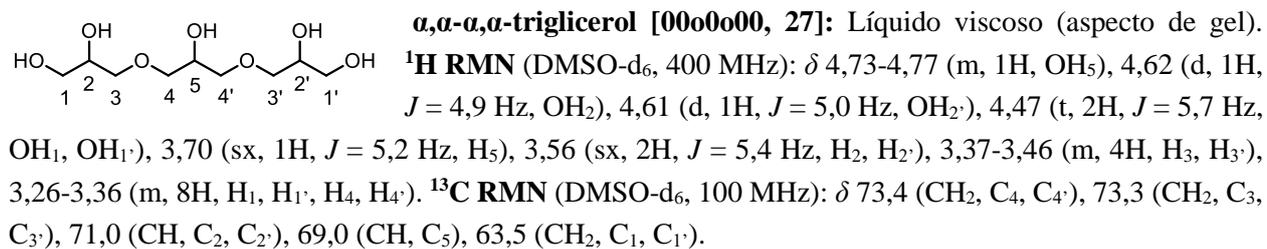


Figura 7.12. Espectro  $^1\text{H RMN}$  del compuesto  $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -triglicerol [00o0o00, 27].

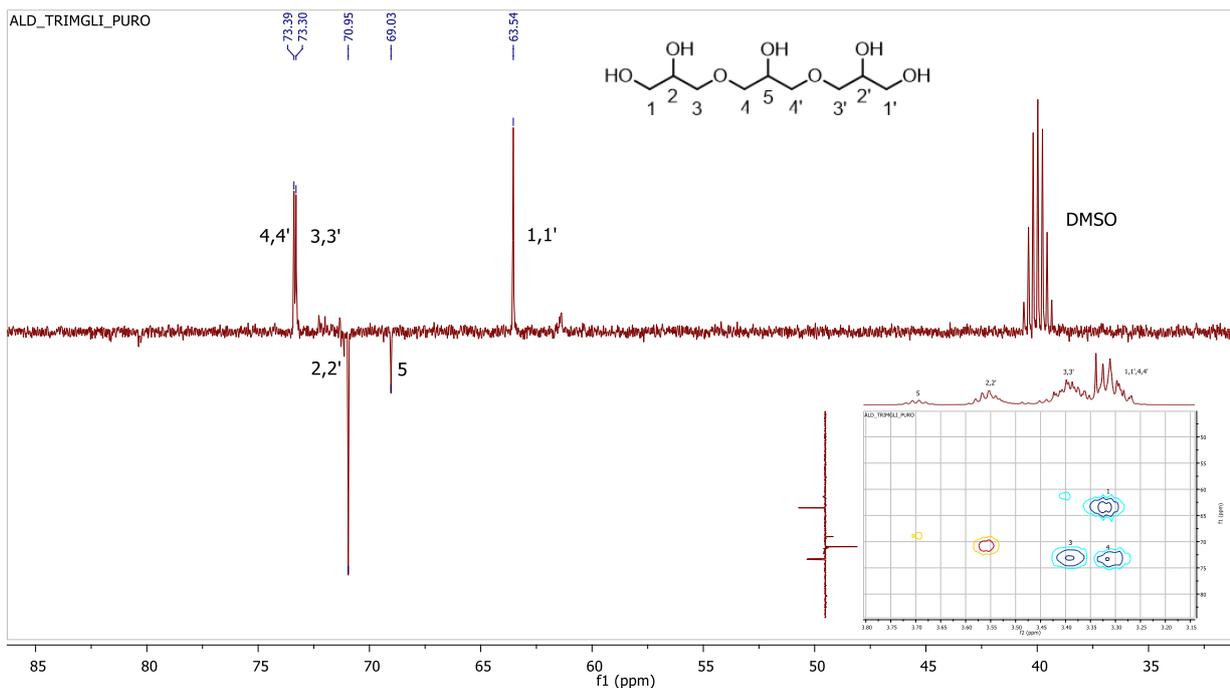


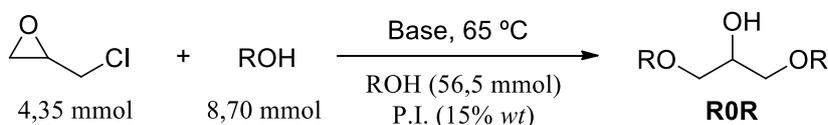
Figura 7.13. Espectros  $^{13}\text{C RMN}$  (APT) y HSQC del compuesto  $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -triglicerol [00o0o00, 27].

Los trómeros alquilados de estructura lineal **R0o0o00**, fueron detectados por HRMS en cantidades mínimas en sus respectivas mezclas de reacción, como se muestra en la siguiente Tabla:

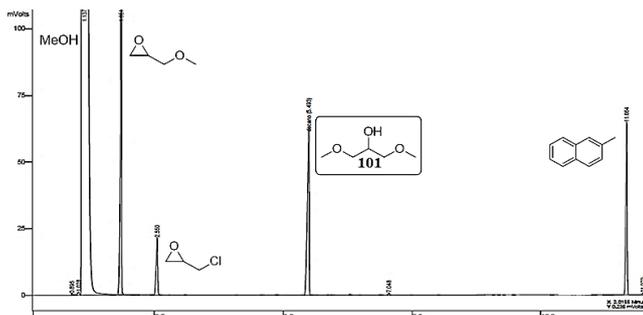
**Tabla 7.12. Caracterización HRMS de los trómeros alquilados de estructura lineal R0o0o00.**

	<b>10o0o00</b>	<b>20o0o00</b>	<b>30o0o00</b>	<b>40o0o00</b>	<b>50o0o00</b>	<b>60o0o00</b>
<b>m/z</b> <sub>[M+Na+]</sub> <b>exptal.</b>	277,1245	291,1400	305,1571	319,1713	-	347,2035
<b>m/z</b> <sub>[M+Na+]</sub> <b>tco.</b>	277,1258	291,1414	305,1571	319,1727	333,1884	347,2040
	<b>3F0o0o00</b>	<b>3i0o0o00</b>	<b>6<sub>2</sub>0o0o00</b>	<b>80o0o00</b>	<b>Ph0o0o00</b>	<b>G0o0o00</b>
<b>m/z</b> <sub>[M+Na+]</sub> <b>exptal.</b>	345,0909	305,1487	-	375,2304	-	-
<b>m/z</b> <sub>[M+Na+]</sub> <b>tco.</b>	345,1132	305,1571	375,2353	375,2353	339,1414	369,1520

### 7.1.12.- Procedimiento general para la síntesis de los diéteres simétricos ROR



En un matraz de 25 mL de dos bocas seco se pesa el patrón interno (15% en peso con respecto a la epiclorhidrina) y se adiciona el alcohol seco en proporción 15 mol·mol<sub>ECH</sub><sup>-1</sup> (65,25 mmol, Tabla 7.8). A continuación se añade la base (6,09 mmol, 140% mol con respecto a ECH), MOH, TBD, NEt<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, de la que se prescindirá en los blancos de reacción, y el matraz se equipa con agitador, refrigerante y borboteador, introduciendo atmósfera de argón. Tras la total disolución de la base se añaden gota a gota 0,35 mL de ECH (4,35 mmol, 1,18 g/mL, 98% pureza). Las reacciones se mantienen en baño de aceite de silicona a una temperatura de 65, 45 o 25 °C con una agitación de 1000 rpm hasta completar la conversión de ECH y del glicidil éter intermedio. Los estudios cinéticos requieren tomas de muestra a los 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos, y a partir de ahí cada hora, neutralizando la base con HCl 0,3 M y microfiltrando las muestras en metanol previamente a la determinación de los resultados por CG. Terminada la reacción se neutraliza la base, se filtran las sales, se lava con metanol y se elimina el disolvente a presión reducida (utilizando la técnica *air stripping* en el caso de los alcoholes menos volátiles). La purificación del producto a esta escala se realiza por cromatografía en columna de sílice, utilizando como eluyente mezclas de hexano-AcOEt (~90:10), salvo para el éter **6<sub>2</sub>06<sub>2</sub>**, donde se empleó hexano-THF 97:3, y para **Ph0Ph** donde se utilizó la mezcla hexano-dietiléter 80:20.



**Figura 7.14. Ejemplo de cromatograma de la reacción de síntesis de 101 mediante catálisis básica.**

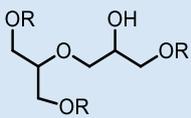
### 7.1.13.- Escalado de la síntesis de los diéteres de glicerol simétricos (ROR)

En un reactor termostatzado de 2 L se introduce el volumen necesario de alcohol seco (7,5:1 mol con respecto a ECH) junto con la base (140% mol con respecto a ECH) ya sea KOH, NaOH o LiOH. Se sustituye el aire por argón y la mezcla se agita vigorosamente a 65 °C hasta la disolución completa de la base. Entonces se añaden 1-3 mol de epíclorhidrina gota a gota mediante un embudo de adición. La reacción se sigue mediante CG hasta la conversión total de la ECH y del alquil glicidil éter, tras lo cual se enfría el contenido del reactor hasta 20 °C, se neutraliza la base con HCl diluido y se filtran las sales formadas en una placa filtrante grande. El sólido filtrado se lava con dos volúmenes de alcohol y el disolvente se recupera evaporando a presión reducida. Finalmente, se realiza la purificación del producto mediante una destilación a vacío, eliminando el agua y los restos de disolvente por destilación fraccionada usando una columna Vigreux, y obteniendo el producto deseado en los sucesivos destilados (calentamiento de 58 a 220 °C con un vacío máximo de  $3 \cdot 10^{-2}$  mbar). El rendimiento aislado de producto tras la destilación osciló entre el 85% de **101** y el 36% de **3i03i**, con una pureza CG de entre el 98% y el 100%.

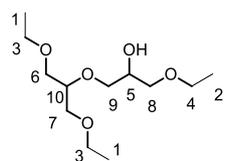
### 7.1.14.- Caracterización de los oligómeros formados en la síntesis de los diéteres

En el caso de la reacción de epíclorhidrina con alcohol en presencia de base se genera de forma muy mayoritaria un dímero alquilado de estructura ramificada, el cual fue caracterizado por Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS) para todos los alcoholes estudiados:

**Tabla 7.13. Caracterización HRMS del dímero mayoritario en la síntesis de los ROR.**

	<b>1(o01)1</b>	<b>2(o02)2</b>	<b>3(o03)3</b>	<b>4(o04)4</b>	<b>5(o05)5</b>	<b>6(o06)6</b>
<b>t<sub>r</sub> (CG)</b>	13,1 min	14,4 min	15,9 min	18,1 min	20,8 min	21,3 min
<b>m/z [M+Na<sup>+</sup>] exp.</b>	231,1200	273,1684	315,2137	357,2602	399,3080	441,3573
<b>m/z [M+Na<sup>+</sup>] calc.</b>	231,1203	273,1672	315,2142	357,2611	399,3081	441,3550
	<b>3F(o03F)3F</b>	<b>5F(o05F)5F</b>	<b>7F(o07F)7F</b>	<b>3i(o03i)3i</b>	<b>8(o08)8</b>	<b>P<sub>h</sub>(o0P<sub>h</sub>)P<sub>h</sub></b>
<b>t<sub>r</sub> (CG)</b>	15,2 min	15,7 min	16,8 min	15,3 min	25,2 min	~24 min
<b>m/z [M+Na<sup>+</sup>] exp.</b>	435,0806	585,0726	735,0636	315,2115	-	417,1667
<b>m/z [M+Na<sup>+</sup>] calc.</b>	435,0824	585,0729	735,0633	315,2142	525,4489	417,1672

De todos los dímeros anteriores se aislaron mediante cromatografía en columna de sílice los procedentes de la reacción de ECH con etanol y fenol para completar su caracterización. Los eluyentes empleados fueron respectivamente hexano-AcOEt 80:20 y hexano-dietiléter 80:20.



**1-(1,3-dietoxipropan-2-iloxi)-3-etoxi-2-propanol [2(o02)2]:** Líquido viscoso,  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,65 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>5</sub>), 3,64 (sx, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>5</sub>), 3,51 (q, 1H,  $J = 5,6$  Hz, H<sub>10</sub>), 3,32-3,47 (m, 10H, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 3,18-3,32 (m, 4H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>), 1,10 (t, 9H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub>, H<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  78,0 (CH, C<sub>10</sub>), 72,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 71,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 70,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 70,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 68,8 (CH, C<sub>5</sub>), 65,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>3'</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 15,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>1'</sub>), 15,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>). HRMS:  $m/z$  (calc.) = 273,1672,  $m/z$  (exptal.) = 273,1684 (M+Na<sup>+</sup>). CG-MS (EI)  $m/z$ : 191, 145, 130, 101, 87, 75, 59 (100%), 45, 31.

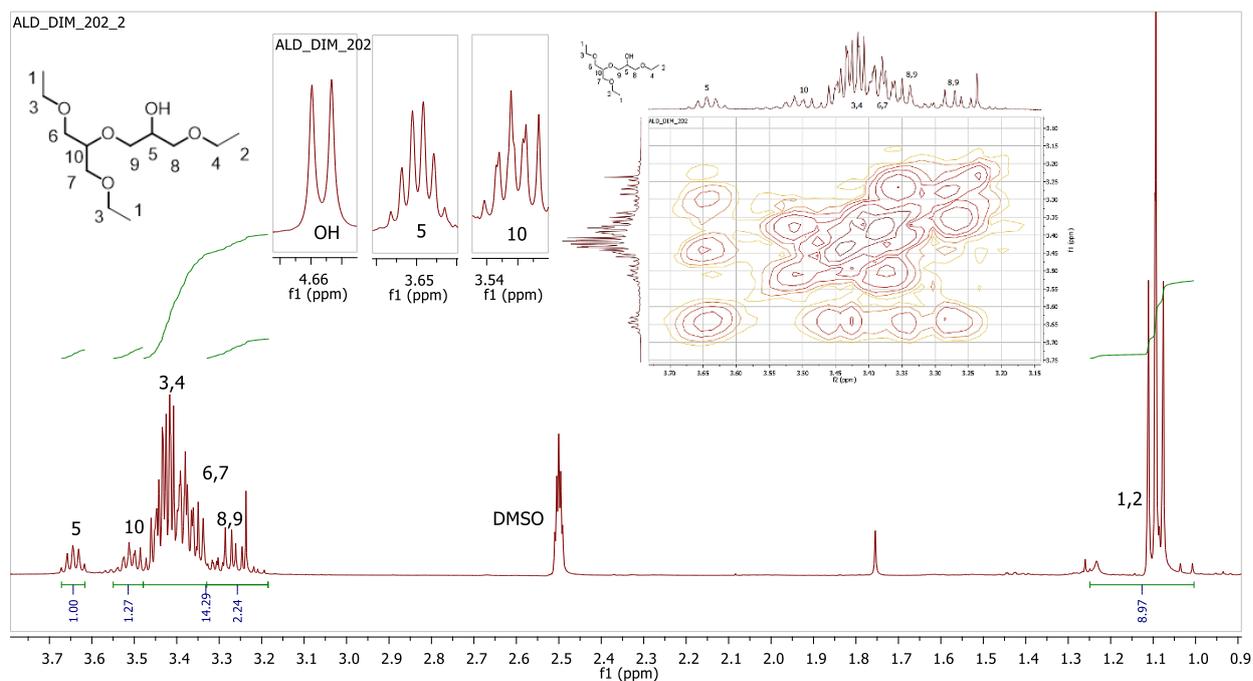


Figura 7.15. Espectros  $^1\text{H}$  RMN y COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) del dímero 2(o02)2.

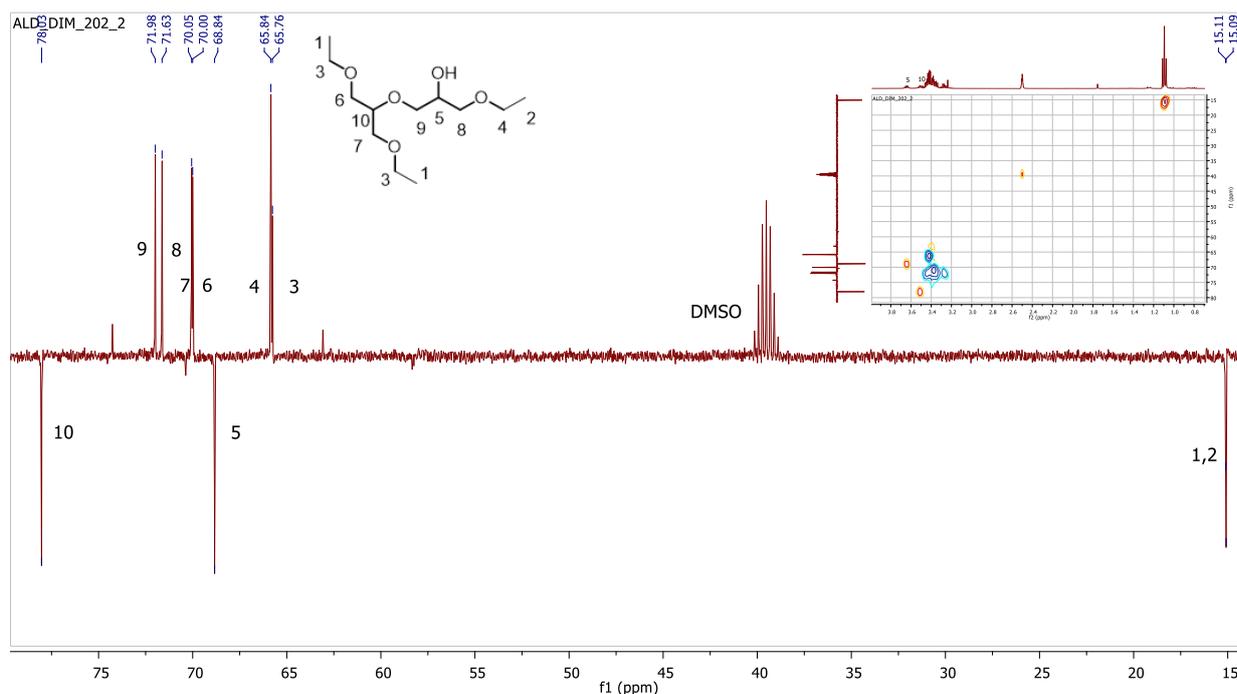
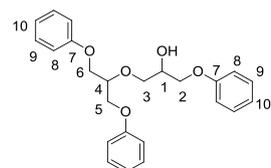


Figura 7.16. Espectros  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC del dímero 2(o02)2.



**1-(1,3-difenoxypropan-2-iloxi)-3-fenoxi-2-propanol [Ph(o0Ph)Ph]:** Líquido.

**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,22-7,31 (m, 6H, H<sub>9</sub>), 6,92-6,98 (m, 6H, H<sub>8</sub>), 6,86-6,92 (m, 3H, H<sub>10</sub>), 5,14 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>1</sub>), 4,10-4,21 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 4,07 (sx, 1H,  $J = 4,9$  Hz, H<sub>1</sub>), 3,86-4,03 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3,95 (q, 1H,  $J = 6,1$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,73 (d, 2H,  $J = 5,4$  Hz, H<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  158,7; 158,4 (C, C<sub>7</sub>), 129,5; 129,4 (CH, C<sub>9</sub>), 120,8; 120,5 (CH, C<sub>10</sub>), 114,5; 114,4 (CH, C<sub>8</sub>), 76,8 (CH, C<sub>4</sub>), 71,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 69,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 68,2 (CH, C<sub>1</sub>), 67,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (calc.) = 417,1672,  $m/z$  (exptl.) = 417,1667 (M+Na<sup>+</sup>).

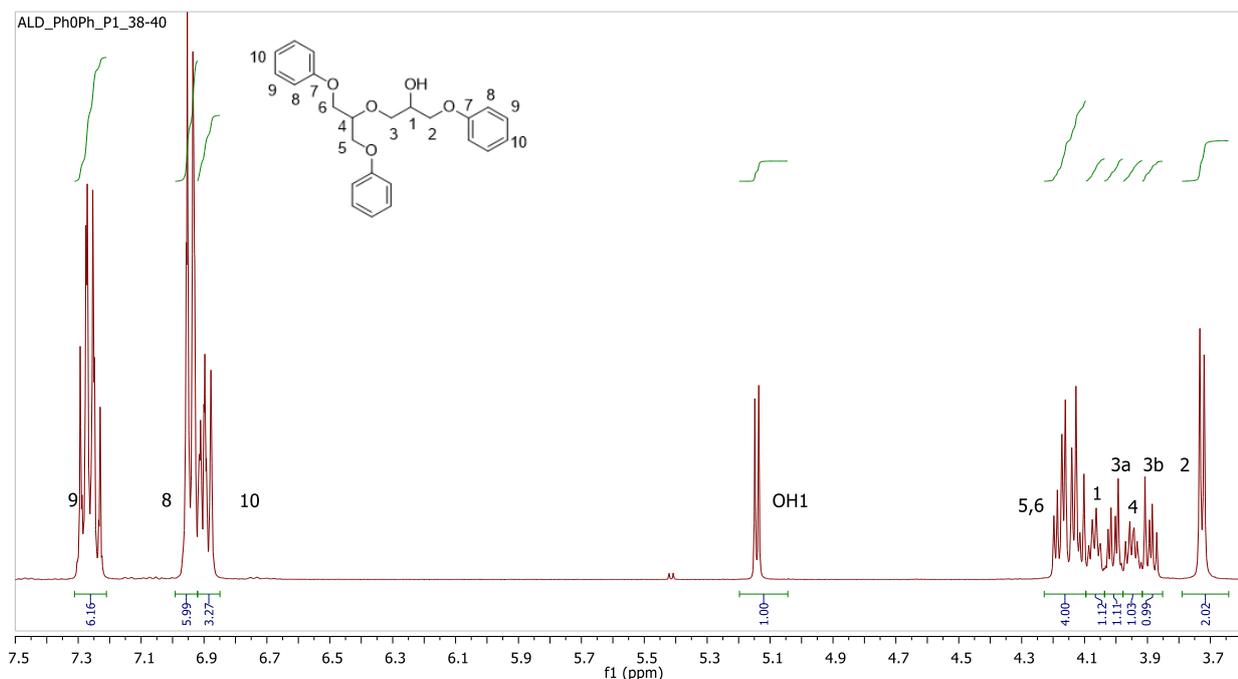


Figura 7.17. Espectro <sup>1</sup>H RMN del dímero Ph(o0Ph)Ph.

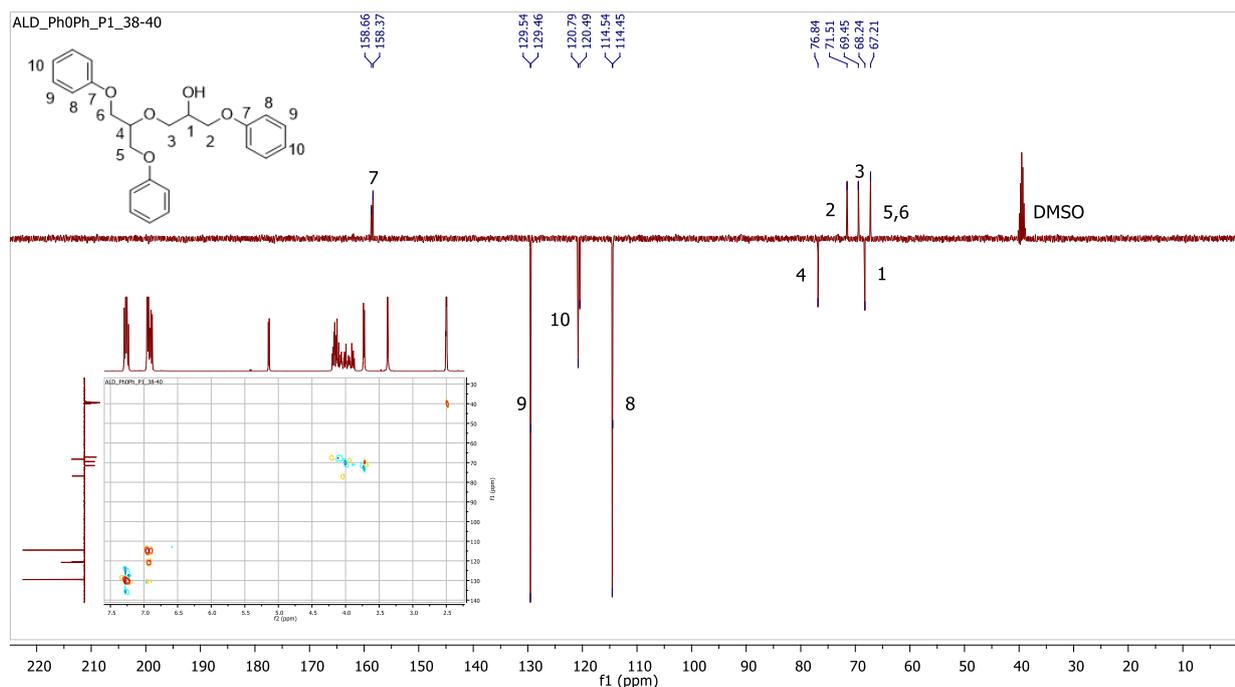
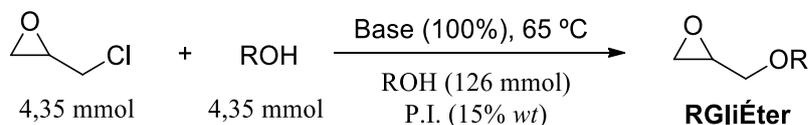


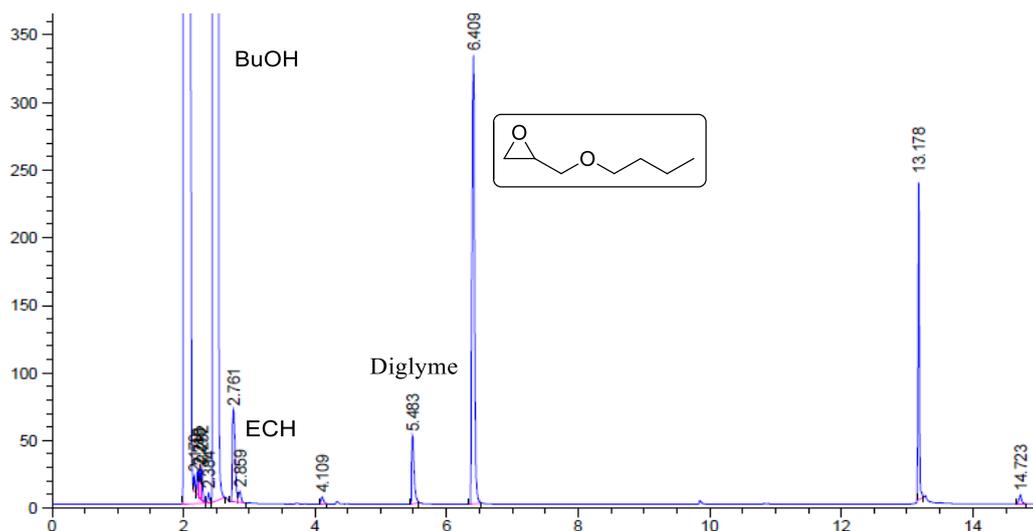
Figura 7.18. Espectros <sup>13</sup>C RMN (APT) y HSQC del dímero Ph(o0Ph)Ph.

*Método I, para la síntesis de diéters no simétricos de glicerol ROR', a través del aislamiento del alquil glicidil éter obtenido en medio básico*

**7.1.15.- Optimización de la síntesis del glicidil éter intermedio (Método I, etapa 1)**



En un matraz de dos bocas seco y provisto de núcleo magnético y refrigerante se introduce el alcohol seco (en proporción 30:1 mol con respecto a la ECH), el patrón interno (15% en peso con respecto a ECH) y la base, KOH o NaOH, en cantidad estequiométrica. La reacción se calienta a 65 °C y se añade gota a gota la ECH (0,35 mL, 4,35 mmol). Una vez alcanzado el tiempo para el máximo rendimiento de glicidil éter (Tabla 2.24), la reacción se enfría, se neutraliza la base con HCl, se filtra y se destila a vacío el exceso de alcohol para su recuperación, siendo el producto aislado por cromatografía en columna de sílice, utilizando como eluyente hexano-AcOEt (90:10).



**Figura 7.19. Ejemplo de cromatograma de la síntesis de butil glicidil éter.**

Una vez optimizada la síntesis de los glicidil éteres utilizando este procedimiento, fueron preparados a escala molar, aislados y caracterizados los siete alquil glicidil éteres que se presentan a continuación. Para ello, en un reactor de 2 L se introduce el primer alcohol seco (30:1 mol con respecto a ECH) y la base, KOH, NaOH o LiOH, en cantidad estequiométrica. Se agita vigorosamente a 65 °C hasta la total disolución de la base, momento en el cual se comienza la adición de 1 mol de ECH mediante un embudo de adición. Transcurrido el tiempo optimizado para alcanzar el rendimiento máximo, se enfría a 20 °C el contenido del reactor, se neutraliza con HCl diluido, se filtra, se lava con alcohol y se elimina el disolvente a presión reducida, purificando el producto mediante cromatografía en columna con el eluyente descrito anteriormente.

**Glicidil metil éter [GliMeÉter]:** Líquido incoloro; p.eb. 110 °C;  $\rho = 0,982 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ .  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  3,63 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,4 \text{ Hz}$ ,  $J_{1a-2} = 2,6 \text{ Hz}$ , H<sub>1a</sub>), 3,28 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 3,17 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,4 \text{ Hz}$ ,  $J_{1b-2} = 6,4 \text{ Hz}$ , H<sub>1b</sub>), 3,09 (dddd, 1H,  $J_{2-1b} = 6,8 \text{ Hz}$ ,  $J_{cis,2-3a} = 4,2 \text{ Hz}$ ,  $J_{trans,2-3b} = 2,7 \text{ Hz}$ ,  $J_{2-1a} = 2,6 \text{ Hz}$ , H<sub>2</sub>), 2,72 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{cis,3a-2} = 4,2 \text{ Hz}$ , H<sub>3a</sub>), 2,53 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{trans,3b-2} = 2,7 \text{ Hz}$ , H<sub>3b</sub>). <sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  72,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 58,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 50,1 (CH, C<sub>2</sub>), 43,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (calc.) = 111,0417 (M+Na<sup>+</sup>). IR:  $\nu$  2987, 2931, 2884, 2822, 1454, 1345, 1254, 1201, 1106, 939 cm<sup>-1</sup>. CG-MS (EI)  $m/z$ : 62, 57 (100%), 49, 42, 31.

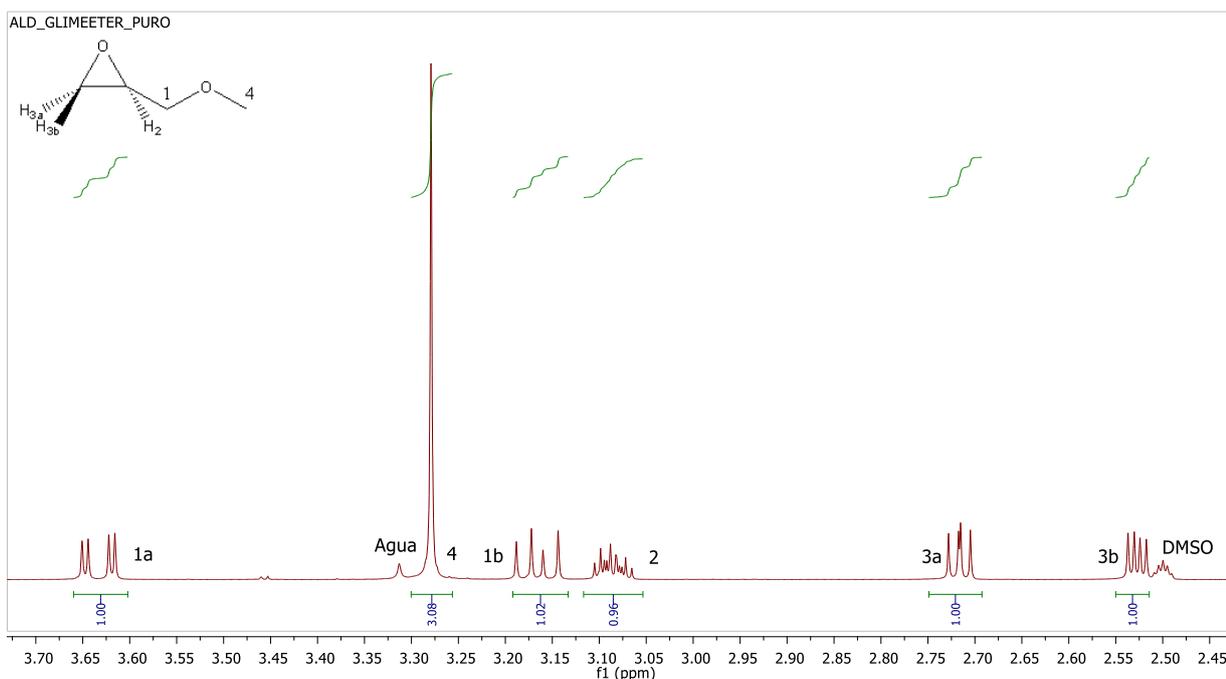


Figura 7.20. Espectro <sup>1</sup>H RMN del intermedio glicidil metil éter.

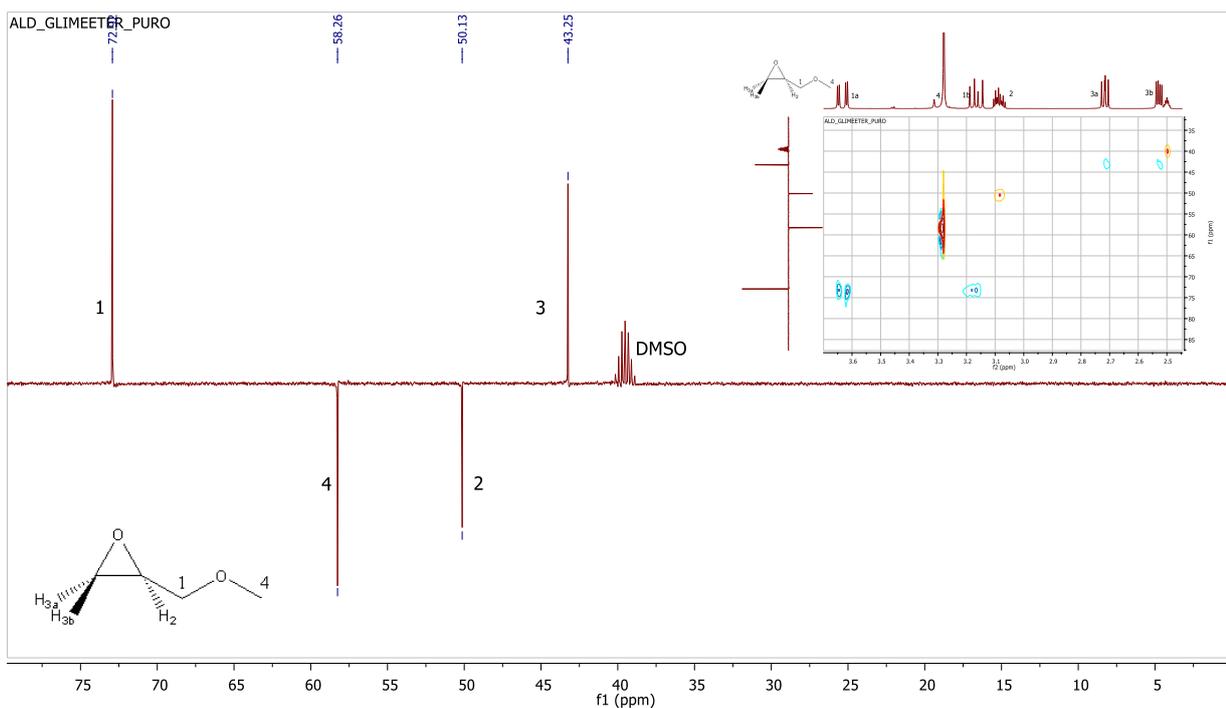


Figura 7.21. Espectros APT (<sup>13</sup>C RMN) y HSQC del intermedio glicidil metil éter.

CCOC1CO1
**Etil glicidil éter [EtGliÉter]:** Líquido incoloro; p.eb. 128 °C;  $\rho = 0,950 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ .  
 $^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  3,66 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,5 \text{ Hz}$ ,  $J_{1a-2} = 2,8 \text{ Hz}$ , H<sub>1a</sub>), 3,46 (cd, 2H,  $J_{4-5} = 7,0 \text{ Hz}$ , 2,8 Hz, H<sub>4</sub>), 3,21 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,5 \text{ Hz}$ ,  $J_{1b-2} = 6,4 \text{ Hz}$ , H<sub>1b</sub>), 3,09 (dddd, 1H,  $J_{2-1b} = 6,8 \text{ Hz}$ ,  $J_{cis,2-3a} = 4,2 \text{ Hz}$ ,  $J_{trans,2-3b} = 2,7 \text{ Hz}$ ,  $J_{2-1a} = 2,7 \text{ Hz}$ , H<sub>2</sub>), 2,71 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{cis,3a-2} = 4,2 \text{ Hz}$ , H<sub>3a</sub>), 2,52 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{trans,3b-2} = 2,7 \text{ Hz}$ , H<sub>3b</sub>), 1,11 (t, 3H,  $J_{5-4} = 7,0 \text{ Hz}$ , H<sub>5</sub>).  
 $^{13}\text{C RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  71,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 50,3 (CH, C<sub>2</sub>), 43,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 15,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (calc.) = 125,0573,  $m/z$  (exptal.) = n.d. (M+Na<sup>+</sup>). **IR**:  $\nu$  2976, 2931, 2870, 1445, 1395, 1336, 1254, 1115, 912, 856  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 72, 58, 57, 45, 44, 43, 31 (100%).

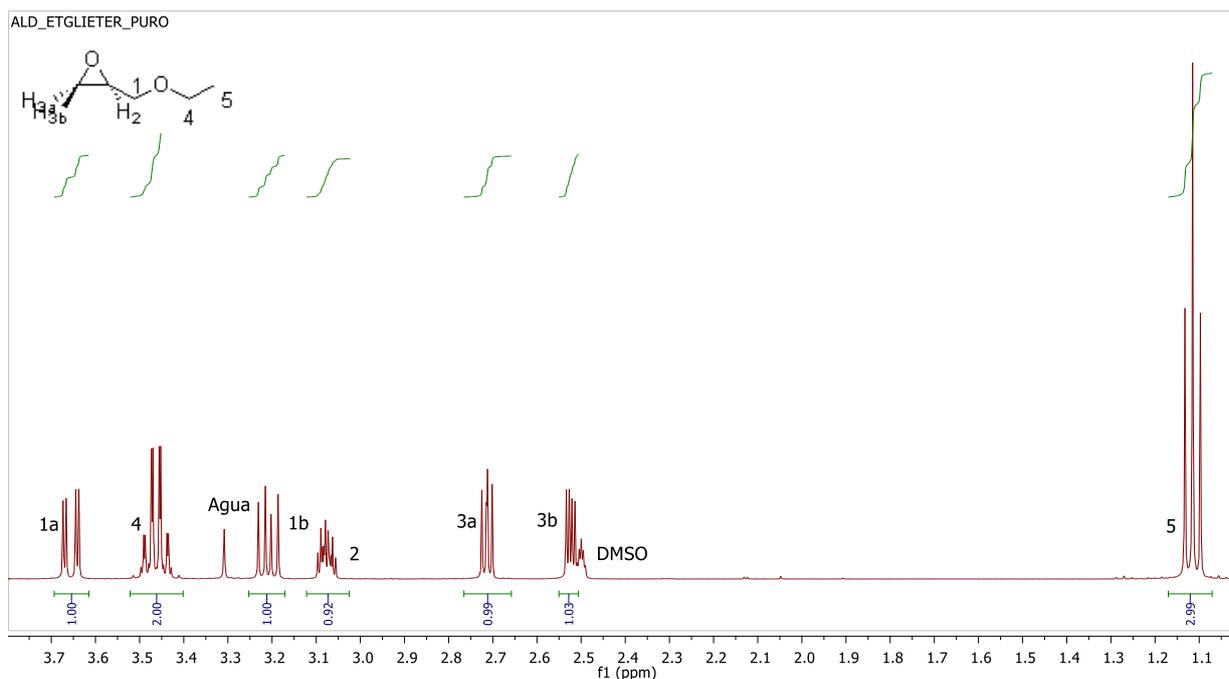


Figura 7.22. Espectro  $^1\text{H RMN}$  del intermedio etil glicidil éter.

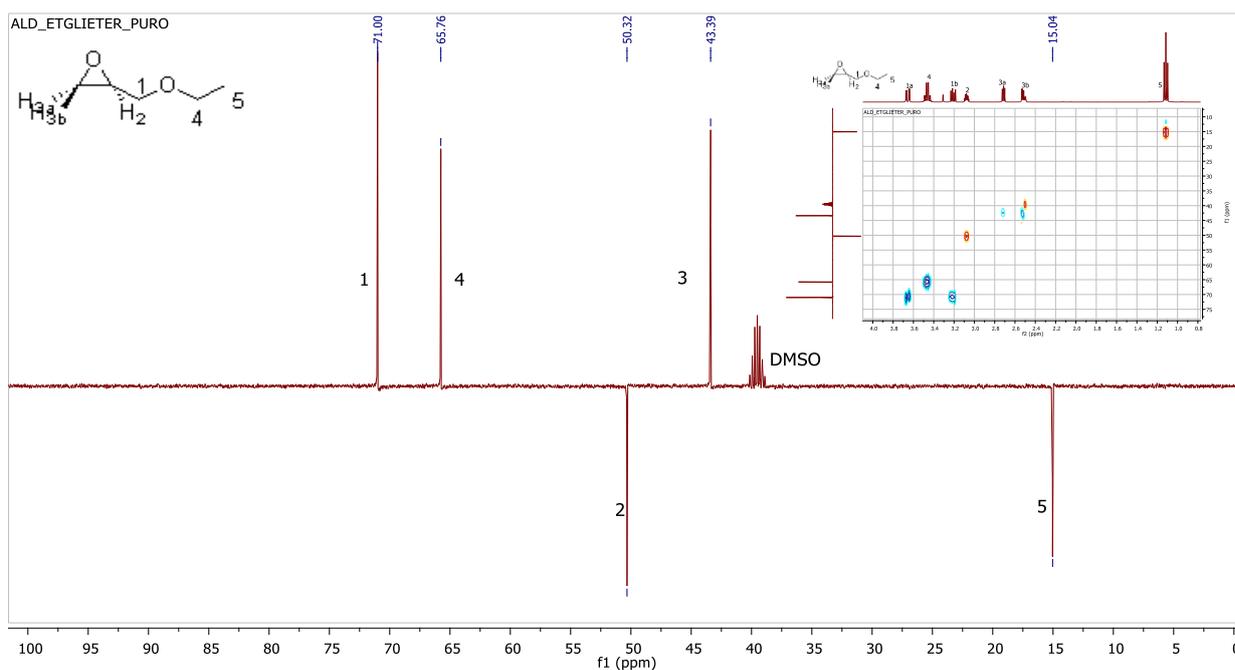
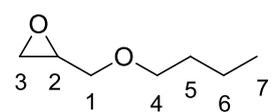


Figura 7.23. Espectros APT ( $^{13}\text{C RMN}$ ) y HSQC del intermedio etil glicidil éter.



**Butil glicidil éter [BuGliÉter]:** Líquido incoloro; p.eb. 165 °C;  $\rho = 0,910 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ .

**$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):**  $\delta$  3,65 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,5 \text{ Hz}$ ,  $J_{1a-2} = 2,8 \text{ Hz}$ ,  $H_{1a}$ ), 3,41 (td, 2H,  $J_{4-5} = 6,5 \text{ Hz}$ , 2,1 Hz,  $H_4$ ), 3,21 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,6 \text{ Hz}$ ,  $J_{1b-2} = 6,4 \text{ Hz}$ ,  $H_{1b}$ ), 3,07 (dddd, 1H,  $J_{2-1b} = 6,9 \text{ Hz}$ ,  $J_{cis,2-3a} = 4,2 \text{ Hz}$ ,  $J_{trans,2-3b} = 2,7 \text{ Hz}$ ,  $J_{2-1a} = 2,7 \text{ Hz}$ ,  $H_2$ ), 2,71 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{cis,3a-2} = 4,2 \text{ Hz}$ ,  $H_{3a}$ ), 2,52 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{trans,3b-2} = 2,7 \text{ Hz}$ ,  $H_{3b}$ ), 1,48 (q, 2H,  $J_{vec} = 6,9 \text{ Hz}$ ,  $H_5$ ), 1,32 (sx, 2H,  $J_{vec} = 7,2 \text{ Hz}$ ,  $H_6$ ), 0,88 (t, 3H,  $J_{7-6} = 7,4 \text{ Hz}$ ,  $H_7$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):**  $\delta$  71,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $C_1$ ), 70,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $C_4$ ), 50,3 ( $\text{CH}$ ,  $C_2$ ), 43,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $C_3$ ), 31,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $C_5$ ), 18,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $C_6$ ), 13,7 ( $\text{CH}_3$ ,  $C_7$ ). **HRMS (ESI $^+$ ):**  $m/z$  (calc.) = 153,0886,  $m/z$  (exptal.) = 153,0881 ( $M+\text{Na}^+$ ). **IR:**  $\nu$  2958, 2934, 2870, 1466, 1336, 1254, 1109, 915, 841  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-MS (EI)  $m/z$ :** 87, 73, 57 (100%), 55, 41, 31.

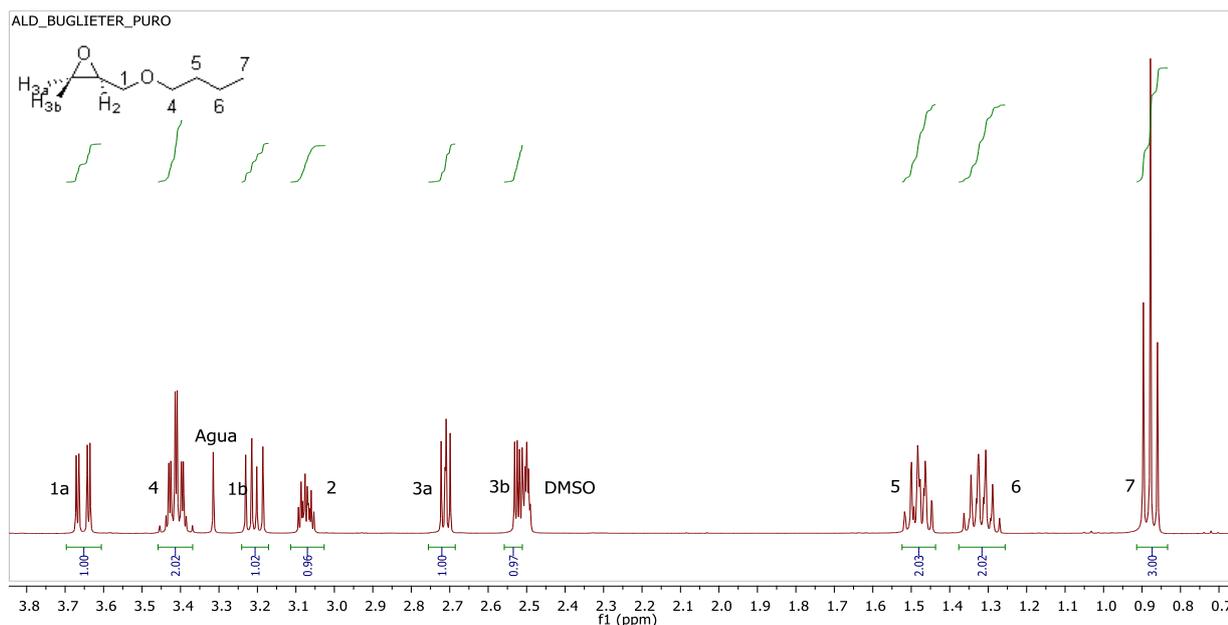


Figura 7.24. Espectro  $^1\text{H}$  RMN del intermedio butil glicidil éter.

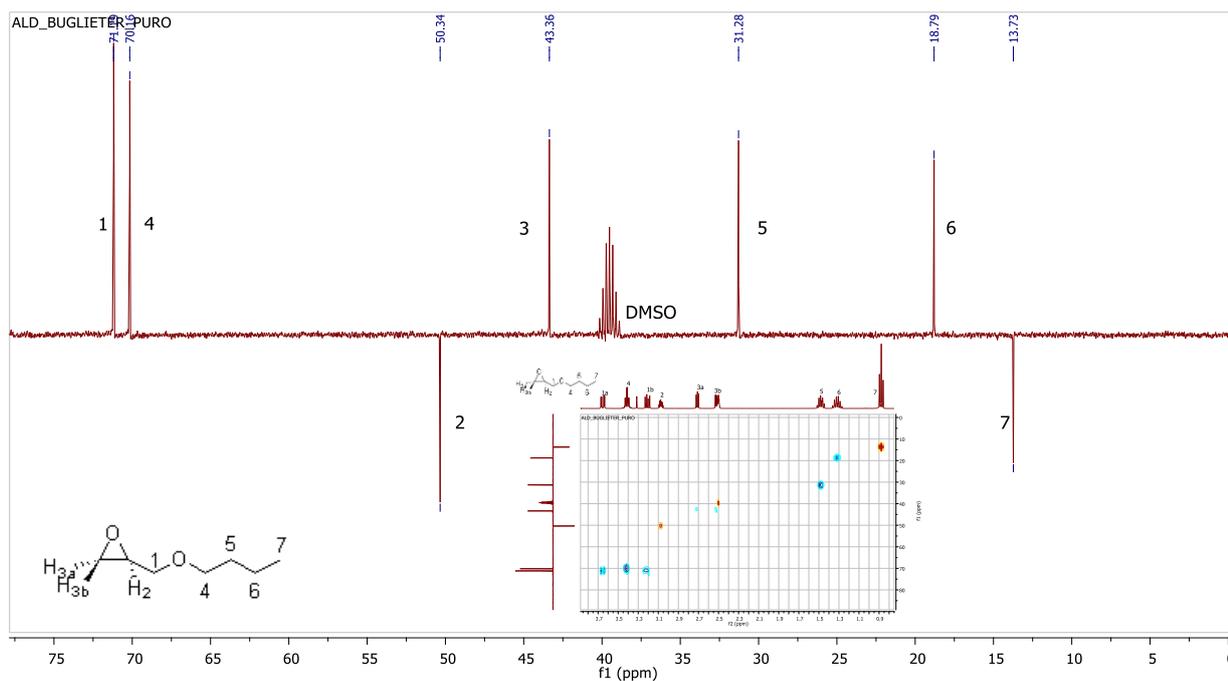
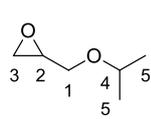


Figura 7.25. Espectros APT ( $^{13}\text{C}$  RMN) y HSQC del intermedio butil glicidil éter.



**Glicidil isopropil éter [Gli<sup>i</sup>PrÉter]:** Líquido incoloro; p.eb. 131 °C;  $\rho = 0,924 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ .

**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  3,63 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,4 \text{ Hz}$ ,  $J_{1a-2} = 2,9 \text{ Hz}$ , H<sub>1a</sub>), 3,58 (sp, 1H,  $J_{4-5} = 6,1 \text{ Hz}$ , H<sub>4</sub>), 3,22 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,4 \text{ Hz}$ ,  $J_{1b-2} = 6,3 \text{ Hz}$ , H<sub>1b</sub>), 3,04 (dddd, 1H,  $J_{2-1b} = 6,3 \text{ Hz}$ ,  $J_{cis,2-3a} = 4,2 \text{ Hz}$ ,  $J_{trans,2-3b} = 2,8 \text{ Hz}$ ,  $J_{2-1a} = 2,8 \text{ Hz}$ , H<sub>2</sub>), 2,70 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{cis,3a-2} = 4,2 \text{ Hz}$ , H<sub>3a</sub>), 2,52 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,2 \text{ Hz}$ ,  $J_{trans,3b-2} = 2,7 \text{ Hz}$ , H<sub>3b</sub>), 1,08 (d, 6H,  $J_{5-4} = 6,1 \text{ Hz}$ , H<sub>5</sub>). **<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  71,1 (CH, C<sub>4</sub>), 68,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 50,6 (CH, C<sub>2</sub>), 43,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 22,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 21,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (calc.) = 139,0730,  $m/z$  (exptal.) = n.d. (M+Na<sup>+</sup>). **IR:**  $\nu$  2973, 2928, 2873, 1472, 1368, 1327, 1254, 1127, 1083, 903, 841 cm<sup>-1</sup>. **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 101, 73, 59, 57, 43 (100%), 31.

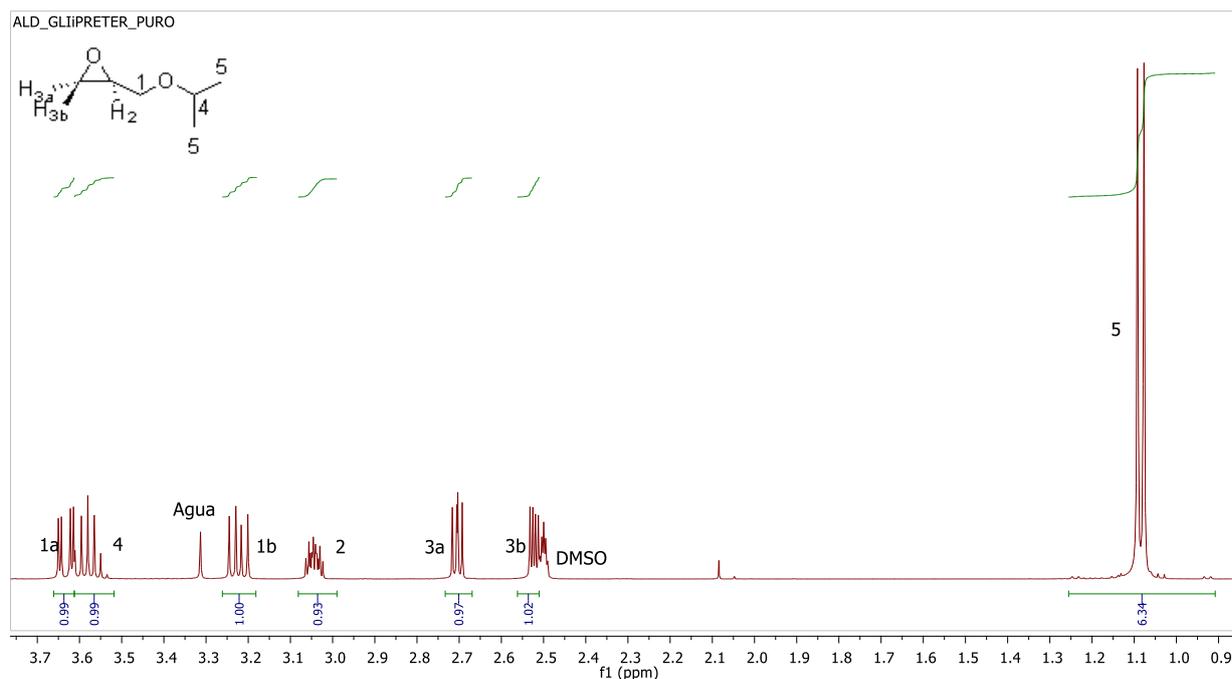


Figura 7.26. Espectro <sup>1</sup>H RMN del intermedio glicidil isopropil éter.

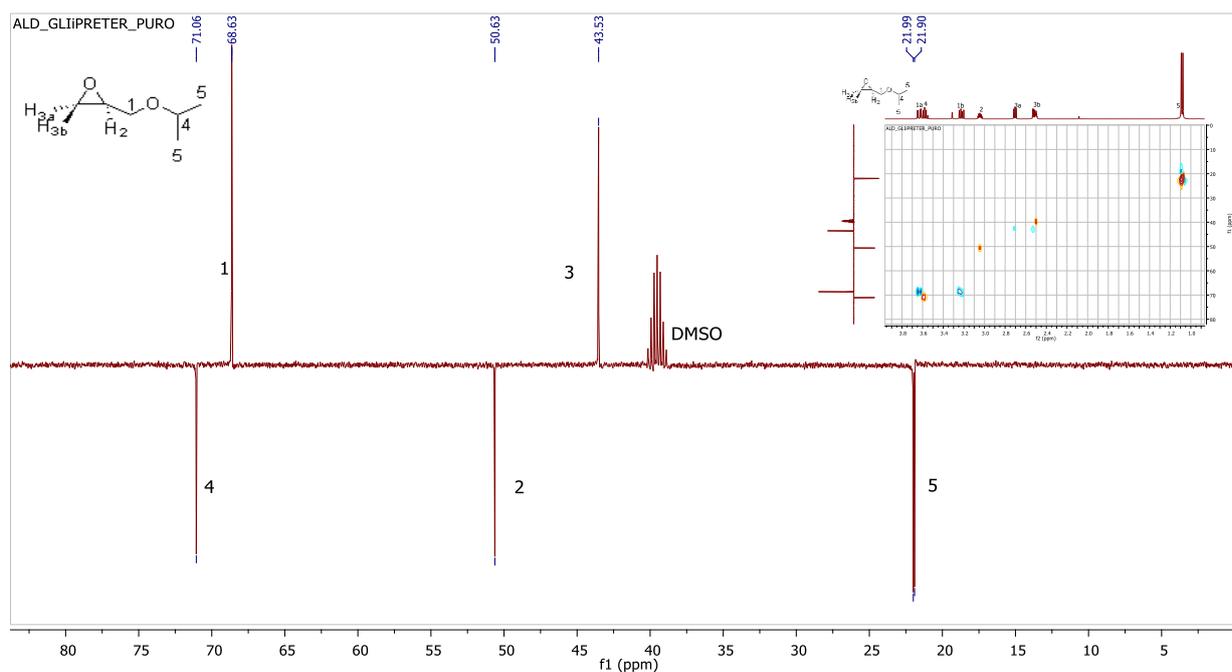
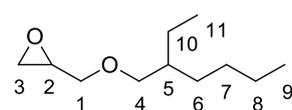


Figura 7.27. Espectros APT (<sup>13</sup>C RMN) y HSQC del intermedio glicidil isopropil éter.



**2-Etilhexil glicidil éter** [<sup>2-EtHxGliÉter</sup>]: p.eb. 261 °C; ρ = 0,891 g·cm<sup>-3</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3,66 (dd, 1H, *J*<sub>gem</sub> = 11,6 Hz, *J*<sub>1a-2</sub> = 2,7 Hz, H<sub>1a</sub>), 3,27-3,35 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3,21 (dd, 1H, *J*<sub>gem</sub> = 11,7 Hz, *J*<sub>1b-2</sub> = 6,3 Hz, H<sub>1b</sub>),

3,07 (dddd, 1H, *J*<sub>2-1b</sub> = 6,9 Hz, *J*<sub>cis,2-3a</sub> = 4,2 Hz, *J*<sub>trans,2-3b</sub> = 2,7 Hz, *J*<sub>2-1a</sub> = 2,7 Hz, H<sub>2</sub>), 2,71 (dd, 1H, *J*<sub>gem</sub> = 5,1 Hz, *J*<sub>cis,3a-2</sub> = 4,2 Hz, H<sub>3a</sub>), 2,52 (dd, 1H, *J*<sub>gem</sub> = 5,2 Hz, *J*<sub>trans,3b-2</sub> = 2,7 Hz, H<sub>3b</sub>), 1,44 (sp, 1H, *J*<sub>vec</sub> = 6,0 Hz, H<sub>5</sub>), 1,17-1,38 (m, 8H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>), 0,87 (t, 3H, *J*<sub>9-8</sub> = 5,7 Hz, H<sub>9</sub>), 0,83 (t, 3H, *J*<sub>7-6</sub> = 6,2 Hz, H<sub>11</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 73,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 71,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 50,4 (CH, C<sub>2</sub>), 43,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 39,1 (CH, C<sub>5</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 28,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 22,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 13,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 10,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (calc.) = 209,1512, *m/z* (exptal.) = 209,1520 (M+Na<sup>+</sup>). **IR**: ν 2958, 2929, 2861, 1463, 1377, 1251, 1104, 912 cm<sup>-1</sup>. **CG-MS** (EI) *m/z*: 112, 83, 70, 57 (100%), 55, 43, 41, 31.

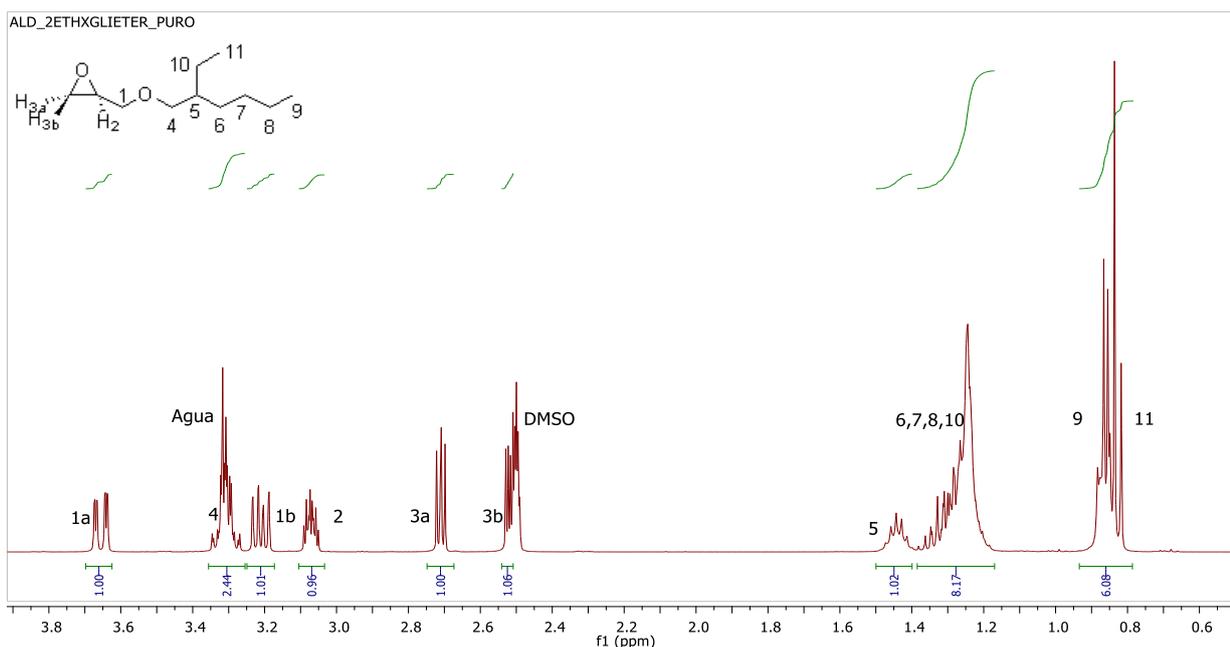


Figura 7.28. Espectro <sup>1</sup>H RMN del intermedio 2-etilhexil glicidil éter.

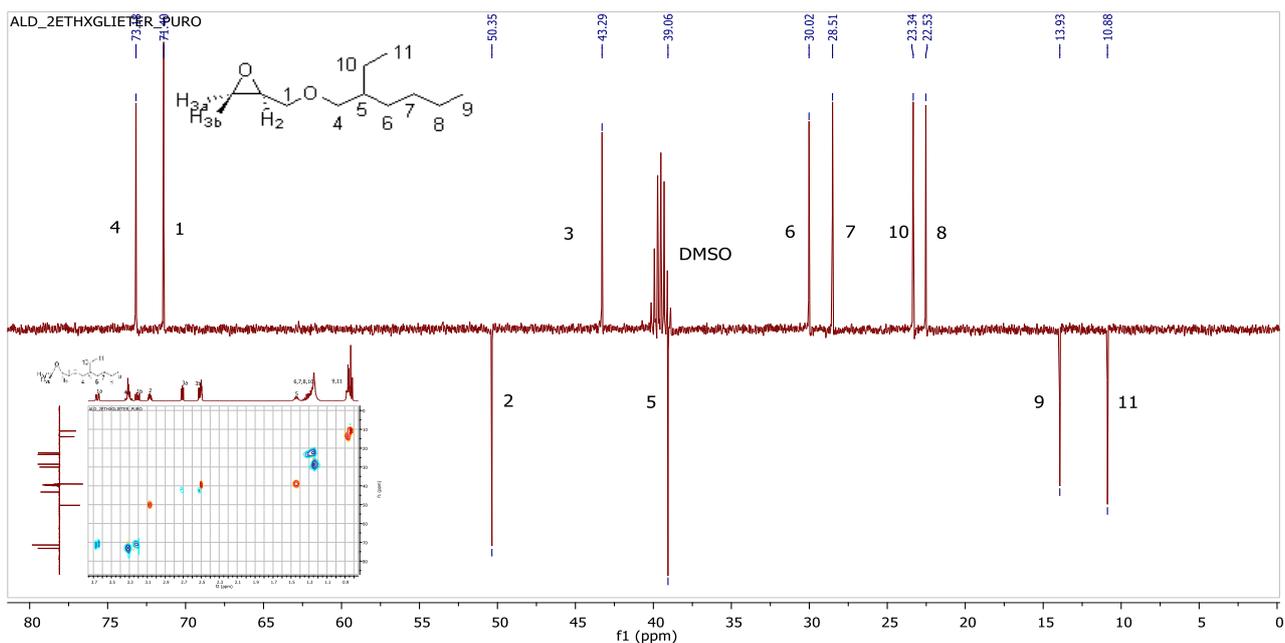
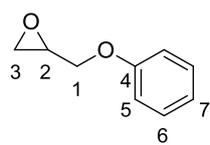


Figura 7.29. Espectros APT (<sup>13</sup>C RMN) y HSQC del intermedio 2-etilhexil glicidil éter.



**Fenil glicidil éter [GliPhÉter]:** Líquido incoloro; p.eb. 245 °C;  $\rho = 1,196 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ .  $^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,26-7,33 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 6,92-6,98 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>), 4,31 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,3 \text{ Hz}$ ,  $J_{1a-2} = 2,7 \text{ Hz}$ , H<sub>1a</sub>), 3,82 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,3 \text{ Hz}$ ,  $J_{1b-2} = 6,5 \text{ Hz}$ , H<sub>1b</sub>), 3,30-3,36 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2,84 (dd, 1H,  $J_{gem} = 4,7 \text{ Hz}$ ,  $J_{cis,3a-2} = 4,6 \text{ Hz}$ , H<sub>3a</sub>), 2,71 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{trans,3b-2} = 2,6 \text{ Hz}$ , H<sub>3b</sub>).  $^{13}\text{C RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  158,2 (C, C<sub>4</sub>), 129,5 (CH, C<sub>6</sub>), 120,8 (CH, C<sub>7</sub>), 114,5 (CH, C<sub>5</sub>), 68,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 49,7 (CH, C<sub>2</sub>), 43,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (calc.) = 173,0573,  $m/z$  (exptl.) = 173,0575 (M+Na<sup>+</sup>). **IR:**  $\nu$  3058, 3005, 2923, 1598, 1495, 1457, 1295, 1239, 1080, 1039, 915, 753  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 150 [M<sup>+</sup>], 120, 107, 94 (100%), 77, 65, 57, 51, 39, 31.

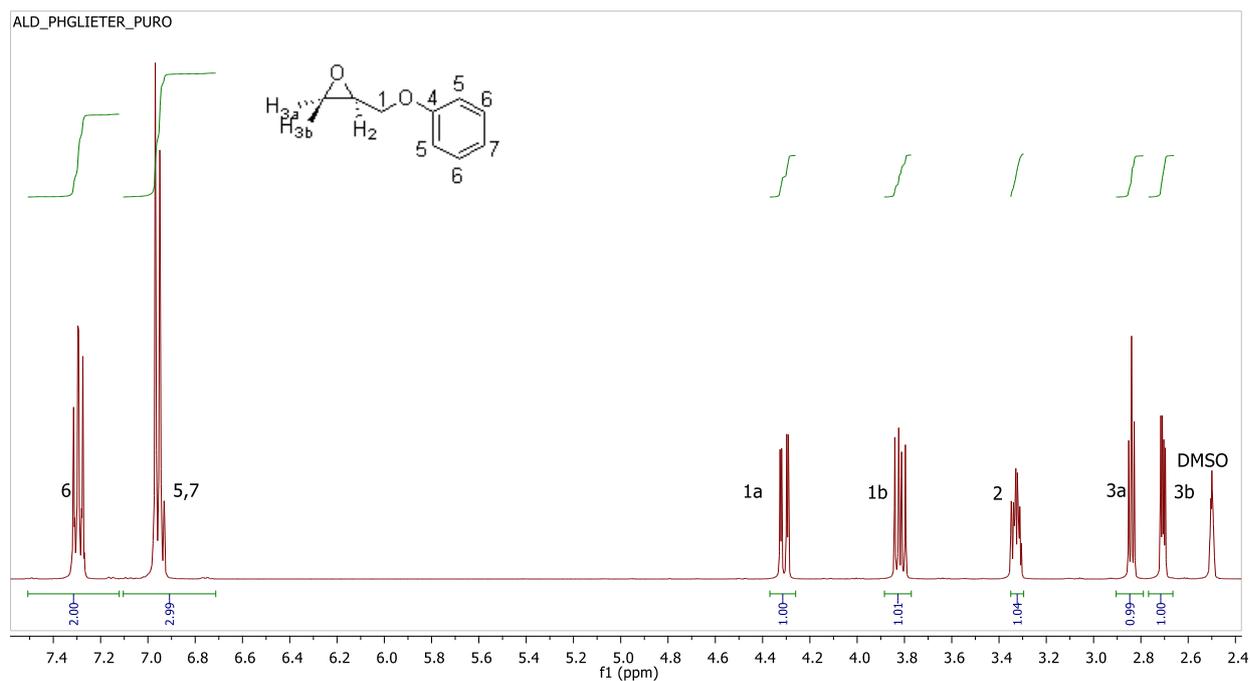


Figura 7.30. Espectro  $^1\text{H RMN}$  del intermedio fenil glicidil éter.

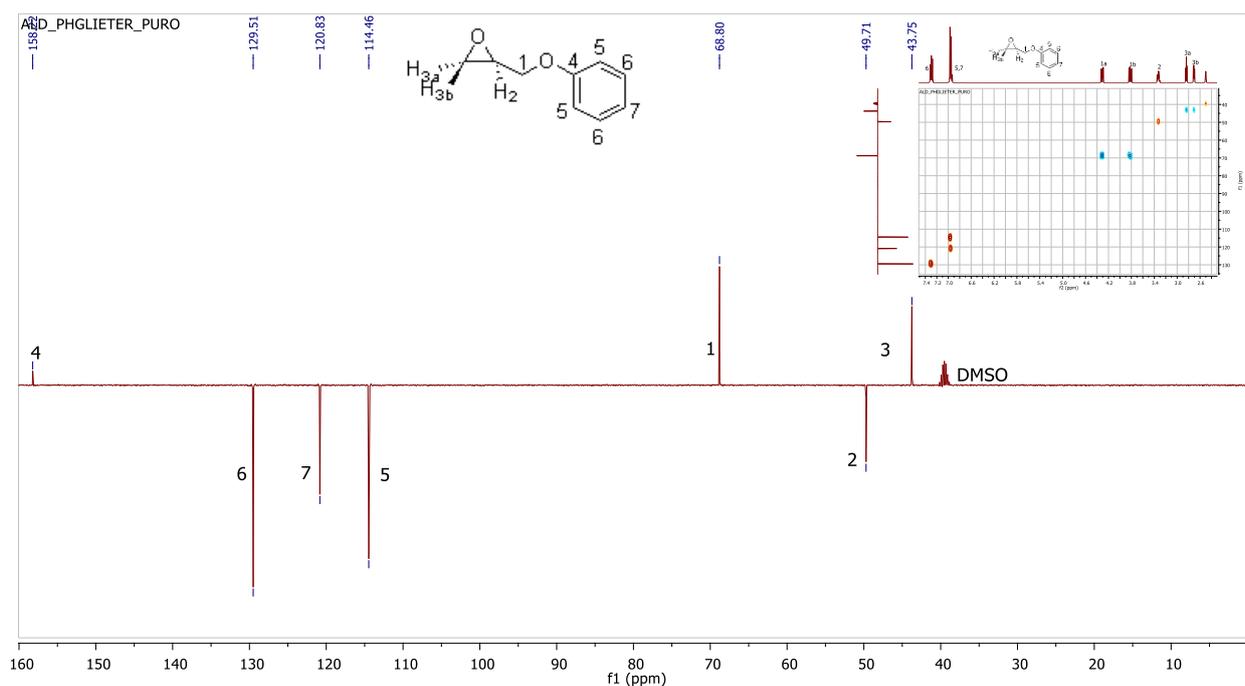
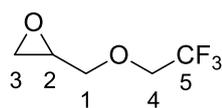


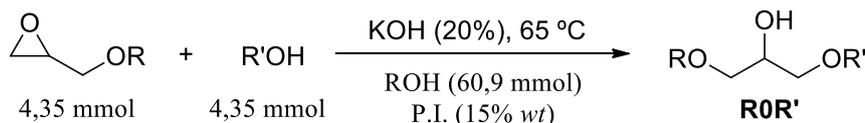
Figura 7.31. Espectros APT ( $^{13}\text{C RMN}$ ) y HSQC del intermedio fenil glicidil éter.



**Glicidil (2,2,2)-trifluoroetil éter [Gli<sup>TF</sup>EtÉter]:** Líquido incoloro; p.eb. 126 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,25 (c, 2H,  $J_{4-F} = 9,4$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,92 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,7$  Hz,  $J_{1a-2} = 2,6$  Hz, H<sub>1a</sub>), 3,43 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,7$  Hz,  $J_{1b-2} = 6,5$  Hz, H<sub>1b</sub>), 3,13-3,18 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2,76 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,0$  Hz,  $J_{cis,3a-2} = 4,3$  Hz, H<sub>3a</sub>), 2,58 (dd, 1H,  $J_{gem} = 5,0$  Hz,  $J_{trans,3b-2} = 2,7$  Hz, H<sub>3b</sub>). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (calc.) = 157,0471,  $m/z$  (exptal.) = 157,0839 (M+H<sup>+</sup>). **IR:** ν 2979, 2931, 2876, 1445, 1395, 1280, 1159, 1109, 968, 912, 856, 759 cm<sup>-1</sup>.

### 7.1.16.- Síntesis de diéteres ROR' a partir del glicidil éter (Método I, etapa 2)



Una vez se dispone del alquil glicidil éter aislado (4,35 mmol), se hace reaccionar con un segundo alcohol seco en proporción 15:1 mol con respecto al **RGliÉter**, en presencia de un catalizador básico (KOH, 20% mol) en un matraz equipado con núcleo magnético, refrigerante, borboteador y bajo atmósfera inerte. La adición del alquil glicidil éter se realiza gota a gota sobre la disolución homogeneizada a 65 °C, temperatura que se mantiene, agitando a 1000 rpm, hasta la conversión completa de dicho intermedio. Una vez terminada la reacción, se neutraliza el catalizador con HCl diluido, se filtran las sales, se lava con alcohol, se recupera el disolvente evaporando a presión reducida y finalmente el producto deseado se purifica mediante una destilación a vacío (calentando a 45-100 °C con un vacío de  $3 \cdot 10^{-2}$  mbar). Los rendimientos aislados de diéter **ROR'** oscilaron entre el 44% y el 66%, con una pureza CG superior al 98%.

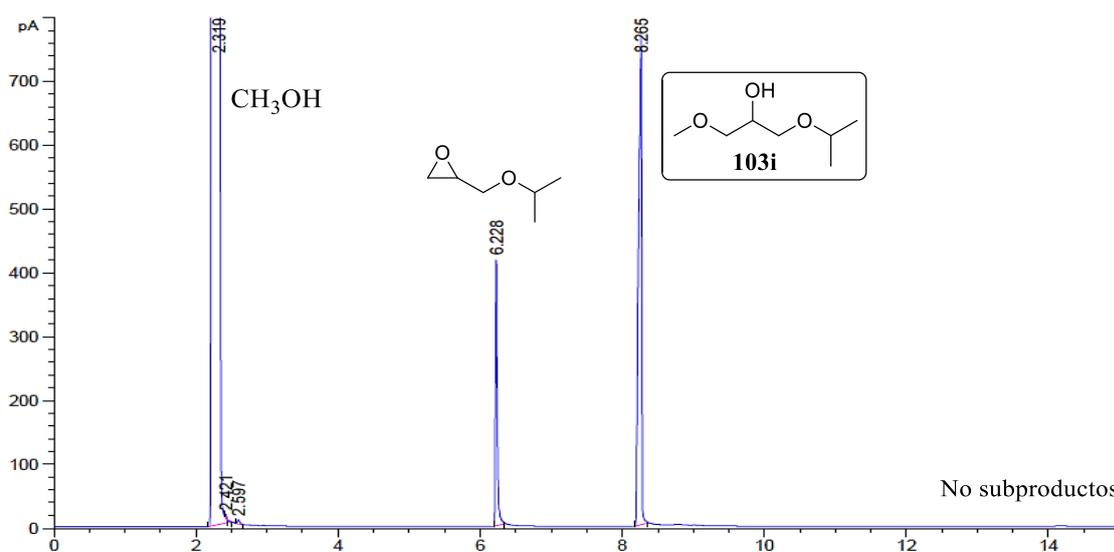
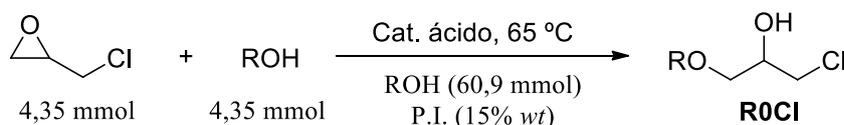


Figura 7.32. Ejemplo de cromatograma de la síntesis de 103i a partir de Gli<sup>i</sup>PrÉter (1 h).

*Método tándem (II) para la síntesis de diéteres no simétricos usando la catálisis ácida y básica***7.1.17.- Optimización de la síntesis de los 1-alcoxi-3-cloro-2-propanoles (II, etapa 1)**

En un matraz de dos bocas provisto de núcleo magnético, refrigerante y borboteador se introduce el alcohol seco en proporción 15:1 mol con respecto a ECH y el patrón interno, 57  $\mu\text{L}$  de DHBF. A continuación se añade el catalizador ácido (5-10% mol), Nafion<sup>®</sup> NR50 para la síntesis de **10Cl**, **20Cl** y **40Cl**, K10-H<sup>+</sup> para la de **3i0Cl** y Aquivion<sup>®</sup> PW79S para la síntesis de **3F0Cl** y **Ph0Cl**. La reacción se calienta a 65 °C con una agitación de 1000 rpm, tras lo cual se añade gota a gota la ECH (0,35 mL, 4,35 mmol). La reacción se monitoriza por CG, microfiltrando y diluyendo las muestras con MeOH. Una vez completada la reacción, se enfría, se filtra el catalizador heterogéneo, se lava con MeOH y se destila el exceso de alcohol para su recuperación. El crudo de reacción es utilizado sin purificación ulterior en el siguiente paso de reacción.

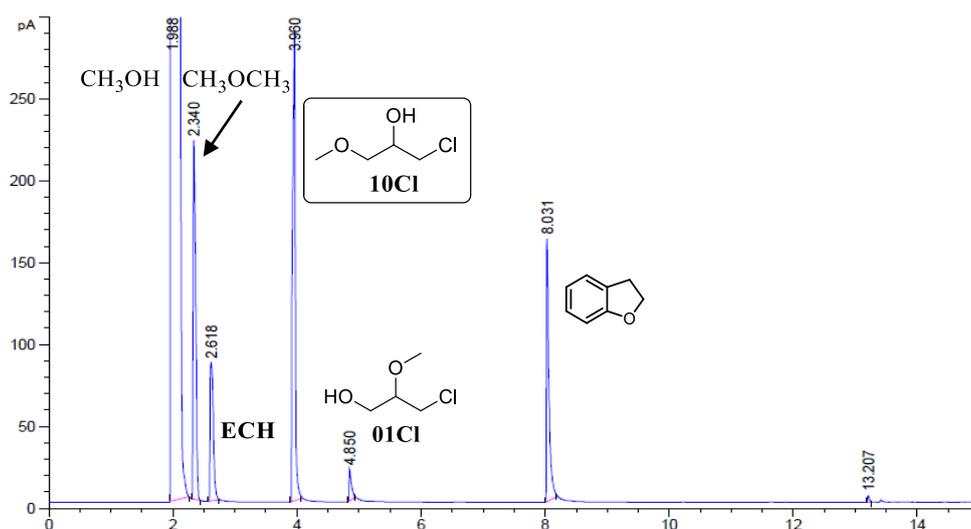


Figura 7.33. Ejemplo de cromatograma de la síntesis de **10Cl** a partir de ECH usando K10-H<sup>+</sup> (1 h).

Los productos **R0Cl** fueron aislados por cromatografía en columna para su caracterización.

Tabla 7.14. Condiciones de cromatografía en columna para la purificación de los **R0Cl** y **0RCl**.

Producto	Eluyente utilizado
<b>10Cl / 01Cl</b>	Hexano/éter (DE) 20:80
<b>20Cl / 02Cl</b>	Hexano/éter (DE) 30:70
<b>40Cl / 04Cl</b>	Hexano/éter (DE) 30:70
<b>3i0Cl / 03iCl</b>	Hexano/éter (DE) 30:70
<b>3F0Cl / 03FCI</b>	Hexano/éter (DE) 25:75
<b>Ph0Cl / 0PhCl</b>	Hexano/AcOEt 40:60

•

•

•

**R0Cl** (Rf = 0,7-0,8)

**0RCl** (Rf = 0,4-0,6)

**Oligómeros**

A continuación se presenta la caracterización de los seis 1-alcoxi-3-cloro-2-propanoles aislados:

**1-Cloro-3-metoxi-2-propanol [10Cl]:** Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,25 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, OH<sub>2</sub>), 3,79 (sx, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,61 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,1$  Hz,  $J = 4,5$  Hz, H<sub>1a</sub>), 3,51 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,1$  Hz,  $J = 5,6$  Hz, H<sub>1b</sub>), 3,33 (d, 2H,  $J = 5,5$  Hz, H<sub>3</sub>), 3,26 (s, 3H, H<sub>4</sub>).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  73,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 68,9 (CH, C<sub>2</sub>), 58,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 47,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>). CG-MS  $m/z$ : 88 ( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ ), 75 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$ ), 45 (100%,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ ), 43, 31 ( $\text{CH}_3\text{O}^+$ ).

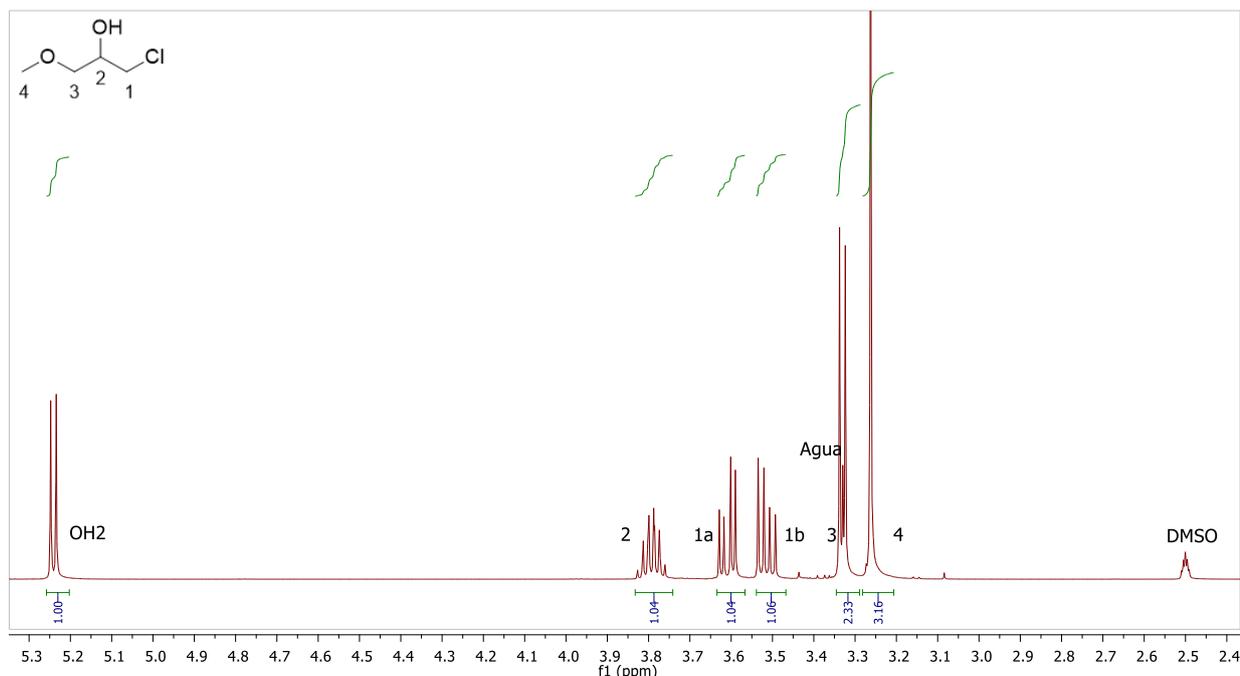


Figura 7.34. Espectro  $^1\text{H}$  RMN del derivado 1-cloro-3-metoxi-2-propanol [10Cl].

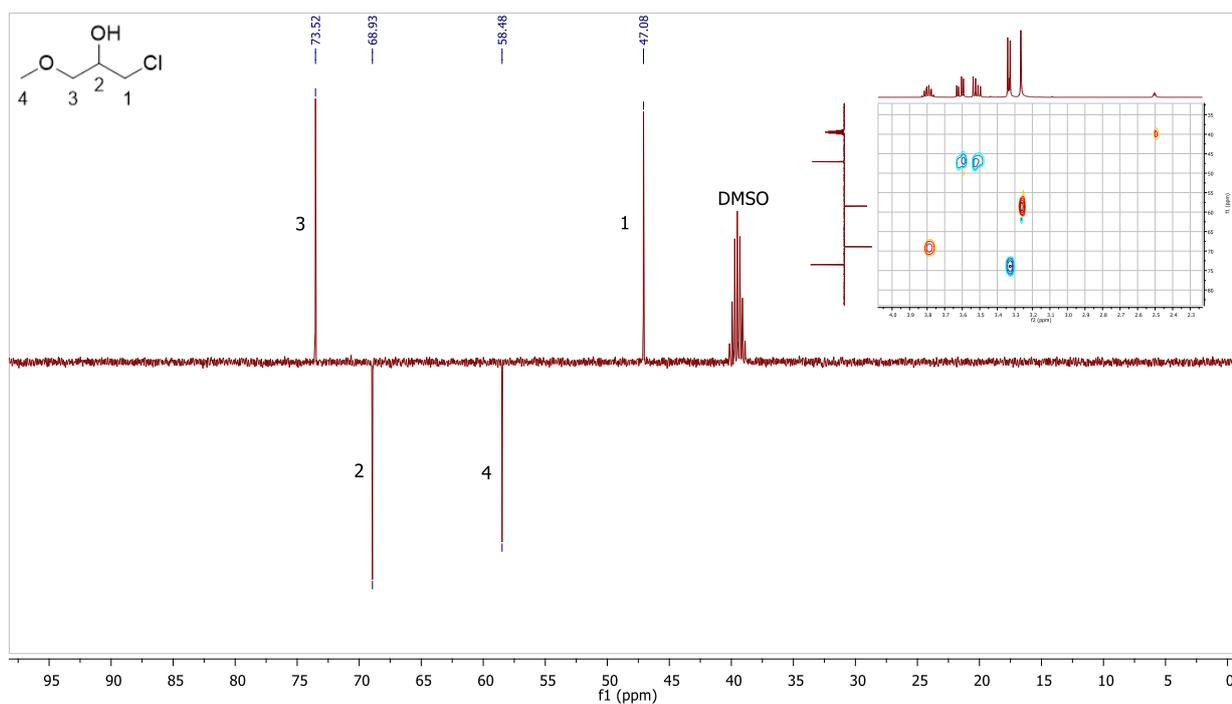


Figura 7.35. Espectros APT ( $^{13}\text{C}$  RMN) y HSQC del derivado 1-cloro-3-metoxi-2-propanol [10Cl].

**1-Cloro-3-etoxi-2-propanol [20Cl]:** Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,22 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, OH<sub>2</sub>), 3,78 (sx, 1H,  $J = 4,4$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,62 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,0$  Hz,  $J = 4,4$  Hz, H<sub>1a</sub>), 3,52 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,0$  Hz,  $J = 5,6$  Hz, H<sub>1b</sub>), 3,44 (c, 2H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,36 (d, 2H,  $J = 5,6$  Hz, H<sub>3</sub>), 1,10 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>5</sub>).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  71,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 69,1 (CH, C<sub>2</sub>), 65,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 47,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 15,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>). CG-MS (EI)  $m/z$ : 102, 89, 79, 59 (100%), 45, 43, 31.

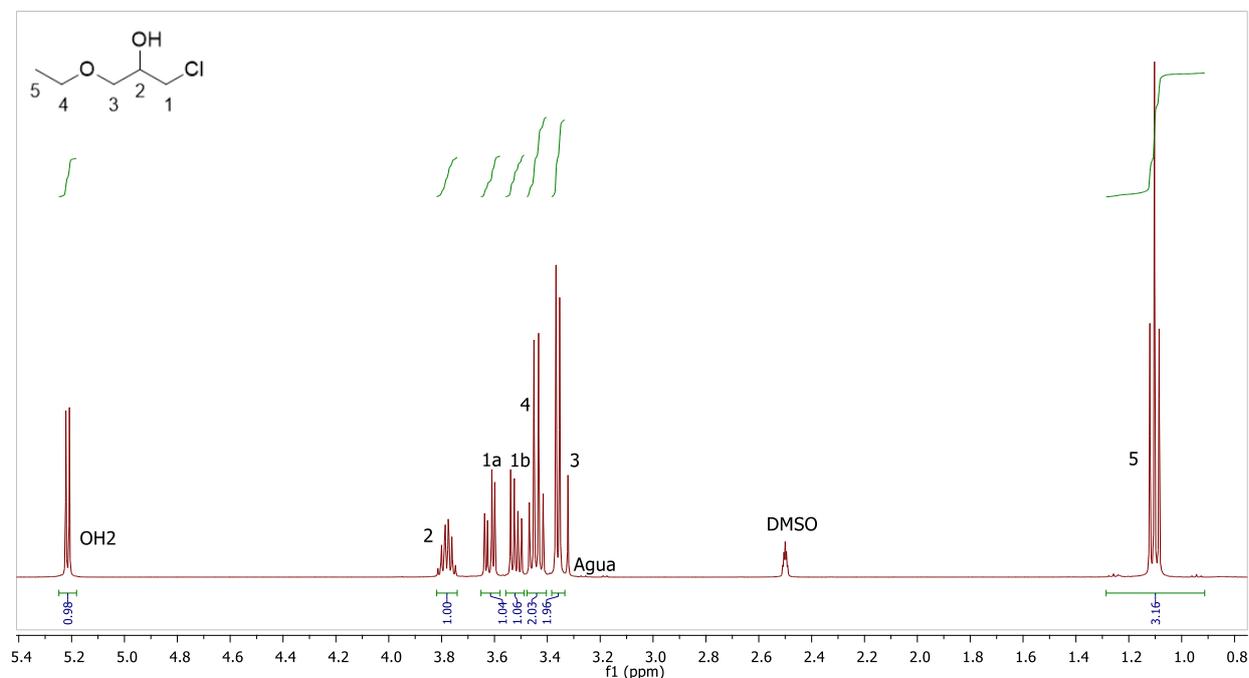


Figura 7.36. Espectro  $^1\text{H}$  RMN del derivado 1-cloro-3-etoxi-2-propanol [20Cl].

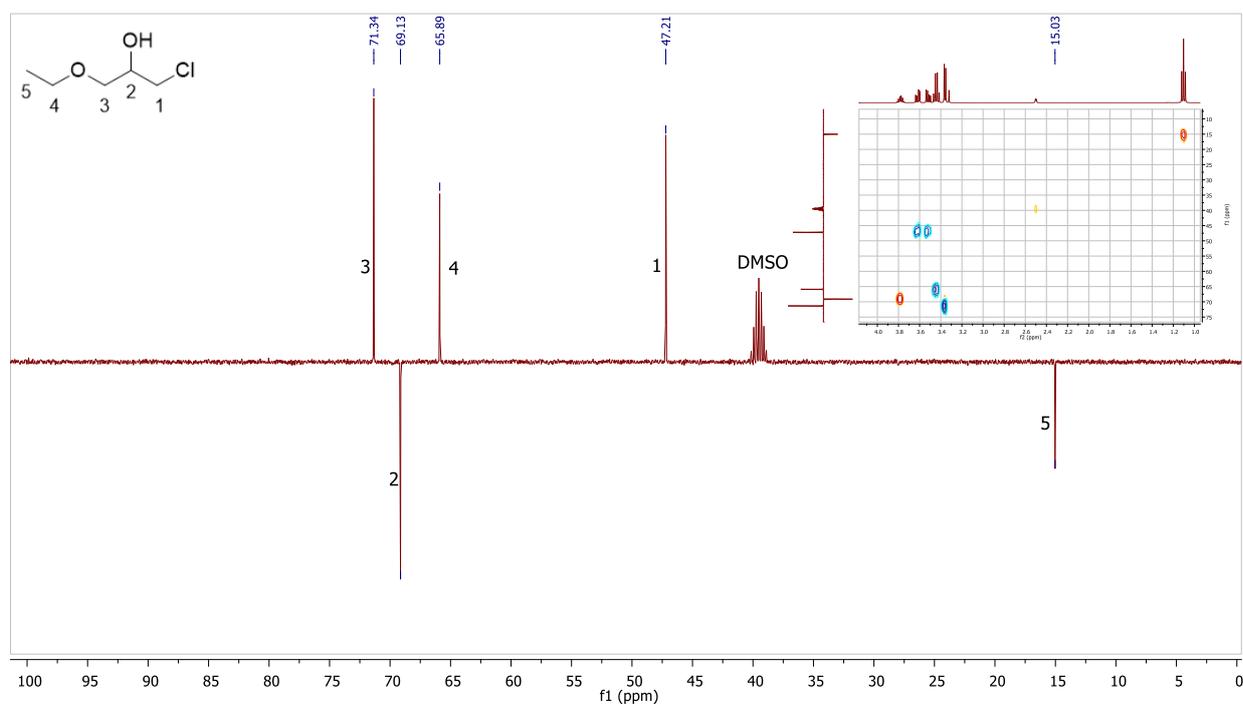


Figura 7.37. Espectros APT ( $^{13}\text{C}$  RMN) y HSQC del derivado 1-cloro-3-etoxi-2-propanol [20Cl].

**1-Butoxi-3-cloro-2-propanol [40Cl]:** Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,21 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, OH<sub>2</sub>), 3,78 (sx, 1H,  $J = 4,4$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,62 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,0$  Hz,  $J = 4,4$  Hz, H<sub>1a</sub>), 3,52 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,0$  Hz,  $J = 5,6$  Hz, H<sub>1b</sub>), 3,39 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,36 (d, 2H,  $J = 5,6$  Hz, H<sub>3</sub>), 1,47 (q, 2H,  $J = 6,3$  Hz, H<sub>5</sub>), 1,31 (sx, 2H,  $J = 7,5$  Hz, H<sub>6</sub>), 0,88 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H<sub>7</sub>).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  71,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 69,1 (CH, C<sub>2</sub>), 47,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 31,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 18,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 13,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>). CG-MS (EI)  $m/z$ : 117, 93, 87, 57 (100%), 41, 31.

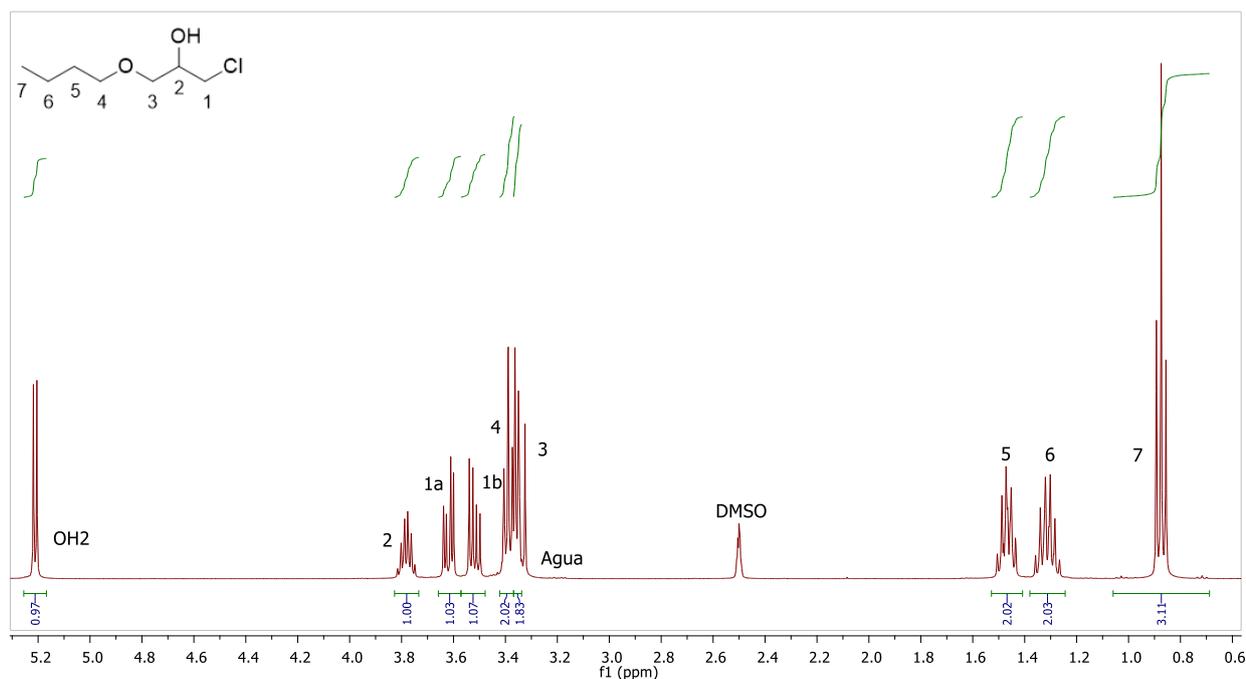


Figura 7.38. Espectro  $^1\text{H}$  RMN del derivado 1-butoxi-3-cloro-2-propanol [40Cl].

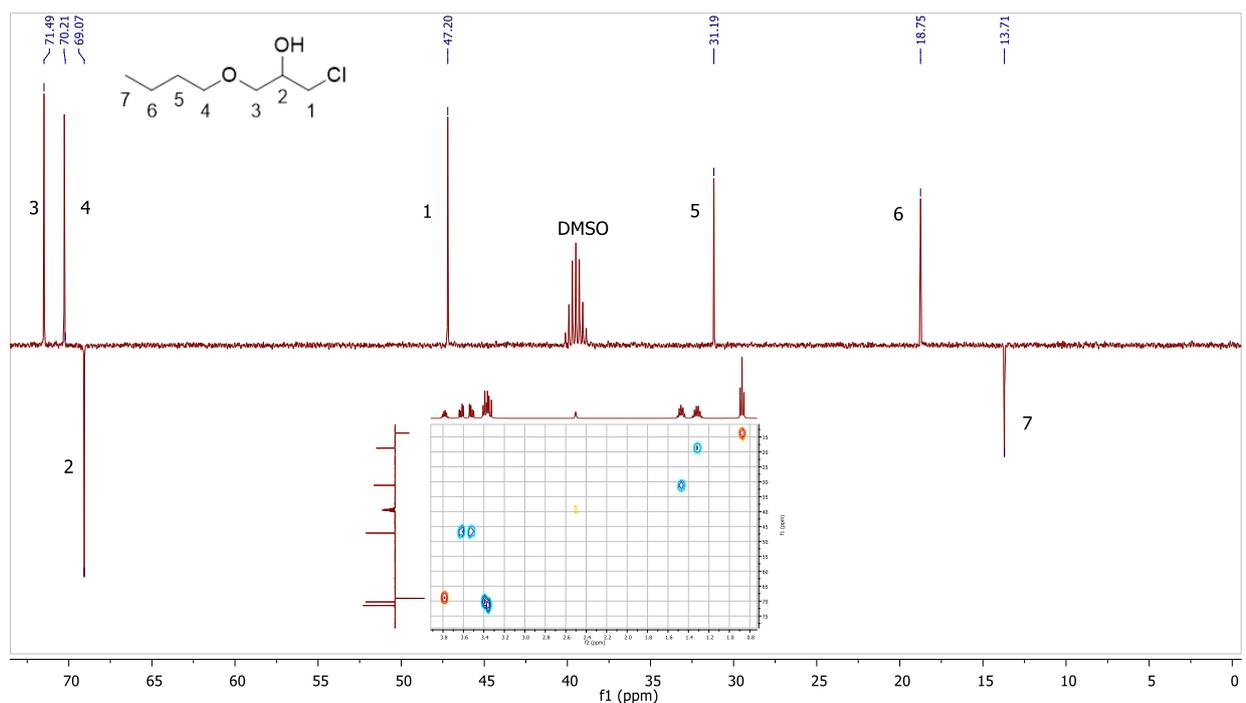


Figura 7.39. Espectros APT ( $^{13}\text{C}$  RMN) y HSQC del derivado 1-butoxi-3-cloro-2-propanol [40Cl].

CC(C)OC[C@@H](O)CCl
**1-Cloro-3-isopropoxi-2-propanol [3i0Cl]**: Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,18 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, OH<sub>2</sub>), 3,74 (sx, 1H,  $J = 4,3$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,63 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,0$  Hz,  $J = 4,3$  Hz, H<sub>1a</sub>), 3,54 (sp, 1H,  $J = 6,0$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,49-3,52 (m, 1H, H<sub>1b</sub>), 3,31-3,39 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1,08 (d, 6H,  $J = 6,1$  Hz, H<sub>5</sub>).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  71,2 (CH, C<sub>4</sub>), 69,4 (CH, C<sub>2</sub>), 68,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 47,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 22,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>). CG-MS (EI)  $m/z$ : 116, 93, 73, 61, 44, 43 (100%), 31.

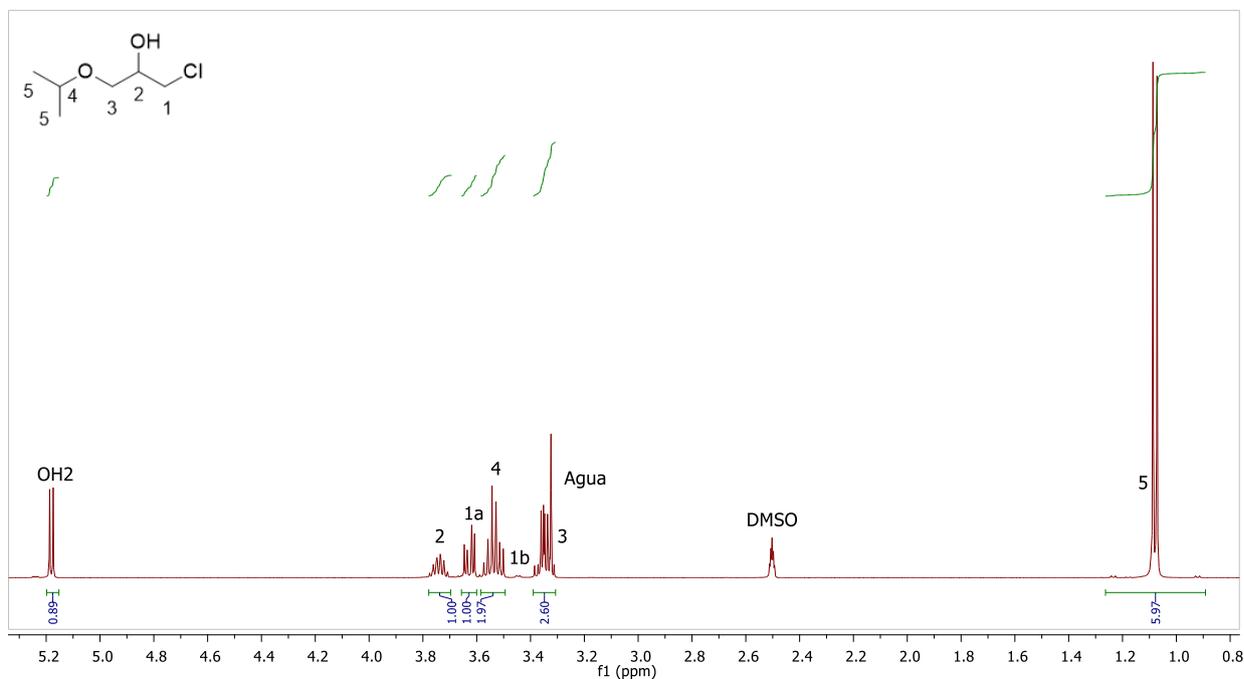


Figura 7.40. Espectro  $^1\text{H}$  RMN del derivado 1-cloro-3-isopropoxi-2-propanol [3i0Cl].

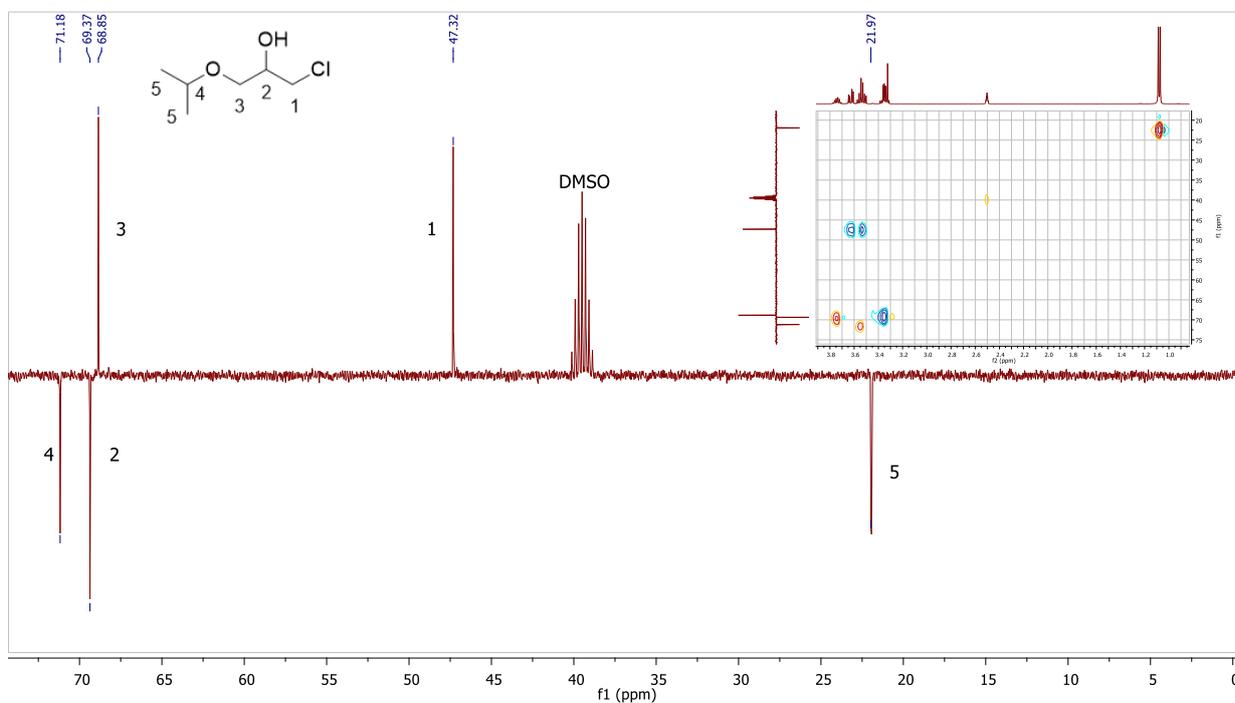


Figura 7.41. Espectros APT ( $^{13}\text{C}$  RMN) y HSQC del derivado 1-cloro-3-isopropoxi-2-propanol [3i0Cl].

ClCC(O)COCC(F)(F)F **1-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol [3F0Cl]**: Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,41 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,09 (c, 2H,  $J = 9,4$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,84 (sx, 1H,  $J = 4,5$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,58-3,67 (m, 3H, H<sub>1a</sub>, H<sub>3</sub>), 3,54 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,1$  Hz,  $J = 5,5$  Hz, H<sub>1b</sub>).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  124,4 (c, C<sup>4</sup>,  $J = 278,0$  Hz, C<sub>5</sub>), 73,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 69,0 (CH, C<sub>2</sub>), 67,6 (c, CH<sub>2</sub>,  $J = 32,0$  Hz, C<sub>4</sub>), 46,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>). IR:  $\nu$  3426 (OH), 2940, 2884, 1433, 1277, 1162, 965, 826, 750  $\text{cm}^{-1}$ . CG-MS (EI)  $m/z$ : 143, 113, 83, 79, 69, 64, 49, 43 (100%), 31.

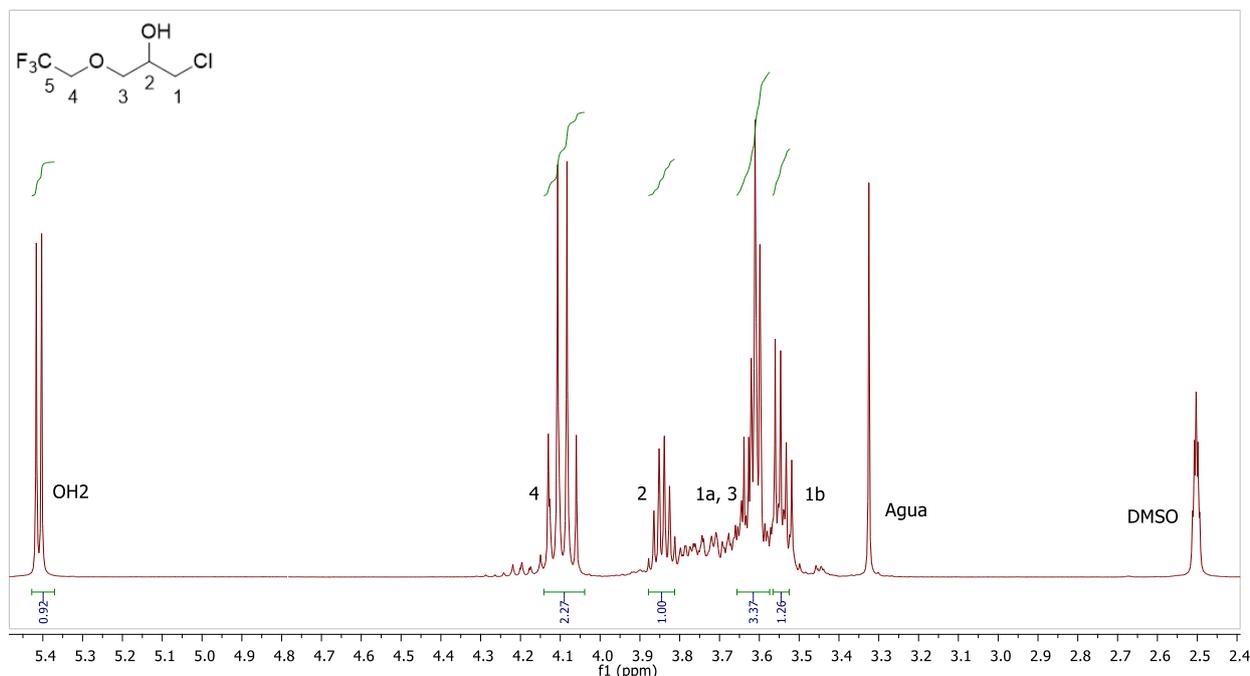


Figura 7.42. Espectro  $^1\text{H}$  RMN del derivado 1-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol [3F0Cl].

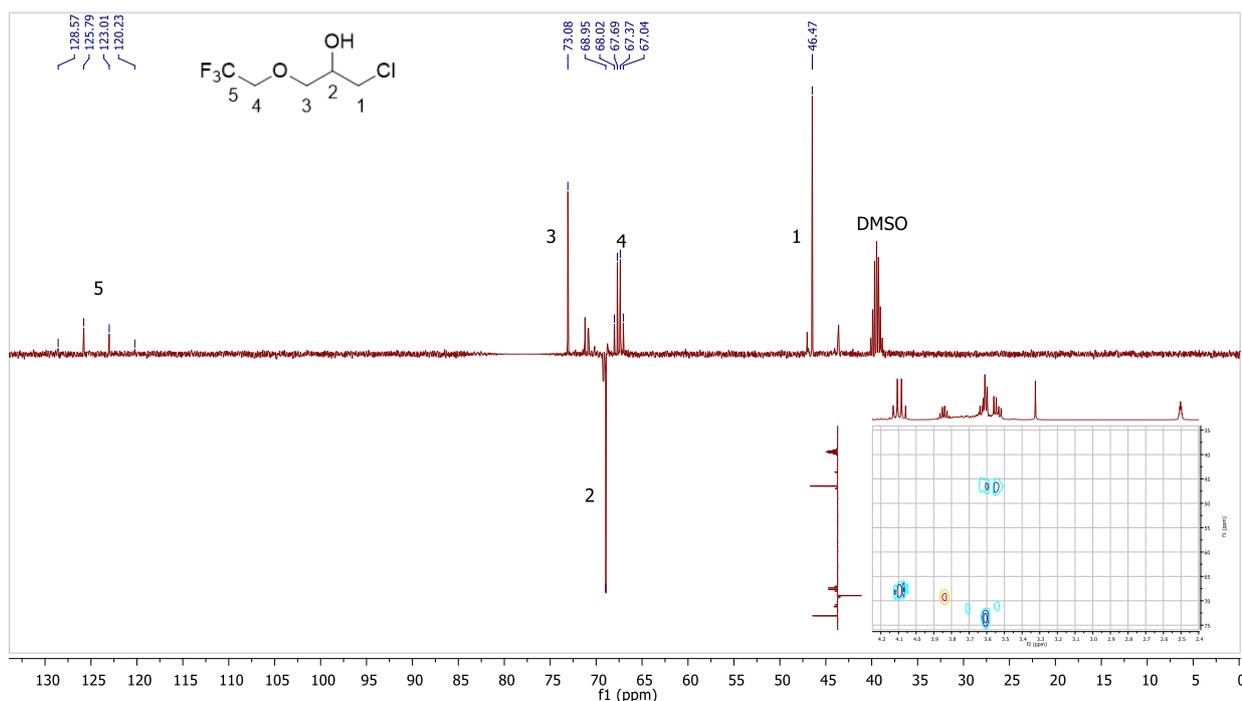
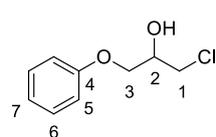


Fig. 7.43. Espectros APT ( $^{13}\text{C}$  RMN) y HSQC del derivado 1-cloro-3-trifluoroetoxi-2-propanol [3F0Cl].



**1-Cloro-3-fenoxi-2-propanol [Ph0Cl]:** Aceite.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,26-7,32 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 7,08-7,16 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 6,91-6,97 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 4,00-4,08 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3,96 (d, 2H,  $J = 4,7$  Hz, H<sub>3</sub>), 3,75 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,1$  Hz,  $J = 4,6$  Hz, H<sub>1a</sub>), 3,67 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,1$  Hz,  $J = 5,4$  Hz, H<sub>1b</sub>).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  158,9 (C<sup>4</sup>, C<sub>4</sub>), 129,5 (CH, C<sub>6</sub>), 120,8 (CH, C<sub>7</sub>), 114,5 (CH, C<sub>5</sub>), 68,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 68,6 (CH, C<sub>2</sub>), 46,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>).

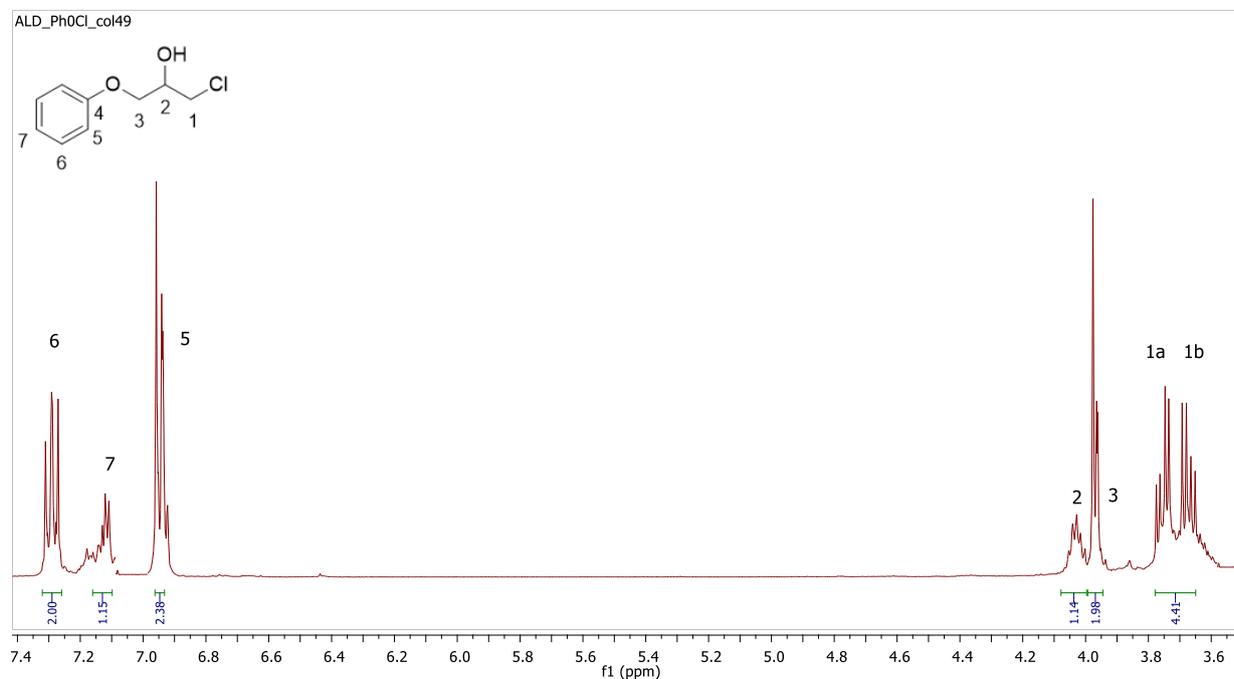


Figura 7.44. Espectro  $^1\text{H}$  RMN del derivado 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol [Ph0Cl].

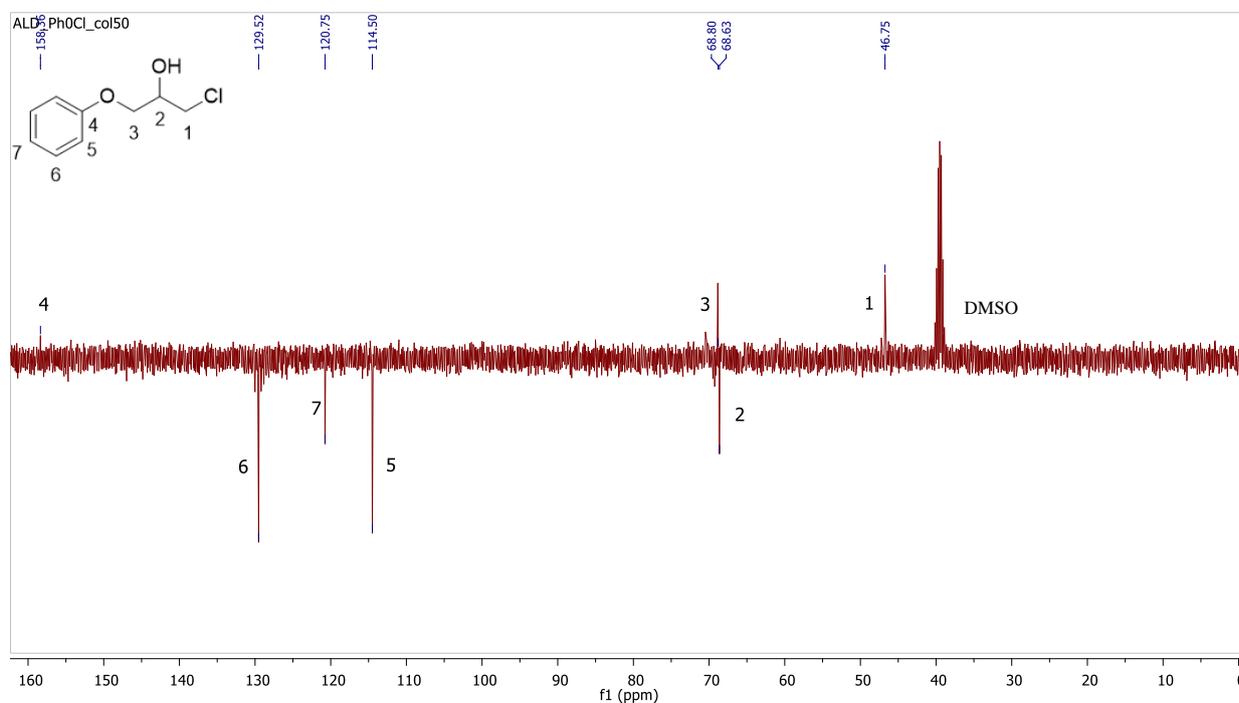


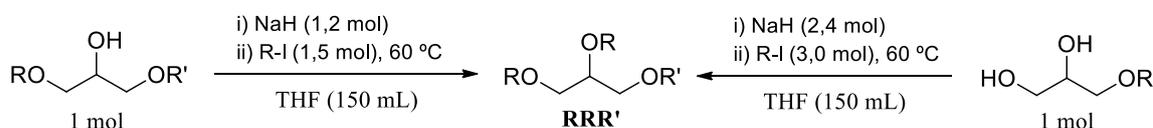
Figura 7.45. Espectro APT ( $^{13}\text{C}$  RMN) del derivado 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol [Ph0Cl].



### 7.1.19.- Escalado de la síntesis de los diéteres de glicerol no simétricos (ROR')

Pese a que los dos métodos de síntesis de diéteres **ROR'** han sido escalados con éxito, se escogió el método II ya que ofrece mejores resultados desde el punto de vista de los rendimientos de producto y de la sostenibilidad del proceso. Para ello, en un reactor de 2 L inertizado con argón se introduce el primer alcohol seco (15:1 mol con respecto a ECH) y el catalizador ácido, Montmorillonita K10-H<sup>+</sup> o Nafion<sup>®</sup> NR50, al 10% mol, y se agita calentando a 65 °C. A continuación, se añade con embudo de adición 1 mol de ECH, siguiendo la reacción mediante CG hasta la conversión completa de la ECH. El catalizador se recupera por filtración simple, se lava con metanol y se elimina el disolvente a presión reducida. Después, se introduce en el reactor el segundo alcohol seco (7,5:1 mol) y el KOH (120% mol) y se disuelve con agitación a 65 °C. Una vez homogeneizada la mezcla de reacción, se añade gota a gota el crudo de reacción de la obtención de **ROCl**. Cuando la reacción ha finalizado se enfría el reactor, se neutraliza la base con HCl, se filtran las sales formadas, se lava y se elimina el exceso de alcohol a presión reducida. Finalmente, el producto se purifica por destilación a vacío (45-100 °C a una presión de 2-3·10<sup>-2</sup> mbar). El rendimiento aislado de diéter **ROR'** fue de 48-74%, con una pureza CG superior al 98%.

### 7.1.20.- Procedimiento general de síntesis de los triéteres de glicerol RRR'



En general, los triéteres de glicerol han sido preparados por alquilación con yoduro de alquilo del correspondiente éter de glicerol desprotonado previamente mediante hidruro de sodio. En el caso de partir de un monoéter de glicerol **R00** se obtendrá un triéter **RR'R'**, si se parte de un diéter simétrico **ROR** se obtendrán triéteres **RR'R**, y finalmente, al partir de un diéter no simétrico **ROR'** se obtendrán triéteres **RR''R'**. Los resultados de la síntesis de los triéteres de glicerol han sido determinados por CG o <sup>1</sup>H RMN utilizando un P.E., además de los rendimientos aislados.

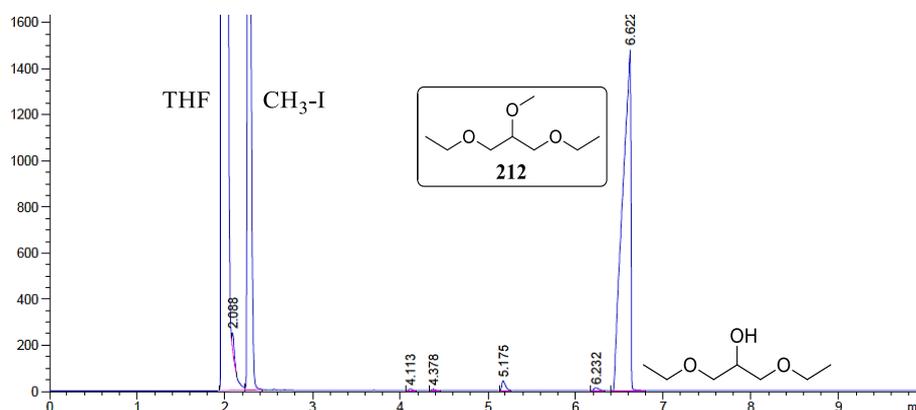
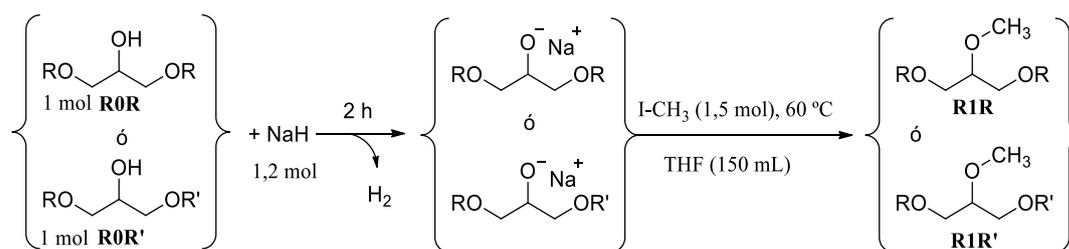
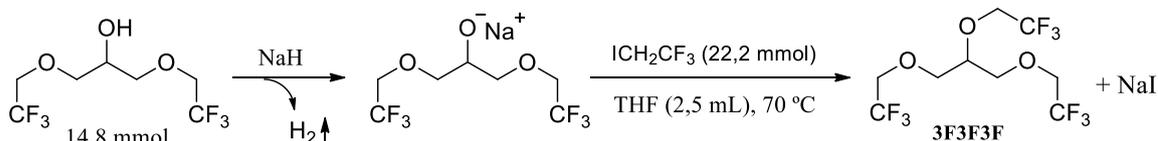


Figura 7.46. Ejemplo de cromatograma de la síntesis de 212 a partir de 202 tras 1 hora de reacción.

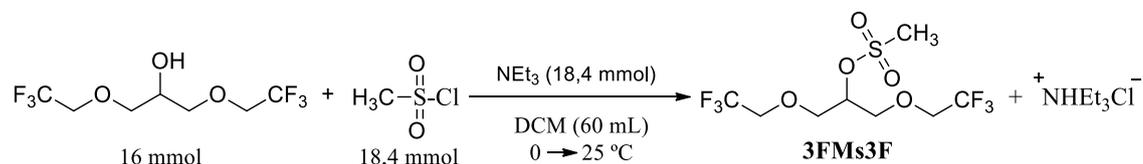
**7.1.21.- Procedimiento de síntesis de los triéteres de glicerol R1R y R1R'**


En un matraz de dos bocas seco se introducen 1,2 mol de NaH (al 60%) disueltos en 100 mL de THF seco, y a continuación se añade núcleo magnético, refrigerante, borboteador y se introduce atmósfera de argón. Después se añade gota a gota una disolución de 1 mol de diéter, ya sea simétrico **ROR** o no simétrico **ROR'**, en 50 mL de THF seco y se deja reaccionando en baño de hielo hasta finalizar el burbujeo de hidrógeno (unas 2 h). Una vez formado el alcóxido, se añade gota a gota 1,5 mol de yodometano y se comienza a calentar a 60 °C, bajo agitación enérgica. En el caso de que las sales que se forman impidan la agitación, se añade más THF seco. La reacción se sigue por CG hasta la conversión total del diéter (30-120 min). Acabada la reacción se enfría y se vierte el crudo sobre 133 mL de agua fría. Se agita para asegurar la destrucción del exceso de NaH y a continuación se neutraliza el medio básico con 0,2 mL de HCl, desapareciendo la turbidez. Se separan las dos fases extrayendo el producto con éter (3 × 66 mL). A continuación se elimina el yodo. Para ello se evaporan los disolventes orgánicos, se redisuelve el producto en DCM y se añade 1 equivalente de disolución acuosa de tiosulfato al 5% *wt*, agitando vigorosamente. Se recupera la fase orgánica, se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra por gravedad, se elimina el disolvente y finalmente el producto se purifica por destilación fraccionada a vacío utilizando una columna Vigreux. Se requiere el uso de un controlador de presión, canicas de vidrio y burbujeo de aire para evitar la formación de espumas que rompan la destilación produciendo el arrastre de sales. Los rendimientos aislados de los productos **R1R**(<sup>o</sup>) puros oscilaron entre el 62 y el 82%.

**7.1.22.- Estudio de la síntesis del triéter de glicerol 3F3F3F**


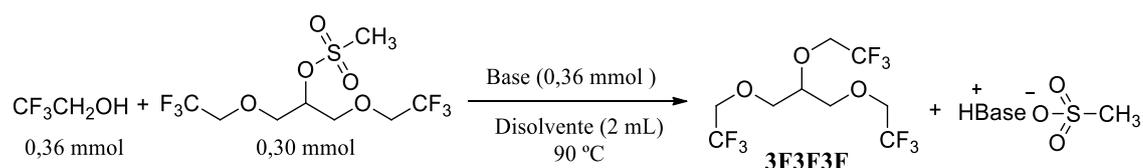
**Procedimiento I):** En un matraz de dos bocas seco y equipado con refrigerante, borboteador y núcleo magnético se disuelven 718 mg de NaH (18 mmol al 60%) en 1,5 mL de tetrahidrofurano seco. A continuación, se añaden lentamente con una bomba de adición 2,74 mL (14,8 mmol) de 1,3-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol (**3F03F**) diluidos en 1 mL de THF seco.

Transcurrido un tiempo de dos horas esta mezcla se calienta a 70 °C y se añaden lentamente 2,16 mL (22,2 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano. Tras 4 días de reacción con agitación vigorosa, se ha alcanzado el máximo rendimiento de producto **3F3F3F**, por lo que se enfría, se añade agua fría, se neutraliza con HCl diluido, se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y finalmente el producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice.



**Procedimiento II a):** A una disolución de 3 mL de diéter **3F03F** (16 mmol, 256,0 g·mol<sup>-1</sup>, 1,384 g·mL<sup>-1</sup>) y 2,6 mL de trietilamina (18,4 mmol, 101,19 g·mol<sup>-1</sup>, 0,727 g·mL<sup>-1</sup>) en 60 mL de DCM seco, se añade con agitación y en baño de hielo una disolución de 1,45 mL de CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (18,4 mmol, 114,55 g·mol<sup>-1</sup>, 1,48 g·mL<sup>-1</sup>) en 20 mL de DCM seco. La suspensión se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 5 minutos. Entonces se añaden 20 mL de agua-hielo agitando durante una hora. Se decanta en embudo, separando la fase orgánica, se lava con agua y se elimina el disolvente, obteniendo el producto **3FMs3F** puro con un 96% de rendimiento aislado.

**1,3-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-ilmetanosulfonato [3FMs3F]:** Líquido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,89 (q, 1H, *J* = 4,9 Hz), 4,15 (c, 4H, *J* = 4,1 Hz), 3,79-3,88 (m, 4H), 3,19 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 125,0 (c, *J* = 280,0 Hz, CF<sub>3</sub>), 78,9 (CH), 70,3 (CH<sub>2</sub>), 67,3 (c, *J* = 31,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 37,8 (CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 73,0 (t, *J* = 7,2 Hz, CF<sub>3</sub>). **CG-MS** *m/z*: 238 ([M+H]<sup>+</sup> – HOSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 221 ([M+H]<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 139 ([238]<sup>+</sup> – TFE), 122 ([M+H]<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113 (100%, [CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 83 ([CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 79 ([SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 61, 43.

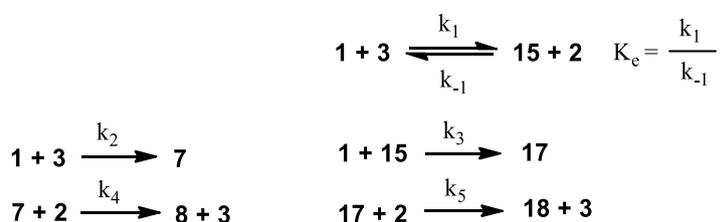


**Procedimiento II b):** En un matraz de dos bocas seco y bajo atmósfera inerte se mezclan 100 mg, es decir, 75 μL del **3FMs3F** preparado por el procedimiento IIa (0,3 mmol), 28 μL de TFE (0,36 mmol) y 0,36 mmol de base, 50 μL de NEt<sub>3</sub> o 15 mg de NaOH, en 2 mL del disolvente, TFE, THF, DMF, DCM o DMSO. Se calienta a una temperatura de 90 °C y tras 24 horas se detiene la reacción. En el caso de llevar a cabo la reacción en un reactor de presión Buchi de 10 mL, se añaden 5 mL de DMF, calentando el sistema en un baño de aceite a 150 °C. En este último caso, se produjo la desaparición parcial del mesilato de partida tras sufrir una reacción de descomposición, obteniéndose una mezcla de diferentes subproductos.

### 7.1.23.- Métodos computacionales utilizados en las consideraciones mecanísticas

Los cálculos DFT se llevaron a cabo utilizando el software Gaussian 09 y ORCA 4.0. Las optimizaciones de las geometrías moleculares, así como el cálculo de las frecuencias vibracionales y energías, se calcularon mediante B3LYP/6-311++G(d,p). El uso de funciones difusas para todos los átomos fue necesario para la correcta descripción de los compuestos aniónicos. El funcional B3LYP proporcionó buenos resultados en el caso de comparaciones de energías relativas, en un compromiso entre calidad de resultados y optimización del tiempo de procesado, pese a lo cual se utilizaron otros funcionales de densidad para calcular las energías de activación.<sup>418</sup> Todos los puntos estacionarios fueron caracterizados por análisis armónico. Las Energías Libres de Gibbs se obtuvieron a temperatura ambiente (25 °C), salvo ciertos parámetros termodinámicos calculados a la temperatura de la reacción (65 °C), permaneciendo idénticas las barreras de activación relativas. Los efectos del disolvente, muy importantes en el caso de alcoholes polares, se tuvieron en cuenta con los parámetros Gaussian para MeOH, BuOH y TFE del modelo de polarización continua IEF-PCM. Finalmente, el estado de referencia para el cálculo de las constantes fue en todos los casos una concentración de soluto 1 M a 298,15 K. Los datos completos de energía, junto con los resultados de los mencionados cálculos adicionales se pueden consultar en el Apéndice 8.2.

Las simulaciones semicuantitativas de las cinéticas de reacción presentadas en la discusión de los resultados del capítulo II se adaptan al siguiente esquema general:



**Reacciones de síntesis de R00**

**Reacciones de formación de subproductos**

Donde las ecuaciones utilizadas para el cálculo de las constantes de equilibrio y cinéticas respectivamente, junto con los valores de dichas constantes, se presentan a continuación:

$$K_e = e^{\frac{-\Delta G^0}{RT}} \quad k_c = \frac{k_B \cdot T}{h} e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad \text{Ecuaciones 7.18 y 7.19}$$

Tabla 7.15	Metanol	Butanol	TFE
<b>K<sub>e</sub></b>	84,88	185,98	0,01
<b>k<sub>1</sub></b>	2300,25	2269,0	5
<b>k<sub>-1</sub></b>	27,1	12,2	500
<b>k<sub>2</sub></b>	0,27082680	0,12245300	0,0049395
<b>k<sub>3</sub></b>	0,06841425	0,27167443	0,0934904
<b>k<sub>4</sub></b>	30	30	30
<b>k<sub>5</sub></b>	30	30	30

## 7.2.- Preparación de los DES y LTTMs

### 7.2.1.- Preparación de las sales de amonio utilizadas como componente HBA

El cloruro de colina **ChCl** fue adquirido a Alfa Aesar con una pureza del 98%. Previamente a su utilización como componente HBA en las mezclas, el **ChCl** fue purificado por recristalización en etanol absoluto (~ 10 mL/10 g sal) y secado en un desecador a vacío a 50 °C.

El cloruro de *N,N,N*-trietil-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (**N00Cl**) se preparó añadiendo en un matraz de dos bocas de 250 mL provisto de agitador magnético, refrigerante y borboteador, bajo atmósfera inerte y en baño de hielo, una disolución de 105 mL de trietilamina (0,76 mol,  $\rho = 0,73 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) en 80 mL de metanol seco, junto con 42,4 mL de 3-cloropropano-1,2-diol (0,51 mol,  $\rho = 1,32 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). La reacción se calienta a 65 °C durante 12-48 horas con agitación vigorosa. Terminada la reacción se evapora a presión reducida el exceso de trietilamina junto con el metanol. Tras la evaporación se obtiene un aceite amarillento que se lava con 150 mL de éter, obteniendo un precipitado que se filtra y se lava con acetona. Finalmente, el sólido blanco obtenido se seca a vacío a 40 °C durante 24-48 horas, obteniendo un rendimiento aislado del 91% de **N00Cl**.

La caracterización completa de las dos sales de amonio utilizadas como componentes HBA en la preparación de las mezclas se puede consultar en la sección 7.5 (descripción disolventes).

### 7.2.2.- Preparación de las mezclas de tipo eutéctico

Los nuevos disolventes se prepararon mediante mezcla directa en un vial de vidrio cerrado, seco e inertizado con argón, de la sal de amonio y el éter de glicerol en la proporción molar deseada, calentando a 70 °C mediante un baño de silicona y manteniendo una agitación vigorosa durante 10 horas. Para realizar el estudio de formación de las mezclas se emplearon dos componentes HBA, cloruro de colina **ChCl** ( $139,62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) y cloruro de *N,N,N*-trietil-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio **N00Cl** ( $211,73 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), así como 25 componentes HBD (glicerol, urea y los éteres **100**, **200**, **300**, **3i00**, **400**, **500**, **600**, **800**, **3F00**, **Ph00**, **G00**, **101**, **202**, **303**, **3i03i**, **404**, **505**, **606**, **808**, **3F03F**, **Ph0Ph**, **103i**, **111**), mezclándolos en varias proporciones molares HBA/HBD distintas (1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5 y 1:3) y a tres escalas de estudio (500 mg, 1 g, 1,5 g). En el caso de los componentes sólidos, éstos fueron previamente triturados para facilitar la mezcla. Una vez formadas las mezclas líquidas homogéneas éstas se analizan por RMN para confirmar la proporción entre el éter y la sal de amonio. Las mezclas estables se prepararon a una escala de entre 30 y 120 g en función de la necesidad existente de las mismas, utilizando una proporción molar HBA/HBD de 1:2 salvo para la mezcla ternaria **N00Cl-100/3F03F**, que fue 1:1:1.

### 7.2.3.- Estudio de la estabilidad de las mezclas con la temperatura

La estabilidad de las diferentes mezclas líquidas obtenidas siguiendo el protocolo descrito en el apartado 7.2.2 fue estudiada sometiénolas a diferentes ciclos de enfriamiento/reposo. El estado de agregación de la mezcla fue determinado por observación directa a diferentes temperaturas (70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 5, 0, -10, -18, -21, -25, -36 °C) tras un tiempo de reposo, utilizando para ello dos termómetros de precisión y varios sistemas de control de temperatura.

### 7.2.4.- Estudio de las temperaturas de cristalización y vitrificación



Figura 7.47. Calorímetros TA-Instruments Q20 (izquierda) y Q2000 (derecha).

Para la determinación de las temperaturas de fusión (p.f.) de los componentes sólidos y las temperaturas de transición vítrea ( $T_g$ ) de los disolventes se han empleado los calorímetros DSC Q20 y Q2000 TA Instruments pertenecientes al Servicio de Calorimetría ICMA-UZ, introduciendo las muestras en cápsulas herméticas de aluminio para prevenir la evaporación y empleando indio como patrón de calibración. El programa de temperaturas utilizado consistió en un gradiente de  $-10\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  de +120 a  $-50\text{ °C}$  (para los p.f.) o bien de +40 a  $-150\text{ °C}$  (para las  $T_g$ ), seguido de una isoterma de 10 min a la temperatura final y de un gradiente de calentamiento de  $+5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  hasta  $50\text{ °C}$ . En general, se realizaron varios ciclos sucesivos de enfriamiento/calentamiento.

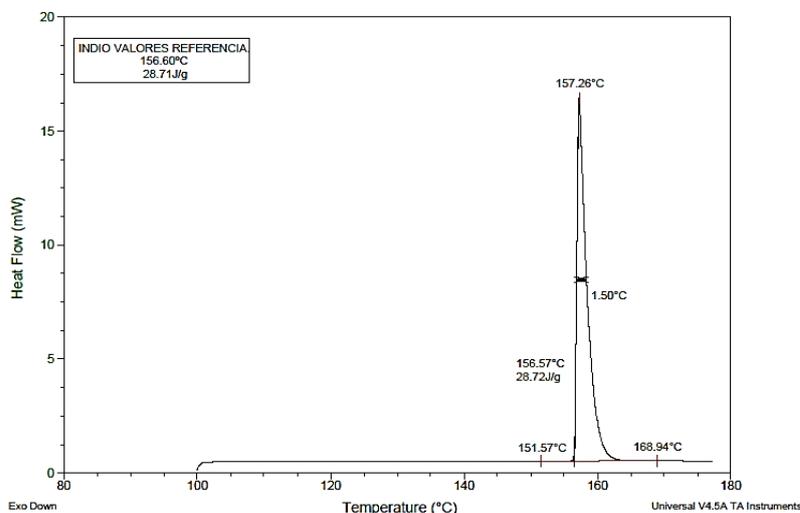


Figura 7.48. Ejemplo de DSC de calibración con indio del equipo Q20.

### 7.3.- Propiedades y clasificación de los disolventes de glicerol

La caracterización de los disolventes derivados de glicerol ha requerido el uso de diferentes instrumentos de determinación de propiedades físico-químicas y se ha realizado a distintas temperaturas (293,15–348,15 K). Para ello se ha utilizado un baño termostaticador Haake F6 con estabilidad de 0,01 K y velocidad de calentamiento de 0,5 °/min, además de un termómetro digital AΣΛ con un sensor calibrado de Pt, una resolución de 0,001 ° y una incertidumbre de  $\pm 0,01$  K.



**Figura 7.49.** De arriba a abajo y de izquierda a derecha, densímetro Anton Paar DSA-5000 M, refractómetro Abbe ZUZI 315, polarímetro WTW DM01 Kahlsico y conductímetro Crison GLP31.

#### 7.3.1.- Determinación de la densidad

La densidad fue determinada utilizando un densímetro de tubo vibrante Anton Paar modelo DSA-5000 M, que posee un termostato interno Peltier de control de temperatura con una precisión de  $\pm 0,001$  K. Tras realizar la calibración, la muestra desgasificada se introduce en un tubo de vidrio en forma de U, obteniéndose los valores de densidad (ya corregidos debido a su viscosidad) de su frecuencia de oscilación con una incertidumbre absoluta de  $\pm 5 \cdot 10^{-3} \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$  (*i.e.*  $\sim 5 \cdot 10^{-4} \%$ ).

#### 7.3.2.- Determinación de la velocidad de propagación del sonido

La velocidad de propagación del sonido se determinó en un densímetro Anton Paar DSA-5000 M. Los valores de  $u$  se obtienen por el método de tiempo de vuelo haciendo pasar pulsos ultrasónicos a través de la célula de muestra, con una incertidumbre de  $\pm 0,1 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ .

### 7.3.3.- Determinación del volumen molar

El volumen molar de los disolventes fue calculado para cada temperatura directamente a partir de los valores experimentales de densidad a través de la Ecuación 7.20 (en  $\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ),

$$V_m = \frac{M_m}{\rho} \quad \text{Ecuación 7.20}$$

donde  $M_m$  es la masa molecular (en  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) y  $\rho$  la densidad (en  $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ).

### 7.3.4.- Determinación de los coeficientes caloríficos y volumétricos

#### 7.3.4.1.- Capacidad calorífica específica isobárica (a presión constante)

La capacidad calorífica específica a presión constante ( $c_p$ ) se determinó mediante análisis DSC en un calorímetro Q2000 TA Instruments. Para ello, dicho equipo se calibró previamente con indio y zafiro, y se utilizaron cápsulas herméticas selladas una vez introducida la muestra (entre 3 y 20 mg). El programa de temperaturas consistió en un equilibrado a 283,15 K, seguido de un calentamiento de  $+10 \text{ }^\circ \cdot \text{min}^{-1}$  hasta 383,15 K. Los valores fueron obtenidos en  $\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$  dentro del intervalo de temperaturas 293,15–373,15 K, observándose para algunas muestras desviaciones variables de la linealidad a temperaturas generalmente por encima de 338,15 K. La incertidumbre relativa promedio en la medida de las capacidades caloríficas se estimó en un  $\pm 2\%$ .

La capacidad calorífica molar o calor específico molar ( $c_{p,m}$ , en  $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ ) se calculó multiplicando el valor de  $c_p$  (en  $\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$ ) por la masa molecular del líquido correspondiente.

#### 7.3.4.2.- Coeficiente de dilatación isobárico

El coeficiente de dilatación isobárico  $\alpha$  se obtuvo a partir de su definición termodinámica,

$$\alpha = \frac{1}{V_m} \left( \frac{\delta V_m}{\delta T} \right)_P \quad \therefore \delta V_m = \alpha \cdot V_m \cdot \delta T \quad (a P = \text{cte.}) \quad \text{Ecuación 7.21}$$

De la representación del volumen molar (en  $\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) frente a la temperatura se obtiene una recta cuya pendiente es el producto ( $\alpha \cdot V_m$ ), lo que permite obtener el valor de  $\alpha$  (en  $\text{K}^{-1}$ ):

$$\alpha = \left( \frac{\text{pendiente ajuste } V_m \text{ vs } T}{V_m} \right) \quad \text{Ecuación 7.22}$$

#### 7.3.4.3.- Coeficiente de compresibilidad isoentrópica

El coeficiente de compresibilidad isoentrópica  $k_s$  (en  $\text{m s}^2 \text{kg}^{-1}$ ) se obtuvo a partir de los valores experimentales de densidad (en  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ) y velocidad de propagación del sonido (en  $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ ),

$$k_s = -\frac{1}{V_m} \left( \frac{\delta V_m}{\delta P} \right)_S = \frac{1}{\rho \cdot u^2} \quad \text{Ecuación 7.23}$$

### 7.3.4.4.- Coeficiente de compresibilidad isotérmica y coeficiente adiabático

El cálculo del coeficiente de compresibilidad requirió el siguiente desarrollo de ecuaciones:

$$\begin{aligned} \text{Dados } c_P &= \left(\frac{\delta H}{\delta T}\right)_P \text{ y } c_V = \left(\frac{\delta U}{\delta T}\right)_V ; c_P - c_V = \left(\frac{\delta H}{\delta T}\right)_P - \left(\frac{\delta U}{\delta T}\right)_V. \text{ Teniendo en cuenta que } \mathbf{H} = \mathbf{U} + \mathbf{pV}, \\ c_P - c_V &= \left(\frac{\delta U}{\delta T}\right)_P + P \left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_P + \left(\frac{V\delta P}{\delta T}\right)_P - \left(\frac{\delta U}{\delta T}\right)_V = \left(\frac{\delta U}{\delta V}\right)_T \left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_P + P \left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_P = \left\{ \left(\frac{\delta U}{\delta V}\right)_T + P \right\} \left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_P \\ \text{Supuesto que } \left(\frac{\delta U}{\delta V}\right)_T &= T \left(\frac{\delta P}{\delta T}\right)_V - P \quad ; \quad c_P - c_V = \left\{ T \left(\frac{\delta P}{\delta T}\right)_V - P + P \right\} \left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_P = T \left(\frac{\delta P}{\delta T}\right)_V \left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_P \\ \text{Supuesto que } \left(\frac{\delta P}{\delta T}\right)_V \left(\frac{\delta T}{\delta V}\right)_P \left(\frac{\delta V}{\delta P}\right)_T &= -1 \quad ; \quad c_P - c_V = T \left( -\frac{\left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_P}{\left(\frac{\delta V}{\delta P}\right)_T} \right) \left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_P = -T \frac{\left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_P^2}{\left(\frac{\delta V}{\delta P}\right)_T} \\ \text{Dados } \alpha &= \frac{1}{V_m} \left(\frac{\delta V_m}{\delta T}\right)_P \text{ y } k_T = -\frac{1}{V_m} \left(\frac{\delta V_m}{\delta P}\right)_T ; \quad c_P - c_V = -T \frac{(\alpha \cdot V_m)^2}{-k_T \cdot V_m} = T \cdot V_m \cdot \frac{\alpha^2}{k_T} \end{aligned} \quad \text{Ecuación 7.24}$$

$$\text{Por otro lado, el coeficiente adiabático } \gamma \text{ se define como: } \gamma = \frac{c_P}{c_V} = \frac{\left(\frac{\delta H}{\delta T}\right)_P}{\left(\frac{\delta U}{\delta T}\right)_V} = \frac{T \left(\frac{\delta S}{\delta T}\right)_P}{T \left(\frac{\delta S}{\delta T}\right)_V} \quad \text{Ecuación 7.25}$$

Supuesto que  $\left(\frac{\delta S}{\delta T}\right)_P \left(\frac{\delta T}{\delta P}\right)_S \left(\frac{\delta P}{\delta S}\right)_T = -1$ ; y que  $\left(\frac{\delta S}{\delta T}\right)_V \left(\frac{\delta T}{\delta V}\right)_S \left(\frac{\delta V}{\delta S}\right)_T = -1$ ;

$$\frac{c_P}{c_V} = \frac{\left(\frac{\delta H}{\delta T}\right)_P}{\left(\frac{\delta U}{\delta T}\right)_V} = \frac{T \left(\frac{\delta S}{\delta T}\right)_P}{T \left(\frac{\delta S}{\delta T}\right)_V} = \frac{-\left(\frac{\delta P}{\delta T}\right)_S \left(\frac{\delta S}{\delta P}\right)_T}{-\left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_S \left(\frac{\delta S}{\delta V}\right)_T} = \frac{\left(\frac{\delta V}{\delta S}\right)_T \left(\frac{\delta S}{\delta P}\right)_T}{\left(\frac{\delta V}{\delta T}\right)_S \left(\frac{\delta T}{\delta P}\right)_S} = \frac{\left(\frac{\delta V}{\delta P}\right)_T}{\left(\frac{\delta V}{\delta P}\right)_S}$$

$$\text{Dados } k_S = -\frac{1}{V_m} \left(\frac{\delta V_m}{\delta P}\right)_S \text{ y } k_T = -\frac{1}{V_m} \left(\frac{\delta V_m}{\delta P}\right)_T ; \quad \frac{c_P}{c_V} = \frac{-V_m \cdot k_T}{-V_m \cdot k_S} = \frac{k_T}{k_S} \quad \text{Ecuación 7.26}$$

Se dispone entonces de un sistema de dos ecuaciones (7.24 y 7.26) con dos incógnitas ( $k_T$  y  $c_V$ ), a partir del cual se calcula el coeficiente de compresibilidad isotérmica en unidades de  $\text{m}^2 \text{kg}^{-1}$ .

$$k_T = \frac{c_{P,m}}{\left( \frac{c_{P,m}^2}{\frac{T \cdot V_m \cdot \alpha^2}{k_S} + c_{P,m}} \right)} \cdot k_S = \frac{k_S \left( \frac{T \cdot V_m \cdot \alpha^2}{k_S} + c_{P,m} \right)}{c_{P,m}} = \frac{T \cdot V_m \cdot \alpha^2}{c_{P,m}} + k_S \quad \text{Ecuación 7.27}$$

Donde  $T$  está en grados centígrados,  $V_m$  en  $\text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ , el coeficiente de dilatación isobárico  $\alpha$  en  $^{\circ}\text{C}^{-1}$ ,  $c_{P,m}$  en  $\text{J mol}^{-1} \text{C}^{-1}$  y el coeficiente de compresibilidad isoentrópica  $k_S$  en  $\text{m}^2 \text{kg}^{-1}$ .

### 7.3.4.5.- Capacidad calorífica específica isocórica (a volumen constante)

Del sistema de ecuaciones anterior se despeja asimismo  $c_{V,m}$ , y teniendo en cuenta las definiciones de los coeficientes  $k_T$  y  $k_S$  se obtiene la expresión 7.28 que permite el cálculo de la capacidad calorífica específica molar a volumen constante (en  $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ ):

$$c_{V,m} = \frac{c_{P,m}^2}{\left( \frac{T \cdot V_m \cdot \alpha^2}{k_S} + c_{P,m} \right)} = \frac{c_{P,m}^2}{\rho \cdot u^2 \cdot T \cdot V_m \cdot \alpha^2 + c_{P,m}} = \frac{k_S}{k_T} \cdot c_{P,m} \quad \text{Ecuación 7.28}$$

La capacidad calorífica isocórica  $c_V$  se obtiene en  $\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$  dividiendo  $c_{V,m}$  por la masa molecular.

### 7.3.5.- Polarizabilidad

#### 7.3.5.1.- Determinación del índice de refracción

El índice de refracción  $n_D$  fue determinado a diferentes temperaturas utilizando un refractómetro Abbe ZUZI 315 con controlador de temperatura. Para realizar la medida se coloca una gota de muestra sobre el prisma refractómetro iluminado por la lámpara en la línea D del sodio (589,3 nm) y se ajusta el sistema telescópico hasta el frente de refracción. Los valores de  $n_D$  fueron obtenidos con una incertidumbre absoluta inferior a  $\pm 0,0001$  y relativa de  $\pm 0,007\%$ .

#### 7.3.5.2.- Cálculo de la función dieléctrica

La función dieléctrica de los disolventes fue calculada a distintas temperaturas a partir de los valores experimentales de índice de refracción utilizando la relación de Lorentz-Lorenz:

$$f(n) = \frac{(n_D^2 - 1)}{(n_D^2 + 2)} \quad \text{Ecuación 7.29}$$

#### 7.3.5.3.- Cálculo de la refracción molar

La refracción molar se calculó a diferentes temperaturas con la ecuación de Lorentz (7.30, en  $\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ), a partir de los valores de índice de refracción y volumen molar ( $V_m$ , en  $\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ).

$$R_m = \frac{(n_D^2 - 1)}{(n_D^2 + 2)} \cdot V_m \quad \text{Ecuación 7.30}$$

### 7.3.6.- Determinación de la permitividad dieléctrica

La permitividad dieléctrica estática o constante dieléctrica fue medida gracias a un dipolarímetro Kahlsico WTWerkstätten modelo DM01, que proporciona valores de capacidad de un condensador. El equipo trabaja con corriente alterna a una frecuencia de 2 MHz, utilizando el método del batido heterodino, y para ello emplea dos osciladores diferentes, uno fijo de cuarzo y otro variable de tipo L-C equipado con la célula de medida (C) y un condensador patrón variable ( $C_p$ ). Las señales de ambos circuitos entran a un comparador que proporciona la diferencia de frecuencias, que a su vez se muestra en la pantalla del oscilógrafo en forma de figuras de *Lissajous*. El método de análisis empleado es el de superposición, en el que se superponen las ondas de los dos osciladores, anulándose la diferencia de frecuencias cuando aparece una línea horizontal. Para ello, tres condensadores cilíndricos termostatizados por una chaqueta metálica se emplearon para cubrir todo el rango de valores experimentales de  $\epsilon$ : la célula DFL2 de 1 a 4,7 en el rango D1 y de 4,2 a 6,9 en el rango D2; y la célula MFL2/MS de 6 a 23, operando en el rango M1. Las células utilizadas fueron previamente calibradas ( $C_0$ , en pF) con líquidos de referencia de alta pureza como por ejemplo 1-clorobutanol, 1,2-dicloroetano o anisol, en función del rango de  $\epsilon$  abarcado.

Finalmente, la permitividad ( $\epsilon_x$ ) se calculó a partir de la Ecuación 7.31, que se obtiene por diferencia con un líquido de referencia R, con una incertidumbre relativa máxima de  $\pm 0,05\%$ .

$$C_p^X - C_p^R = C_0 (\epsilon_x - \epsilon_R) \quad \text{Ecuación 7.31}$$

Señalar que debido a su alta constante dieléctrica, el líquido **3F00** requirió otra técnica de medición, la reflectometría en el dominio de tiempo (TDR). Esta técnica se basa en la aplicación de un pulso de energía y la posterior observación de las características de la primera onda reflejada. Sin embargo, la TDR sólo permite la obtención del valor de  $\epsilon$  a 298,15 K.

### 7.3.7.- Cálculo de la función de Kirkwood

Los valores de la función o propiedad de Kirkwood fueron calculados a partir de los valores de la constante dieléctrica determinada previamente gracias a la expresión 7.32.

$$g(\epsilon) = \frac{(\epsilon-1)}{(2 \cdot \epsilon + 1)} \quad \text{Ecuación 7.32}$$

### 7.3.8.- Determinación del momento dipolar permanente

El momento dipolar promedio  $\langle \mu^2 \rangle^{1/2}$  fue calculado (en Debyes) a partir de la constante dieléctrica y otras magnitudes físico-químicas experimentales, utilizando la ecuación de Onsager:

$$\langle \mu^2 \rangle = \frac{9 \cdot k \cdot T}{4 \pi \cdot N_A} \cdot \frac{M}{\rho} \cdot \frac{(\epsilon - n_D^2) \cdot (2\epsilon + n_D^2)}{\epsilon \cdot (n_D^2 + 2)^2} \quad \text{Ecuación 7.33}$$

Donde  $k$  es la constante de Boltzmann ( $1,3806504 \cdot 10^{-16}$  erg·K<sup>-1</sup>),  $T$  es la temperatura en Kelvin,  $N_A$  es el número de Avogadro ( $\text{mol}^{-1}$ ),  $M$  es la masa molecular en  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $\rho$  es la densidad en  $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ,  $\epsilon$  es la constante dieléctrica y  $n_D$  el índice de refracción medido para la línea D del Na.

### 7.3.9.- Determinación de los parámetros solvatocrómicos

En la determinación de los parámetros  $E_T^N$ ,  $\pi^*$  y  $\beta$  se utilizó un espectrofotómetro de doble haz UV modelo Jasco V-670, empleando una velocidad de barrido espectral de  $40 \text{ nm} \cdot \text{min}^{-1}$ , una anchura de banda de 1,0 nm en el UV-Vis y de 20,0 nm en el IR próximo, y resolución de 0,1 nm. El equipo dispone de una lámpara de deuterio para trabajar en el ultravioleta y otra de wolframio para la zona del visible, produciéndose el cambio de lámpara a 350 nm. Los espectros de absorción en los disolventes se registraron colocando una cubeta de muestra y otra con el blanco (disolvente sin pigmento). Las cubetas empleadas tienen un paso óptico de 10 mm y un volumen de muestra de 1 mL. Cada muestra se preparó tomando el volumen optimizado de una disolución del pigmento en DCM destilado, eliminando el disolvente y redisolviendo en el disolvente a determinar. De cada espectro, realizado por triplicado, se tomó la  $\lambda_{\text{max}}$ , se comprobó el punto de anulación de la primera derivada, y se determinaron los valores de los parámetros mediante las ecuaciones pertinentes.

### 7.3.9.1.- Determinación del parámetro $E_T^N$ de Reichardt

En el caso del parámetro de Reichardt la amplitud de barrido utilizada fue de 400 a 650 nm para el caso de los monoéteres y sus mezclas, y de 500 a 750/900 nm para el resto de los disolventes estudiados. Inicialmente fue necesario optimizar la concentración del pigmento para cada familia de disolventes, en función de la solubilidad de la betaína de Reichardt en el disolvente, de tal forma que se ajustase a un valor de absorbancia del máximo cercano a 1. Las concentraciones de betaína óptimas fueron  $5 \cdot 10^{-4}$  M en los éteres de glicerol, y entre  $7,5 \cdot 10^{-4}$  y  $9 \cdot 10^{-4}$  M en los DES. Los valores de  $E_T(30)$  y del parámetro  $E_T^N$  se calcularon mediante las ecuaciones 7.34 y 7.35.

$$E_T(30)(\text{en kcal} \cdot \text{mol}^{-1}) = \frac{28591}{\lambda_{\max}(\text{nm})} \quad \text{Ecuación 7.34}$$

$$E_T^N = \frac{E_T(30) - 30,7}{32,4} \quad \text{Ecuación 7.35}$$

### 7.3.9.2.- Determinación del parámetro $\pi^*$ de Kamlet-Taft

En el caso del parámetro  $\pi^*$ , la amplitud de barrido fue de 240 a 400 nm. La concentración optimizada de p-nitroanisol fue  $1,0-1,5 \cdot 10^{-4}$  M en los éteres de glicerol y  $1-2 \cdot 10^{-4}$  M en los DES. Los valores de  $\pi^*$  se obtuvieron a través de la  $\lambda_{\max}$  de la banda  $\pi-\pi^*$  mediante la Ecuación 7.36:

$$\pi^*(p\text{-nitroanisol}) = 14,57 - 4270 \cdot \tilde{\nu}_{\max} = 14,57 - \frac{4270}{\lambda_{\max}(\text{nm})} \quad \text{Ecuación 7.36}$$

### 7.3.9.3.- Determinación del parámetro $\beta$ de Kamlet-Taft

En el caso del parámetro  $\beta$ , la amplitud de barrido fue de 240 a 400 nm. La concentración de p-nitrofenol fue de  $8 \cdot 10^{-5}$  M en los éteres de glicerol y de  $1 \cdot 10^{-4}$  M en los DES, siendo especialmente problemático este parámetro con la concentración y con la presencia de impurezas. Los valores de  $\beta$  se calcularon a través de la  $\lambda_{\max}$  de la banda de absorción con la Ecuación 7.37,

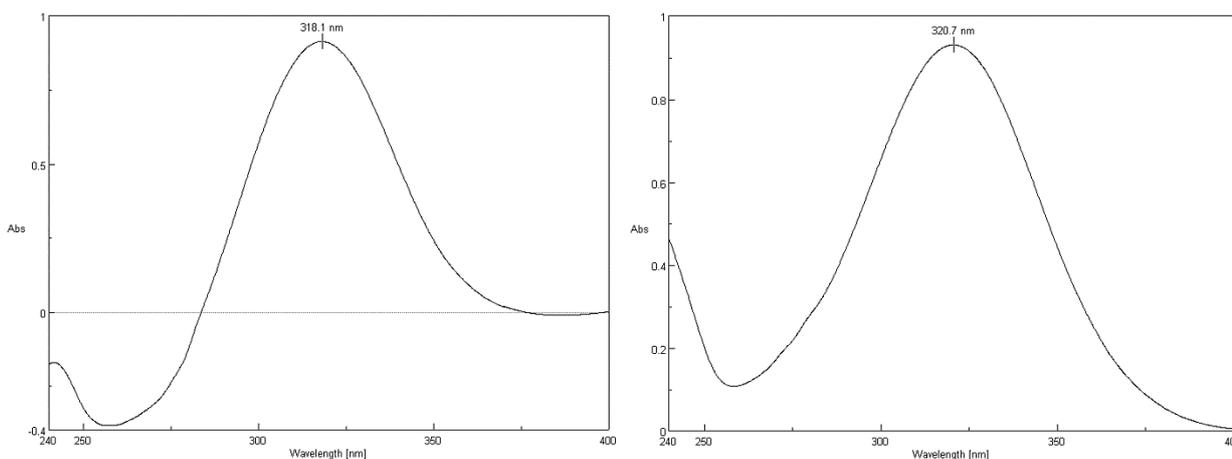


Figura 7.50. Espectros UV de p-nitroanisol en N00Cl-100 y de p-nitrofenol en ChCl-100.

$$\beta (p - \text{nitrofenol}) = 12,126 - \frac{3460}{\lambda_{\max}(nm)} - 0,57 \cdot \pi^* - 0,12 \cdot \delta \quad \text{Ecuación 7.37}$$

donde  $\pi^*$  se determinó previamente y  $\delta$  es el parámetro de corrección de las interacciones de fondo, cuyo valor es 1,0 para los disolventes aromáticos, 0,5 para los halogenados y 0,0 en el caso de los alifáticos. En el caso de emplear p-nitroanilina en lugar de p-nitrofenol la expresión usada fue:

$$\beta (p - \text{nitroanilina}) = 11,134 - \frac{3580}{\lambda_{\max}(nm)} - 1,125 \cdot \pi^* \quad \text{Ecuación 7.38}$$

#### 7.3.9.4.- Determinación del parámetro $\alpha$ de Kamlet-Taft

El parámetro  $\alpha$  se obtiene a partir del desplazamiento relativo que se produce entre dos señales en un espectro de carbono  $^{13}\text{C}$  RMN, utilizando como pigmento *N,N*-dimetilbenzamida. En este caso se disolvió la benzamida en 0,5-0,6 mL del disolvente de glicerol deseado en una concentración optimizada de 0,50 M. A continuación se introdujo esta mezcla en un tubo de RMN, junto con un capilar relleno con DMSO deuterado y sellado, y se realizó un experimento APT. El valor experimental de  $\alpha$  se obtuvo de la diferencia de desplazamiento químico entre el carbono en orto del anillo aromático y el carbono del carbonilo de la *N,N*-dimetilbenzamida.

$$\alpha (\text{benzamida}) = 0,356 \cdot ((d_{\text{orto}} - d_{\text{CO}}) - 42,42 - 0,53 \cdot \pi^*) \quad \text{Ecuación 7.39}$$

Por otro lado, una vez que se dispone de los valores experimentales de los parámetros  $E_{\text{T}(30)}$  y  $\pi^*$  se puede realizar el cálculo del valor de  $\alpha$  mediante la Ecuación 7.40.

$$\alpha (\text{calculado}) = 0,0649 \cdot E_{\text{T}(30)} - 2,03 - 0,72 \cdot \pi^* \quad \text{Ecuación 7.40}$$

#### 7.3.10.- Determinación de la viscosidad

La viscosidad cinemática de los disolventes fue determinada utilizando diferentes viscosímetros Schott Ubbelohde de caída suspendida y tiempos de flujo intermedio. En la Tabla 7.16 se recogen los viscosímetros empleados en el presente trabajo en función del tiempo de flujo.

**Tabla 7.16. Viscosímetros Ubbelohde empleados en el presente trabajo.**

Nº	Modelo	Disolventes medidos	Rango de viscosidad (cSt)	Valor de $k$ ( $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-2}$ )
<b>0c</b>	50103	<b>RRR</b>	0,5 – 3	0,002835
<b>0a</b>	50101	<b>R0R, R0R'</b> a T <sup>a</sup> elevadas	0,8 – 5	0,004959
<b>I</b>	50110	<b>R0R, R0R'</b>	1,2 – 10	0,01029
<b>Ia</b>	50111	<b>R00, 606-808</b> , mezclas con <b>ChCl</b> a temperaturas altas	5 – 50	0,04957
<b>Iic</b>	50123	<b>500-800</b> y mezclas con <b>N00Cl</b> y <b>ChCl</b> a temperaturas bajas	30 – 300	0,3157
<b>III</b>	50130	DES conteniendo <b>Ar00</b> y <b>000</b>	100 – >1000	1,0000

El líquido es introducido en el reservorio del viscosímetro, entre 14 y 20 mL de muestra, que a su vez se instala dentro de un baño termostatizado gracias a un circuito externo de agua. Se requiere un tiempo de equilibrado mínimo de 15 minutos después de cada cambio de temperatura. A continuación el líquido es bombeado hasta el reservorio superior mediante una pera de goma. Las medidas se realizan midiendo con un cronómetro el tiempo que tarda el líquido en atravesar el espacio limitado entre dos enrases (tiempo de flujo), al menos por triplicado y con variaciones inferiores a  $\pm 0,5$  s. Previamente a la medida de la viscosidad, el viscosímetro debe ser limpiado con agua, mezcla crómica y acetona, y secado rigurosamente. Los valores de viscosidad cinemática  $\nu$  son obtenidos a través de la Ecuación 7.41, en centistokes ( $1 \text{ cSt} = 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ).

$$\nu = k \cdot (t - \Delta_{HC}) \quad \text{Ecuación 7.41}$$

Donde  $k$  es la constante del viscosímetro (en  $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-2}$ , véase la Tabla 7.16),  $t$  el tiempo de flujo promedio (en segundos) y  $\Delta_{HC}$  la corrección de energía cinética. Se han empleado las correcciones de Hagenbach en función del tiempo para líquidos puros (ISO 3105, DIN 51562), solamente en el caso de los éteres de glicerol para tiempos  $< 60$  s en **IIc**,  $< 140$  s en **Ia**,  $< 500$  s en **I** y  $< 1000$  s en **0a** y **0c**. La incertidumbre relativa en los valores de viscosidad cinemática fue inferior a  $\pm 0,2\%$  para todos los éteres de glicerol, e inferior a  $\pm 0,5\%$  para el caso de los DES.



Figura 7.51. Montaje experimental para la determinación de la viscosidad y detalle del viscosímetro.

La viscosidad dinámica  $\eta$  fue calculada a partir de los valores experimentales de viscosidad cinemática y densidad mediante la Ecuación 7.42, en centipoises ( $1 \text{ cP} = 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}^{-1}$ ):

$$\eta = \nu \cdot \rho \quad \text{Ecuación 7.42}$$

donde  $\nu$  es la viscosidad en centistokes y  $\rho$  la densidad en  $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ . La incertidumbre relativa en la viscosidad dinámica se calculó inferior a  $\pm 0,16\%$  para el caso de los éteres de glicerol y de sus mezclas con **N00Cl**, e inferior a  $\pm 0,4\%$ , para el caso de las mezclas con **ChCl**.

### 7.3.11.- Determinación de la conductividad iónica

La determinación de la conductividad iónica de los DES fue llevada a cabo empleando un conductímetro Crison GLP31 que cubre todo el rango de conductividades observado. Previamente a su uso el instrumento fue calibrado utilizando tres disoluciones de KCl de referencia, de 147, 1413  $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  y 12,88  $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-1}$  (a 298,15 K). La medición se llevó a cabo por triplicado en un tubo de ensayo cerrado, conteniendo unos 5 mL de muestra y sumergido en un baño termostatzado. Previamente, la cámara y los electrodos de Pt se limpian con agua milli Q y con acetona y se secan. La incertidumbre absoluta en las medidas de conductividad osciló entre  $\pm 0,1$  y  $\pm 20 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ , lo que supone una incertidumbre relativa inferior a  $\pm 0,4\%$  en todos los casos.

### 7.3.12.- Determinación de la tensión superficial

La tensión superficial fue determinada gracias a un tensiómetro de volumen de gota Lauda TVT-2 mediante la medida del volumen de una gota de líquido con alta precisión a una temperatura determinada. Para ello la jeringa de medida dispone de una camisa de polimetacrilato unida a un baño termostatzador Lauda ecoline RE-204 que permite mantener una temperatura constante con una precisión de  $\pm 0,01$  K. La jeringa se lavó previamente a su uso con isopropanol y se secó. El procedimiento comenzó llenando la jeringa con la muestra ( $\sim 2,5$  mL) y eliminando las burbujas de aire. A continuación se cierra y se termostatiza la cámara durante al menos 15 minutos, y se introducen los parámetros de medida, el valor de la densidad del líquido y el radio del capilar (1,690 mm), tras lo cual el equipo comienza a generar gotas de muestra, midiendo volumen y tiempo de caída de dichas gotas gracias a un sensor óptico. Las medidas se realizaron en cuatro ciclos de cuatro réplicas (gotas) cada uno, con una desviación estándar máxima de  $5,0 \mu\text{m}$ .



Figura 7.52. Tensiómetro Lauda TVT-2 utilizado para medir la tensión superficial.

Finalmente, los valores de tensión superficial  $\gamma$  se obtuvieron de la Ecuación 7.43 (en  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ ).

$$\gamma = (1000 \cdot a^2 \cdot 500 \cdot \Delta\rho \cdot 9,80665) \quad \text{Ecuación 7.43}$$

Donde  $\Delta\rho$  es la diferencia entre la densidad del disolvente y la densidad del aire ( $0,0011 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ) y  $a$  es el Factor de Harkins-Brown, que se calcula mediante la siguiente expresión:

$$a = \frac{\text{radio capilar}}{\text{Wilkinson}(r/a)} = \frac{0,001690}{\left[ \left( Z \cdot (0,50832 + Z \cdot (1,5257 + Z \cdot (-1,2462 + 0,60642 \cdot Z))) \right) - 0,0115 \right]} \quad \text{Ecuación 7.44}$$

donde  $Z$  es el cociente  $\frac{0,001690}{\sqrt[3]{V_{\text{got}} \cdot 0,000000001}}$ , obtenido directamente del volumen de gota medido. La incertidumbre absoluta promedio osciló entre  $\pm 1 \cdot 10^{-2}$  y  $\pm 1 \cdot 10^{-1} \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ , creciente con el valor de tensión  $\gamma$ . La incertidumbre relativa calculada fue inferior a  $\pm 0,3\%$  en todos los casos.

### 7.3.13.- Determinación del punto de ebullición y la entalpía de vaporización

Los puntos de ebullición de todos los éteres de glicerol fueron determinados mediante análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en un calorímetro DSC Q20 TA Instruments. Previamente a los análisis, el equipo fue calibrado con indio (valores de referencia  $429,75 \text{ K}$ ,  $28,71 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ). Las muestras (entre  $2$  y  $10 \text{ mg}$ ) se introdujeron en cápsulas de aluminio microperforadas T-Zero Pan Hermetic LidW/Pin Hole a presión atmosférica, siendo sometidas a un gradiente de temperatura de  $20 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$  en el rango de temperaturas  $298,15\text{--}573,15/673,15 \text{ K}$ . El valor del punto de ebullición se tomó de la temperatura *onset* del pico, que es independiente de la cantidad de muestra o gradiente utilizado, con una incertidumbre estimada de  $\pm 1 \text{ K}$ .

Los análisis DSC permitieron la obtención de la entalpía de vaporización del disolvente en  $\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ . La entalpía molar de vaporización (en  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) se obtuvo de la siguiente expresión:

$$\Delta H_{\text{vap},m} = \frac{\Delta H_{\text{vap}} \cdot M (\text{g}\cdot\text{mol}^{-1})}{1000} \quad \text{Ecuación 7.45}$$

### 7.3.14.- Cálculo de la densidad de energía cohesiva

La densidad de energía cohesiva  $c$  fue calculada en MPa a partir de los datos de entalpía de vaporización y volumen molar, utilizando para ello la Ecuación 7.46.

$$c = \frac{\Delta U_{\text{vap}}}{V_m} = \frac{\Delta H_{\text{vap}} - R \cdot T}{M_m \cdot \rho^{-1}} \quad \text{Ecuación 7.46}$$

Donde la entalpía de vaporización está en  $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $R$  es la constante universal de los gases,  $T$  la temperatura en Kelvin,  $M_m$  la masa molecular en  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  y  $\rho$  la densidad en  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ .

### 7.3.15.- Cálculo de los parámetros de solubilidad

El parámetro de solubilidad de Hildebrand fue calculado en  $\text{MPa}^{1/2}$  directamente a partir del valor de densidad de energía cohesiva  $c$ , utilizando para ello la Ecuación 7.47.

$$\delta_H = \sqrt{c} \quad \text{Ecuación 7.47}$$

### 7.3.16.- Cálculo de la presión de vapor

Las presiones de vapor de todos los éteres de glicerol pudieron ser estimadas utilizando el software de cálculo T.E.S.T. EPA (Toxicity Estimation Software Tool) versión 4.2.1. Actualmente se están determinando las presiones de vapor experimentales mediante el método estático con una incertidumbre de  $\pm 5 \cdot 10^{-3}$  % utilizando tres manómetros electrónicos Edward's Barocell 659, termostatizados a 396,15 K, para evitar condensaciones, y que cubren el rango de 0 a 1000 torr.

### 7.3.17.- Inflamabilidad: Cálculo del Flash Point

Las temperaturas *flash point* (F.P.) de los éteres de glicerol fueron calculadas utilizando el software T.E.S.T. EPA (Toxicity Estimation Software Tool), versión 4.2.1, que posee una enorme base de datos de compuestos orgánicos. Para ello se ha utilizado el método de consenso, que promedia los valores obtenidos mediante cuatro métodos de cálculo. En general, se han tenido en cuenta los métodos de contribución simple de grupos, el de jerarquización de clústeres, el FDA y el del vecino más cercano,<sup>281</sup> prescindiendo de este último en el caso de los monoéteres debido a la gran desviación con respecto a los resultados experimentales. En general, los valores calculados mostraron buena correlación con los escasos valores empíricos disponibles (error del 0,5% para **100**, 3% para **111**, y 10% para **101**). Además, los resultados calculados fueron más precisos que los proporcionados por el software ACD/Labs (*Advanced Chemistry Development*) versión 11.02 (©1994-2017) o por los métodos de estimación a partir de los puntos de ebullición.<sup>93</sup>

**Tabla 7.17. Valores de Flash Point del disolvente 100 calculados a través de diferentes métodos.**

Exptal.	Grupos	J. clústeres	FDA	Vecindad	Consenso	ACDLabs	P.eb. <sup>93</sup>
<b>92,00 °C</b>	85,86 °C	96,68 °C	91,92 °C	45,27 °C	<b>91,49 °C</b>	99,6 °C	114,8 °C

### 7.3.18.- Hidrofobia

Los valores corregidos de  $\Delta \text{LogP}^{298}$  fueron calculados utilizando el software T.E.S.T. EPA (Toxicity Estimation Software Tool), versión 4.2.1, basado en la teoría de contribución de grupos, y que mejoró los resultados preliminares obtenidos con el programa ACD/Labs (versión 11.02).

### 7.3.19.- Hidrofilia, higroscopicidad y solubilidad en agua

La higroscopicidad de los disolventes, así como la miscibilidad con agua (% en peso para disolventes saturados con agua), fueron medidas con un equipo Karl-Fischer o por RMN con disolvente deuterado seco. La solubilidad en agua (en  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) fue calculada usando el software T.E.S.T. EPA, versión 4.2.1, el cual también permitió el cálculo del factor hidrofílico (Hy).

### 7.3.20.- Miscibilidad con disolventes orgánicos

Los ensayos de miscibilidad de los éteres de glicerol se realizaron de forma cualitativa analizando las fases resultantes de la mezcla de cantidades crecientes de éter con un disolvente orgánico hasta una concentración 1,0 M. Para ello se utilizó la siguiente selección de disolventes: n-pentano, tolueno, DE, THF, DCM, AcOEt, ACE, ACN, BuOH, DMSO y MeOH. Los ensayos de miscibilidad de las mezclas se realizaron de forma cuantitativa agitando una cantidad pesada (0,5 mL) en presencia del mismo volumen de disolvente de extracción (n-pentano, AcOEt, DE, MIBK) y separando las dos fases. Los ensayos se realizaron por triplicado, analizando por pesada y  $^1\text{H}$  RMN el extracto seco (una vez evaporado el disolvente orgánico) y el DES recuperado.

### 7.3.21.- Estabilidad de los disolventes

La estabilidad térmica de los disolventes fue analizada realizando termogramas TGA en un Q20 TA Instruments. Las muestras (10-14 mg) se colocaron en cápsulas de aluminio bajo atmósfera inerte de  $\text{N}_2$  y se calentaron hasta 500 °C a una velocidad de 10 °C·min<sup>-1</sup>. Los análisis realizados proporcionaron la temperatura de descomposición (además de la T<sub>1%</sub> y T<sub>10%</sub>).

El contenido en peróxidos fue determinado de forma semicuantitativa (en mg·L<sup>-1</sup>) utilizando las tiras reactivas Quantofix<sup>®</sup>, basadas en una reacción de oxidación de peróxidos catalizada por la enzima peroxidasa fijada al papel, la cual genera compuestos de color azul.

### 7.3.22.- Ecotoxicidad de los disolventes

Para todos los éteres de glicerol, el software de estimación de toxicidad T.E.S.T. EPA (<http://www.epa.gov/nrmrl/std/qsar/qsar.html>), versión 4.2.1, gracias a su completa base de datos ecotoxicológicos, ha permitido el cálculo de los siguientes parámetros de ecotoxicidad:

<i>Log LC<sub>50</sub> (48 h)</i>	<i>Daphnia magna</i>
<i>Log LC<sub>50</sub> (96 h)</i>	<i>Fathead minnow</i>
<i>Log IGC<sub>50</sub> (48 h)</i>	<i>Tetrahymena pyriformis</i>
<i>Log LD<sub>50</sub></i>	<i>Rata (administración por vía oral)</i>
<i>Factor de bioacumulación</i>	
<i>Índice de mutagenicidad</i>	
<i>Toxicidad en el desarrollo</i>	

utilizándose la clasificación de *Passino & Smith* para clasificar a los disolventes en función de su ecotoxicidad.<sup>323</sup> La ecotoxicidad de los disolventes de tipo eutéctico está siendo actualmente determinada gracias al bioindicador *Vibrio fischeri* siguiendo el protocolo de la Dra. Giner.<sup>271</sup>

## 7.4.- Aplicaciones

Los productos obtenidos en las aplicaciones se han caracterizado por RMN y CG-MS, pero por una cuestión de espacio sus espectros no serán presentados en esta memoria. La caracterización de los fármacos basados en la estructura del glicerol se puede encontrar en la sección 7.5.

### 7.4.1.- Procedimiento para la síntesis de Guaifenesina

En un matraz de dos bocas de 25 mL seco se introducen 1,7 mL de guayacol (15 mmol) junto con el catalizador, NaOH (al 20% mol). Una vez disuelto el catalizador se añade 1 mmol de glicidol mediante adición lenta. Cuando todo el sustrato ha reaccionado, tras 36 horas de reacción a 65 °C, se enfría, se neutraliza el NaOH, se filtran las sales y se lava. El producto puro se obtiene mediante cromatografía en columna de sílice (eluyente hexano-acetato de etilo 60:40, 64% rdto.). El seguimiento de la reacción se hizo mediante CG utilizando como P.I. anisol (15% wt).

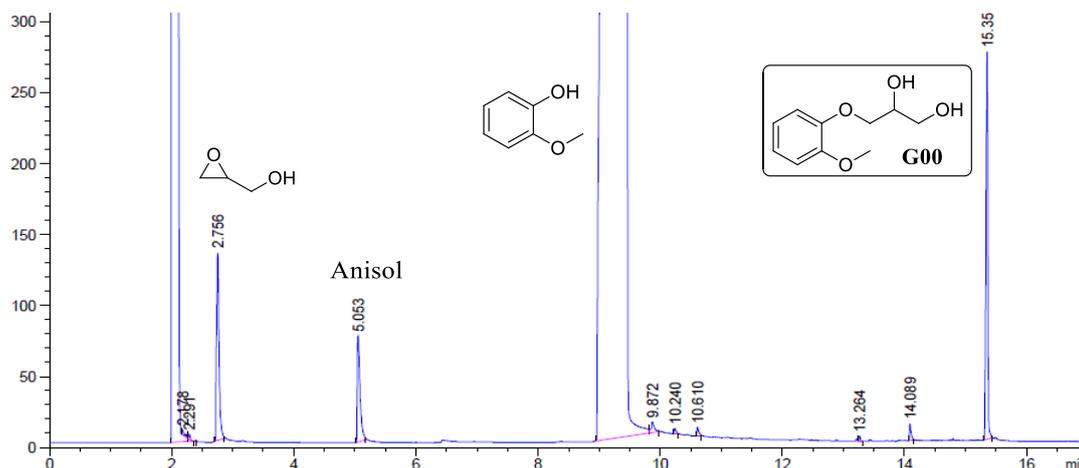


Figura 7.53. Ejemplo de cromatograma de la síntesis de guaifenesina (catalizador NaOH, 2 h).

La guaifenesina fue calibrada para la cuantificación de su rendimiento con la ecuación 7.49.

$$\frac{\text{masa guaifenesina}}{\text{masa anisol}} = 1,2927 \cdot \frac{\text{Área guaifenesina}}{\text{Área anisol}} + 0,4955 \quad [r^2 = 0,9997] \quad \text{Ecuación 7.48}$$

$$\text{Rendimiento G00 (\%)} = \left( \frac{\text{mg anisol} \cdot \left( 1,2927 \cdot \frac{\text{Área G00}}{\text{Área anisol}} + 0,4955 \right)}{\text{mmol glicidol} \cdot \text{Mm G00}} \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.49}$$

### 7.4.2.- Procedimiento para la síntesis de Mefenesina

En un matraz de dos bocas seco se introducen 1,5 mL de o-cresol (15 mmol) y 0,2 mmol de LiOH o NaOH. Una vez homogeneizado y termostatizado el sistema a 65 °C se añade con adición lenta 1 mmol de glicidol. Transcurridas entre 3 y 6 horas de reacción a dicha temperatura se neutraliza el catalizador, se filtra y se lava. El producto puro se obtiene por cromatografía en columna utilizando un gradiente de elución de hexano-AcOEt (de 80:20 a 20:80, 88% rdto.).

El seguimiento de la reacción se hizo mediante CG utilizando como P.I. anisol (15% wt). La mefenesina fue calibrada para la cuantificación de su rendimiento con la Ecuación 7.51.

$$\frac{\text{masa mefenesina}}{\text{masa anisol}} = 1,3797 \cdot \frac{\text{Área mefenesina}}{\text{Área anisol}} + 0,3716 \quad [r^2 = 0,9991] \quad \text{Ecuación 7.50}$$

$$\text{Rendimiento Me00 (\%)} = \left( \frac{\text{mg anisol} \cdot \left( 1,3797 \cdot \frac{\text{Área Me00}}{\text{Área anisol}} + 0,3716 \right)}{\text{mmol glicidol} \cdot \text{Mm Me00}} \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.51}$$

#### 7.4.3.- Procedimiento para la síntesis de (S)- y (R)-Ph00, G00 y Me00

En un matraz de dos bocas de 25 mL seco se introduce el alcohol necesario (75 mmol), ya sea fenol, guayacol u o-cresol. A continuación, se añade el catalizador, KOH o NaOH al 20% mol, y se agita calentando a 65 °C. Cuando se ha disuelto reactivo y catalizador, se añade gota a gota (S)-(-)- o (R)-(+)-glicidol (5 mmol, 0,35 mL), completándose la reacción en un tiempo de 6-30 h. Terminada la reacción, se neutraliza el catalizador con HCl diluido, se filtra, se lava con THF, se decantan los polímeros, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de sílice, utilizando como eluyente diferentes mezclas hexano-AcOEt, respectivamente 40:60, 60:40 y 80:20, para la obtención de (S)- o (R)-Ph00, (S)- o (R)-guaifenesina o (S)- o (R)-mefesina. Los rendimientos aislados del correspondiente fármaco enantioméricamente puro oscilaron entre el 42 y el 85%, con una pureza CG superior al 99%.

#### 7.4.4.- Procedimiento para la síntesis de los precursores de prenalterol

En un matraz de dos bocas seco se introducen 4,35 mmol de 4-benzoxifenol y se disuelven en la menor cantidad posible de tolueno seco. Se añade el catalizador, K10-H<sup>+</sup> (10% mol) y se comienza la adición lenta de la *rac*- o (S)-ECH (5 × 0,35 mmol). Tras unas 6 horas de reacción a 110 °C con agitación a 1000 rpm, se enfría la reacción. A continuación se filtra la arcilla, se lava con THF, se evaporan los disolventes a presión reducida, y finalmente el producto se purifica por cromatografía en columna (eluyente hexano-tolueno 5:95), obteniendo un 38% de rendimiento aislado del precursor protegido (<sup>4-BnO</sup>)Ph0Cl más el precursor desprotegido (<sup>4-OH</sup>)Ph0Cl.

#### 7.4.5.- Procedimiento para la síntesis de los precursores de propranolol

En un matraz de dos bocas se funde 1-naftol (10:1 mol con respecto a ECH) tras lo cual se añade el catalizador ácido K10-H<sup>+</sup> (10% mol) y se comienza la adición lenta de la *rac*- o (S)-ECH. Después de una hora de reacción a 140 °C con agitación vigorosa, se filtra la arcilla en caliente, lavándola con THF, el cual se elimina a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de sílice permite aislar en primer lugar el precursor Nf0Cl con el eluyente hexano-tolueno 40:60 (37%) y a continuación el precursor Nf00 con un gradiente de tolueno-AcOEt (38%).

#### 7.4.6.- Preparación de las NPs de paladio mediante reducción química de $\text{H}_2\text{PdCl}_4$

Una disolución de 100 mL de  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$  (2,0 mM) preparada en un matraz aforado conteniendo 35,4 mg de  $\text{PdCl}_2$ , 2 mL de  $\text{HCl}$  0,2 M y enrasado con agua desionizada, se introduce en un matraz de 500 mL de dos bocas. A continuación, se añaden 94 mL de etanol, 444,6 mg de PVP y 140 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , manteniendo la mezcla resultante a su temperatura de reflujo durante tres horas. Se aprecia un cambio de color de amarillo a negro debido a la reducción del  $\text{Pd}^{\text{II}}$  a  $\text{Pd}^0$ , oxidándose a su vez el etanol a acetaldehído. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y el disolvente se evapora junto con los subproductos ( $\text{HCl}$  y  $\text{MeCHO}$ ), obteniendo un sólido de color negro que se lava con etanol. Tras una nueva evaporación se obtienen las NPs Pd-PVP, las cuales se suspenden en 66 mL de etanol absoluto.

La inmovilización de las NPs Pd así preparadas en los disolventes derivados de glicerol se realiza añadiendo 1 mL de la suspensión etanólica de NPs a un matraz Schlenck seco y provisto de agitador magnético. A continuación se añade 1 mL del disolvente neotérico (LI [bmim]PF<sub>6</sub>, glicerol, gliceril éter o disolvente eutéctico), se dispersa con agitación vigorosa durante varios minutos y finalmente se evapora el etanol a presión reducida con agitación hasta su eliminación completa, obteniendo sistemas catalíticos estables NPs Pd-PVP/disolvente (3 mM Pd, 0,3%).

#### 7.4.7.- Preparación de las NPs Pd-PVP/R00 por hidrogenación en éteres de glicerol

En un sistema Fisher-Porter provisto de agitador magnético se disuelven 11,2 mg de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,05 mmol) y 111 mg de PVP (20:1) en 5 mL de disolvente derivado de glicerol, previamente secado, agitando bajo argón a temperatura ambiente hasta la disolución completa del precursor. Tras realizar vacío, el sistema es presurizado con una atmósfera de 3 bar de  $\text{H}_2$  llevando a cabo una agitación *overnight* a una temperatura de 80 °C. Transcurrido este tiempo el sistema se despresuriza obteniéndose una suspensión coloidal negra (10 mM Pd, 1%) que se conserva en argón hasta su uso en catálisis (previa dilución de la misma).



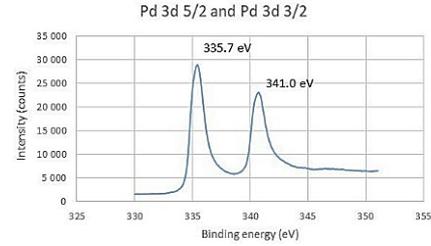
#### 7.4.8.- Preparación de las NPs Pd por reducción *in situ* en los disolventes eutécticos

En un sistema Fisher-Porter seco y provisto de núcleo magnético se disuelven 11,2 mg de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,05 mmol) en 5 mL de disolvente eutéctico seco (**ChCl-R00**, **N00Cl-R00**). Entonces el sistema es inertizado introduciendo atmósfera de argón. Una vez disuelto el precursor se calienta hasta 80 °C, obteniendo tras un tiempo de 10-12 h una suspensión coloidal negra (10 mM Pd, 1%) que se canula a un matraz Schlenck para su almacenamiento bajo atmósfera de argón.

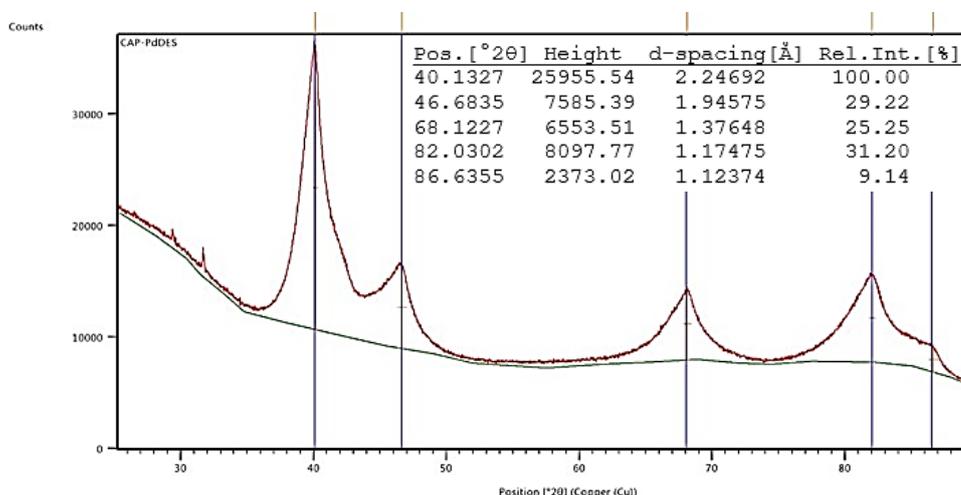
### 7.4.9.- Caracterización de los sistemas catalíticos preparados

Todos los sistemas catalíticos preparados fueron estudiados en las instalaciones del instituto LHFA de la UPS-Toulouse III mediante análisis visual (carácter coloidal y estabilidad con el tiempo) y microscopía TEM, empleando un microscopio JEOL JEM 1400 a 120 kV. Las distribuciones de tamaños de partícula y los diámetros promedio de las NPs fueron obtenidas de las imágenes TEM, aplicando el software “Image-J” asociado a “Microsoft Excel Macro C.P.”. El sistema NPs Pd **N00CI-100** fue también caracterizado mediante IR, AE, ICP, XPS, PXRD y TEM (estado sólido). Para ello, las muestras fueron secadas aplicando vacío y temperatura, previamente a su introducción en viales Eppendorf. Los espectros IR fueron registrados en el rango 4000-400 cm<sup>-1</sup> en un espectrómetro FTIR Varian 640. El análisis elemental fue realizado en el “Service d’Analyse” del *Laboratorio de Química de la Coordinación* (LCC, Toulouse), utilizando un Perkin Elmer 2400 Series II, y para el ICP un espectrómetro ICP iCAP 6300 (Tabla 7.18).

**Tabla 7.18. Resultados de los análisis elemental, de ICP y de XPS cuantitativo.**

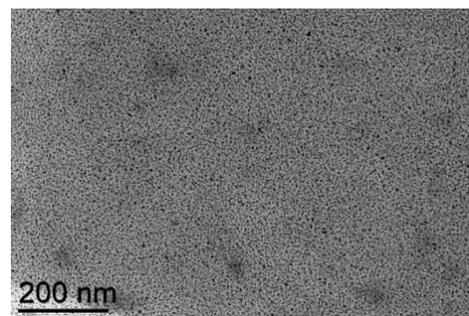
Elemento	AE (%)	ICP (%)	% atómico (XPS)	% en peso (XPS)	Análisis XPS del Pd
Carbono	5,29	5,23	29,3	10,9	
Hidrógeno	0,46	0,39	-	-	
Nitrógeno	0,95	0,97	2,8	1,2	
Cloro	-	-	1,3	3,2	
Oxígeno	-	-	48,1	23,8	
Pd (ICP-AES)	88,9	88,0	18,5	60,9	

Los análisis XPS fueron llevados a cabo en un analizador hemisférico SPECS PHOIBOS 150 a una presión de 5·10<sup>-10</sup> mbar (t.a.), utilizando como fuente de excitación radiación R-X monocromática Al K $\alpha$  (1486,74 eV, 350 W). La Difracción de Rayos-X fue realizada en un difractómetro “Xpert Pro Panalytical” con  $\alpha$ (Cu K $\alpha$ 1, K $\alpha$ 2) = 1,54060, y 1,54443 Å.



**Figura 7.54. Difractograma de Rayos-X (PXRD) del Pd<sup>0</sup>, para la estructura de tipo fcc de las NPs de Pd. Se incluyen los patrones de difracción para los cinco planos cristalográficos de mayor intensidad.**

Finalmente, el sistema coloidal **NPs Pd N00Cl-100** fue analizado en el estado sólido, caracterizando la muestra mediante microscopía TEM (imagen lateral, con 7688 NP). Para ello, el sistema catalítico fue previamente centrifugado a 3000 r.p.m. durante 10 minutos tras la adición de etanol absoluto ( $2 \times 5$  mL) y después de acetona ( $2 \times 2$  mL).



#### 7.4.10.- Aplicación de los sistemas catalíticos en la reacción de Heck-Mizoroki

En un matraz Schlenck seco se dispone 1 mL de NPs Pd-PVP previamente inmovilizado en el disolvente de glicerol (3 mM Pd, 0,3%). A continuación, se añade el núcleo magnético junto con la mezcla formada por 0,1 mL de yodobenceno (0,9 mmol), 0,2 mL de acrilato de butilo (1,4 mmol) y 0,3 mL de trietilamina (2,17 mmol). El Schlenck sellado se introduce en un baño de aceite de silicona calentado a una temperatura de 100 °C. Tras 4 horas de reacción el sistema se enfría para proceder a la extracción del producto. Para ello, se realizan dos extracciones con 10 mL y otras dos con 5 mL de n-pentano, a 65 °C con agitación vigorosa y tiempos de 20 minutos entre cada extracción. Una vez extraído el producto del medio de reacción, el sistema catalítico se seca a vacío con agitación, previamente a su reutilización en catálisis. En el caso de los medios **3F00**, **N00Cl-3i00** y **3i00**, fue necesario realimentar con éter el disolvente extraído en el ciclo anterior.

El seguimiento de la reacción se realiza en un cromatógrafo HP 7890 Series II, equipado con una columna capilar de fenilsilicona (5,5%) Zebron ZB-5HT INFERNO. Las temperaturas del inyector y del detector fueron 280 °C. El programa CG consistió en calentar a 70 °C durante 1 min, un gradiente de 20 °C·min<sup>-1</sup> durante 9,0 min y una isoterma final a 250 °C durante 8 min.

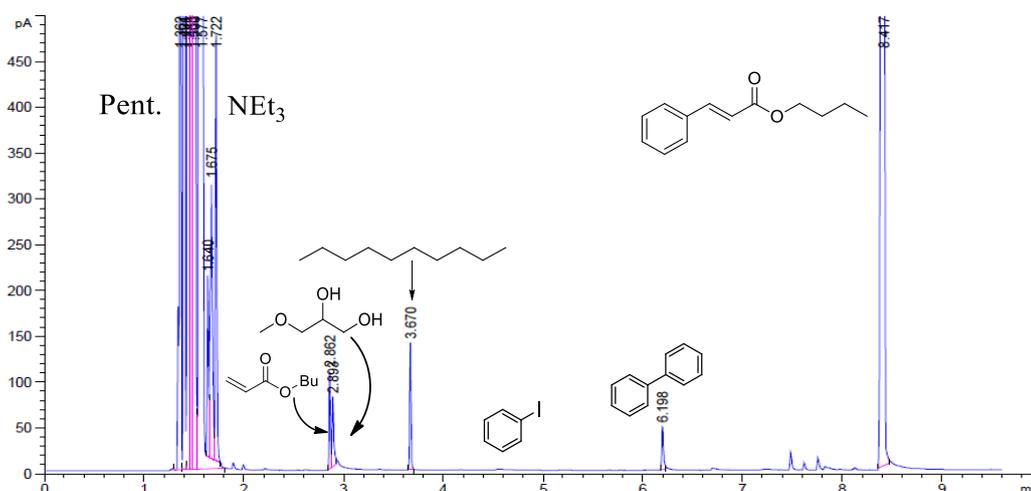


Figura 7.55. Ejemplo de cromatograma de la reacción de acoplamiento de Heck-Mizoroki entre acrilato de n-butilo y yodobenceno, en el tercer uso del sistema catalítico NPs Pd-PVP/ChCl-100 (1:2).

Tanto el sustrato como los productos de la reacción han sido calibrados (ecuaciones 7.52 y 7.53) para la determinación de los resultados. Para la cuantificación del disolvente extraído con el producto se han usado las calibraciones de los **R00** con n-decano, recogidas en el apartado 7.1.3.

$$\frac{\text{mmol yodobenceno}}{\text{mmol n-decano}} = 0,593 \cdot \frac{\text{Área yodobenceno}}{\text{Área n-decano}} \quad [r^2 = 0,9980] \quad \text{Ecuación 7.52}$$

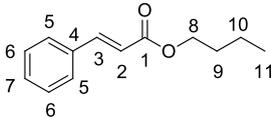
$$\frac{\text{mmol cinamato}}{\text{mmol n-decano}} = 1,163 \cdot \frac{\text{Área cinamato}}{\text{Área n-decano}} - 0,07 \quad \text{Ecuación 7.53}$$

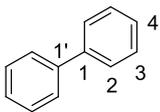
Las conversiones y rendimientos se cuantificaron por CG mediante las ecuaciones 7.54 y 7.55 utilizando n-decano como patrón externo (10  $\mu\text{L}$  en 30 mL de extracto en n-pentano).

$$\text{Conversión (\%)} = \left(1 - 0,6082 \cdot \frac{\text{Área yodobenceno} \cdot \text{mmol n-decano}}{\text{Área n-decano} \cdot \text{mmol yodobenceno}}\right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.54}$$

$$\text{Rendimiento (\%)} = \left(0,8598 \cdot \frac{\text{Área cinamato} \cdot \text{mmol n-decano}}{\text{Área n-decano} \cdot \text{mmol yodobenceno}}\right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.55}$$

La purificación del producto deseado, el cinamato de butilo, así como la del principal subproducto, se realizó por cromatografía en columna de sílice, usando n-hexano como eluyente.

 **(E)-3-fenilprop-2-enoato [cinamato] de n-butilo:** Líquido incoloro; p.eb. 245 °C;  $\rho = 1,196 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ;  $t_R = 8,42 \text{ min}$ .  $^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,69-7,73 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 7,65 (d, 1H,  $J_{trans} = 16,1 \text{ Hz}$ , H<sub>2</sub>), 7,40-7,44 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>), 6,63 (d, 1H,  $J_{trans} = 16,0 \text{ Hz}$ , H<sub>3</sub>), 4,15 (t, 2H,  $J = 6,6 \text{ Hz}$ , H<sub>8</sub>), 1,62 (q, 2H,  $J = 6,9 \text{ Hz}$ , H<sub>9</sub>), 1,36 (sx, 2H,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , H<sub>10</sub>), 0,90 (t, 3H,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , H<sub>11</sub>).  $^{13}\text{C RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  166,2 (C<sup>4</sup>, C<sub>4</sub>), 144,3 (CH, C<sub>2</sub>), 130,4 (CH, C<sub>7</sub>), 128,9 (CH, C<sub>6</sub>), 128,3 (CH, C<sub>5</sub>), 118,1 (CH, C<sub>3</sub>), 63,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 18,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 13,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (calc.) = 227,1043,  $m/z$  (exptl.) = 227,1047 (M+Na<sup>+</sup>). **IR:**  $\nu$  3000, 2880, 1750, 1630, 1490, 1440, 1180  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 204 [M<sup>+</sup>].

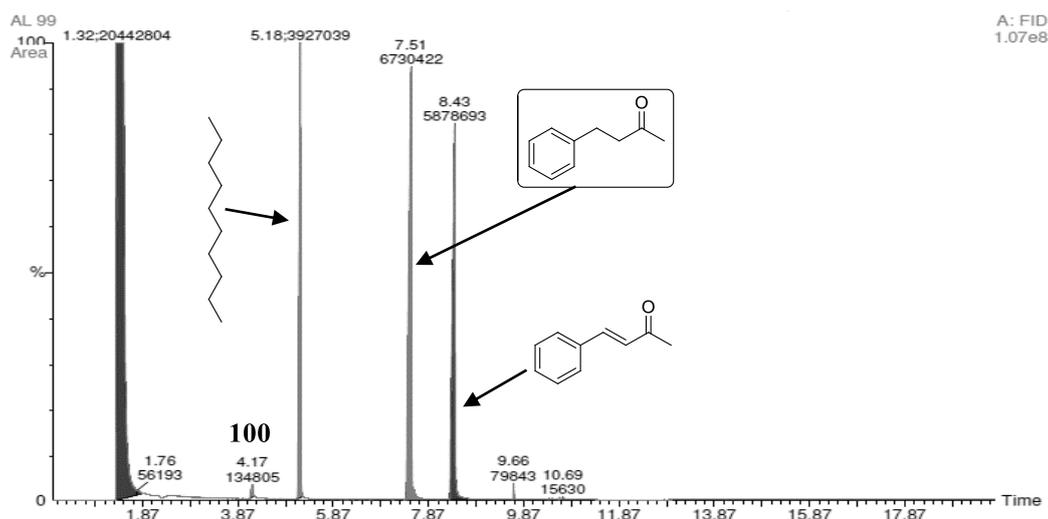
 **1,1'-Bifenilo [Ph-Ph]:** Sólido blanco;  $t_R = 6,20 \text{ min}$ .  $^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,64-7,70 (m, 4H, H<sub>2</sub>), 7,44-7,50 (m, 4H, H<sub>3</sub>), 7,37 (tt, 2H,  $J_o = 7,3 \text{ Hz}$ ,  $J_m = 1,2 \text{ Hz}$ , H<sub>4</sub>).  $^{13}\text{C RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  140,2 (C<sup>4</sup>, C<sub>1</sub>, C<sub>1'</sub>), 128,9 (CH, C<sub>3</sub>, C<sub>3'</sub>), 127,4 (CH, C<sub>4</sub>, C<sub>4'</sub>), 126,7 (CH, C<sub>2</sub>, C<sub>2'</sub>). **IR:**  $\nu$  3033, 1477, 725  $\text{cm}^{-1}$ . **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 154 [100%, M<sup>+</sup>], 76, 32.

#### 7.4.11.- Aplicación de los sistemas catalíticos en la reacción de hidrogenación

En un sistema Fisher-Porter (para las reacciones con una  $p\text{H}_2$  de 1 a 5 bar) o en un autoclave (para aquellas con una  $p\text{H}_2$  de 10 a 55 bar) se introduce bajo argón 1 mmol del sustrato, 1 mL del sistema catalítico **NPs Pd-PVP/R00** o **NPs Pd/DES** (0,05%-1% mol Pd) y un núcleo magnético. A continuación, se hace vacío en el sistema y se presuriza con  $\text{H}_2$  a la presión deseada. El sistema cerrado se introduce en un baño de aceite de silicona calentado a 80 °C y se mantiene la agitación durante el tiempo de reacción necesario (0,13-24 h). Terminada la reacción, el sistema se enfría y se despresuriza previamente a la extracción del producto de la reacción con n-pentano (5  $\times$  5 mL).

Las extracciones se realizan a 40 °C con agitación vigorosa durante un tiempo de 15 min entre cada una de las cinco extracciones. Una vez extraídos los productos orgánicos del medio de reacción, el sistema catalítico se seca a vacío con agitación a 60 °C durante una hora, previamente a su reutilización en catálisis. A continuación, se añade una nueva mezcla de reacción y el sistema se somete a vacío y se presuriza con H<sub>2</sub> para llevar a cabo un nuevo ciclo de reacción. Mencionar que el disolvente en el que se encuentran inmobilizadas las NPs Pd es completamente secado a vacío y temperatura previamente a la realización de cualquier reacción.

El seguimiento de las reacciones de hidrogenación se realizó mediante CG-MS, en un cromatógrafo Perkin Elmer Clarus 500 con detector FID, equipado con una columna SGE BPX5 con un 5% de fenilmetilsiloxano (30 m × 0,32 mm × 0,25 μm), y acoplado a un detector de masas Perkin Elmer Clarus MS 560. Las temperaturas del inyector y del detector fueron 250 °C. El programa CG de temperaturas usado consistió en calentar a 45 °C durante 2 min, un gradiente de +20 °C·min<sup>-1</sup> durante 12,8 min y una isoterma final a 300 °C durante 5 min.



**Figura 7.56.** Ejemplo de cromatograma de la reacción de hidrogenación de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona, en el tercer uso del sistema catalítico NPs-Pd (0,05%)/N00Cl-100 (1:2).

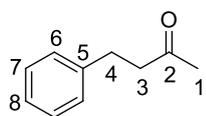
Las conversiones y rendimientos se cuantificaron mediante CG utilizando n-decano como patrón en el caso del alqueno test 4-fenilbut-3-en-2-ona (Ecuaciones 7.56-58) y mediante <sup>1</sup>H RMN empleando 1,4-dioxano como P.E. para el resto de los sustratos que se han hidrogenado.

$$\frac{\text{masa 4-fenilbut-3-en-2-ona}}{\text{masa n-decano}} = 1,5533 \cdot \frac{\text{Área 4-fenilbut-3-en-2-ona}}{\text{Área n-decano}} \quad \text{Ecuación 7.56}$$

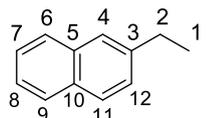
$$\text{Conversión (\%)} = \left( 1 - 1,64408 \cdot \frac{\text{Área sustrato} \cdot \text{mg n-decano}}{\text{Área n-decano} \cdot \text{mg sustrato}} \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.57}$$

$$\text{Rendimiento (\%)} = \left( 1,335817 \cdot \frac{\text{Área producto} \cdot \text{mg n-decano}}{\text{Área n-decano} \cdot \text{mg sustrato}} \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.58}$$

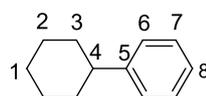
Los productos de hidrogenación se purificaron por cromatografía en columna de sílice o por destilación en un horno de bolas Kügel-Rohr, caracterizándolos mediante RMN y CG-MS.



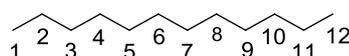
**4-Fenilbutan-2-ona:** Líquido incoloro;  $t_R = 7,45$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,30-7,35 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 7,20-7,25 (m, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_8$ ), 2,93 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 2,79 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 2,17 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  208,1 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_2$ ), 141,0 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_5$ ), 128,5 (CH,  $\text{C}_7$ ), 128,3 (CH,  $\text{C}_6$ ), 126,2 (CH,  $\text{C}_8$ ), 45,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 30,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ), 29,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 149, 148 [ $\text{M}^+$ , 100%], 133, 105, 91, 77, 65, 43.



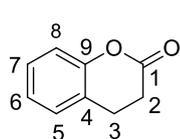
**2-Etilnaftaleno:** Líquido incoloro;  $t_R = 8,62$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,84-7,93 (m, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{11}$ ), 7,70-7,74 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 7,47-7,58 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_8$ ), 7,45 (dd, 1H,  $J_o = 6,0$  Hz,  $J_m = 3,0$  Hz,  $\text{H}_{12}$ ), 2,92 (c, 2H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 1,43 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{H}_1$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  141,8 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_3$ ), 133,8 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_5$ ), 132,0 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 127,9 (CH,  $\text{C}_{12}$ ), 127,7 (CH,  $\text{C}_9$ ), 127,5 (CH,  $\text{C}_6$ ), 127,2 (CH,  $\text{C}_{11}$ ), 125,9 (CH,  $\text{C}_7$ ), 125,6 (CH,  $\text{C}_4$ ), 125,1 (CH,  $\text{C}_8$ ), 29,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ), 15,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 157, 156 [ $\text{M}^+$ ], 142, 141 (100%), 128, 115.



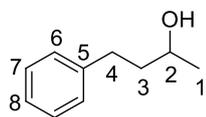
**Ciclohexilbenceno:** Líquido incoloro;  $t_R = 8,07$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,38-7,44 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 7,22-7,36 (m, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_8$ ), 2,52-2,59 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1,70-2,00 (m, 4H,  $\text{H}_{3,3'}$ ), 1,29-1,55 (m, 6H,  $\text{H}_{1,1'}$ ,  $\text{H}_{2,2'}$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  148,1 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_5$ ), 128,3 (CH,  $\text{C}_7$ ), 126,9 (CH,  $\text{C}_6$ ), 125,8 (CH,  $\text{C}_8$ ), 44,7 (CH,  $\text{C}_4$ ), 34,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 27,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ), 26,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 161, 160 [ $\text{M}^+$ ], 131, 117, 115, 104 (100%), 91, 78.



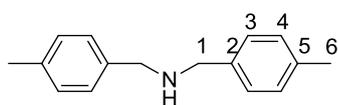
**n-Dodecano (C12):** Líquido incoloro;  $t_R = 7,00$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,25-1,48 (m, 20H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$ ), 0,94 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_{12}$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  32,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 29,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_8$ ), 29,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$ ), 29,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_9$ ), 22,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 14,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_{12}$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 171, 170 [ $\text{M}^+$ ], 85, 71, 57 (100%), 43, 41. Los isómeros del dodeceno fueron identificados por RMN y CG-MS.



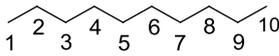
**Croman-2-ona:** Sólido blanco;  $t_R = 8,57$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,47-7,54 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7,00-7,30 (m, 3H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ), 2,99 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 2,78 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  160,8 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_1$ ), 154,0 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_9$ ), 131,9 (CH,  $\text{C}_5$ ), 128,0 (CH,  $\text{C}_7$ ), 124,5 (CH,  $\text{C}_6$ ), 118,8 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_4$ ), 116,7 (CH,  $\text{C}_8$ ), 29,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_2$ ), 23,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 149, 148 [ $\text{M}^+$ , 100%], 120, 119, 91, 78, 63, 32.

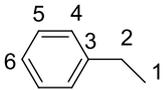


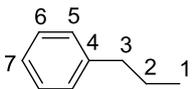
**4-Fenilbutan-2-ol:** Líquido incoloro;  $t_R = 7,65$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,30-7,36 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 7,21-7,25 (m, 3H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_8$ ), 4,29-4,42 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2,94 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 1,96-2,08 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 1,28 (d, 3H,  $J \sim 9$  Hz,  $\text{H}_1$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  141,8 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_5$ ), 128,5 (CH,  $\text{C}_7$ ), 128,2 (CH,  $\text{C}_6$ ), 125,8 (CH,  $\text{C}_8$ ), 67,1 (CH,  $\text{C}_2$ ), 40,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 32,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 24,0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 151, 150 [ $\text{M}^+$ ], 132, 117 (100%), 92, 91, 78, 65, 45.

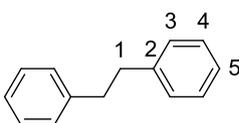


**Bis(4-metilbencil)amina:**  $t_R = 11,96$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,15-7,27 (m, 8H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 3,79 (s, 4H,  $\text{H}_1$ ), 2,37 (s, 6H,  $\text{H}_6$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  137,5 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_2$ ), 136,9 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}_5$ ), 129,9 (CH,  $\text{C}_3$ ), 129,1 (CH,  $\text{C}_4$ ), 52,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ), 21,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 226, 225 [ $\text{M}^+$ ], 224, 120, 105 (100%), 91, 77.

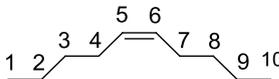
 **n-Decano (C10):** Líquido incoloro;  $t_R = 5,20$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1,29-1,42 (m, 16H,  $\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7, \text{H}_8, \text{H}_9$ ), 0,94 (t, 6H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_1, \text{H}_{10}$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  32,0 ( $\text{CH}_2, \text{C}_3, \text{C}_8$ ), 29,7 ( $\text{CH}_2, \text{C}_5, \text{C}_6$ ), 29,4 ( $\text{CH}_2, \text{C}_4, \text{C}_7$ ), 22,7 ( $\text{CH}_2, \text{C}_2, \text{C}_9$ ), 14,0 ( $\text{CH}_3, \text{C}_1, \text{C}_{10}$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 142 [ $\text{M}^+$ ], 113, 99, 85, 71, 57 (100%), 56, 43, 41, 32.

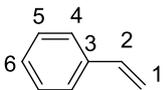
 **Etilbenceno:** Líquido incoloro;  $t_R = 3,71$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,39-7,44 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 7,28-7,34 (m, 3H,  $\text{H}_4, \text{H}_6$ ), 2,78 (c, 2H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 1,37 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_1$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  144,3 ( $\text{C}^4, \text{C}_3$ ), 128,4 (CH,  $\text{C}_5$ ), 128,0 (CH,  $\text{C}_4$ ), 125,7 (CH,  $\text{C}_6$ ), 29,0 ( $\text{CH}_2, \text{C}_2$ ), 15,7 ( $\text{CH}_3, \text{C}_1$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 107, 106 [ $\text{M}^+$ ], 91 (100%), 78, 65, 51.

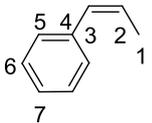
 **Propilbenceno:** Líquido incoloro;  $t_R = 4,71$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,40-7,45 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 7,29-7,34 (m, 3H,  $\text{H}_5, \text{H}_7$ ), 2,74 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 1,80 (sx, 2H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 1,10 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_1$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  142,8 ( $\text{C}^4, \text{C}_4$ ), 128,5 (CH,  $\text{C}_6$ ), 128,3 (CH,  $\text{C}_5$ ), 125,7 (CH,  $\text{C}_7$ ), 38,2 ( $\text{CH}_2, \text{C}_3$ ), 24,7 ( $\text{CH}_2, \text{C}_2$ ), 13,9 ( $\text{CH}_3, \text{C}_1$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 121, 120 [ $\text{M}^+$ ], 92, 91 (100%), 78, 65.

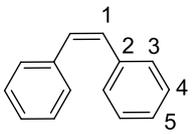
 **1,2-Difeniletano, bibencilo:** Sólido blanco;  $t_R = 9,52$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,32-7,37 (m, 4H,  $\text{H}_4$ ), 7,23-7,30 (m, 6H,  $\text{H}_3, \text{H}_5$ ), 2,99 (s, 4H,  $\text{H}_1$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  141,8 ( $\text{C}^4, \text{C}_2$ ), 128,5 (CH,  $\text{C}_4$ ), 128,4 (CH,  $\text{C}_3$ ), 126,0 (CH,  $\text{C}_5$ ), 38,0 ( $\text{CH}_2, \text{C}_1$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 183, 182 [ $\text{M}^+$ ], 165, 91 (100%), 65.

Además de los siguientes productos obtenidos en la hidrogenación selectiva de alquinos a alquenos:

 **(Z)-5-Deceno:** Líquido incoloro;  $t_R = 5,64$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  5,39 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{H}_{5/6}$ ), 2,06 (dt, 4H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{H}_{4/7}$ ), 1,30-1,42 (m, 8H,  $\text{H}_{3/8}, \text{H}_{2/9}$ ), 0,94 (t, 6H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{H}_{1/10}$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  129,9 (CH,  $\text{C}_{5/6}$ ), 32,0 ( $\text{CH}_2, \text{C}_{4/7}$ ), 26,9 ( $\text{CH}_2, \text{C}_{3/8}$ ), 22,4 ( $\text{CH}_2, \text{C}_{2/9}$ ), 14,0 ( $\text{CH}_3, \text{C}_{1/10}$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 141, 140 [ $\text{M}^+$ ], 83, 70, 69, 56, 55 (100%), 41.

 **Estireno:** Líquido incoloro;  $t_R = 4,06$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,34-7,43 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 7,24-7,32 (m, 3H,  $\text{H}_4, \text{H}_6$ ), 6,81 (dd, 1H,  $J_{trans} = 18,0$  Hz,  $J_{cis} = 10,0$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 5,84 (dd, 1H,  $J_{trans} = 18,0$  Hz,  $J_{gem} = 1,5$  Hz,  $\text{H}_{1trans}$ ), 5,33 (dd, 1H,  $J_{cis} = 10,0$  Hz,  $J_{gem} = 3,0$  Hz,  $\text{H}_{1cis}$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  137,6 ( $\text{C}^4, \text{C}_3$ ), 137,0 (CH,  $\text{C}_2$ ), 128,6 (CH,  $\text{C}_5$ ), 128,4 (CH,  $\text{C}_4$ ), 126,3 (CH,  $\text{C}_6$ ), 113,9 ( $\text{CH}_2, \text{C}_1$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 105, 104 [ $\text{M}^+$ , 100%], 103, 102, 78, 77, 51.

 **(Z)-1-Fenil-1-propeno:** Líquido incoloro;  $t_R = 5,11$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,47-7,50 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 7,31-7,39 (m, 3H,  $\text{H}_6, \text{H}_7$ ), 6,54 (dd, 1H,  $J_{cis} = 12,0$  Hz,  $J < 1,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 5,89 (dc, 1H,  $J_{cis} = 12,0$  Hz,  $J_{vec} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 1,99 (d, 3H,  $J_{vec} = 7,5$  Hz,  $\text{H}_1$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  137,7 ( $\text{C}^4, \text{C}_4$ ), 130,0 (CH,  $\text{C}_3$ ), 128,9 (CH,  $\text{C}_6$ ), 128,2 (CH,  $\text{C}_5$ ), 126,8 (CH,  $\text{C}_7$ ), 126,5 (CH,  $\text{C}_2$ ), 14,6 ( $\text{CH}_3, \text{C}_1$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 119, 118 [ $\text{M}^+$ ], 117 (100%), 115, 91, 58.

 **(Z)-1,2-Difeniletano, cis-estilbenceno:** Sólido blanco;  $t_R = 9,53$  min.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,32-7,70 (m, 10H,  $\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5$ ), 6,76 (s, 2H,  $\text{H}_1$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  137,4 ( $\text{C}^4, \text{C}_2$ ), 130,4 (CH,  $\text{C}_4$ ), 129,1 (CH,  $\text{C}_3$ ), 128,4 (CH,  $\text{C}_5$ ), 127,3 (CH,  $\text{C}_1$ ). **CG-MS** (EI)  $m/z$ : 181, 180 [ $\text{M}^+$ ], 179 (100%), 178, 165, 152.

#### 7.4.12.- Aplicación de los sistemas catalíticos en la reacción de deshidrohalogenación

En un sistema Fisher-Porter (para las reacciones con una  $p_{H_2}$  de 1 a 5 bar) o en un autoclave (para aquellas con una  $p_{H_2}$  de 10 a 55 bar) se introduce bajo argón 1 mmol del sustrato halogenado, junto con 1 mL del sistema catalítico **NPs Pd-PVP/R00** o **NPs Pd/N00Cl-100** (0,1%-1% mol Pd), 1 mmol de KOH y un núcleo magnético. A continuación, se hace vacío en el sistema y se presuriza con  $H_2$  a la presión deseada. Transcurrido el tiempo de reacción necesario con agitación a una temperatura de 80 °C, el sistema se enfría y se despresuriza usando un sistema de trampa de  $N_2$  (l). Los productos de la reacción se extraen con n-pentano ( $5 \times 5$  mL) a 40 °C y se elimina el disolvente.

En el caso de la reacción fotocatalizada se introduce en un sistema Fisher-Porter 1 mmol de 1,3,5-triclorobenceno (TCB), 1 mmol de KOH, 1 mL de **NPs Pd/N00Cl-100** (1% mol Pd) y proflavina (al 1% mol) y se presuriza con 3 bar de  $H_2$ . Se mantiene bajo agitación a 25 °C durante 24 horas, irradiando con una lámpara de luz visible, y a continuación se recogen los cristales puros de sustrato sublimados en la parte superior del sistema.

El seguimiento de las reacciones de deshidrohalogenación se realizó mediante CG-MS (véanse condiciones en el apartado 7.4.11), siendo identificados los sustratos y productos mediante sus espectros de masas. Las conversiones y rendimientos se cuantificaron por calibración CG utilizando n-decano como patrón externo en el caso de los halobencenos (Ecuaciones 7.59-61), y por  $^1H$  RMN empleando 1,4-dioxano como patrón externo en el caso del resto de los sustratos.

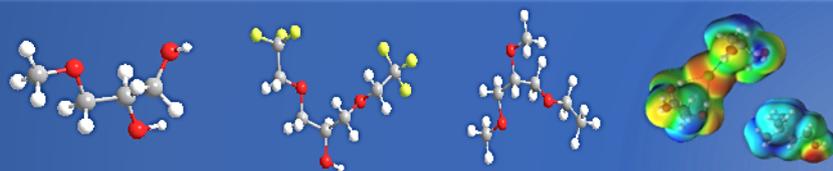
$$\frac{\text{masa compuesto}}{\text{masa n-decano}} = k \cdot \frac{\text{Área compuesto}}{\text{Área n-decano}} + b \quad \text{Ecuación 7.59}$$

donde  $k = 2,2401$  (p-bromoclorobenceno); 1,7725 (BrBz); 1,1056 (ClBz); 0,5488 (Bz); 2,8579 (TCB); y donde  $b = 0,1783$  (p-bromoclorobenceno); 0,1102 (BrBz); 0,0856 (ClBz); 0,4595 (Bz); 0,1083 (TCB); siendo los coeficientes de regresión  $r^2 = 0,9999$ ; 0,9995; 0,9967; 0,9985 y 0,9992, respectivamente.

$$\text{Conversión (\%)} = \left( 1 - k \cdot \frac{\text{Área sustrato} \cdot \text{mg n-decano}}{\text{Área n-decano} \cdot \text{mg sustrato}} \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.60}$$

$$\text{Rendimiento (\%)} = \left( \frac{\text{mg n-decano} \cdot \left( k \cdot \frac{\text{Área producto}}{\text{Área n-decano}} + b \right)}{\text{mmol sustrato} \cdot \text{Mm producto}} \right) \cdot 100 \quad \text{Ecuación 7.61}$$

# *Descripción completa de los Disolventes de Glicerol*

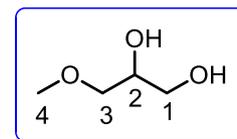


*“Donde las palabras fallan la música habla.”*

*H. C. Andersen*



**Nombre (código)** 3-Metoxi-1,2-propanodiol (**100**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular** C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (45,27% C, 9,50% H, 45,23% O)  
**CAS** 623-39-2



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,61 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz, OH<sub>2</sub>), 4,46 (t, 1H, *J* = 5,7 Hz, OH<sub>1</sub>), 3,56 (sx, 1H, *J* = 5,2 Hz, H<sub>2</sub>), 3,26-3,36 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>3a</sub>), 3,23 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 3,21 (dd, 1H, *J*<sub>gem</sub> = 9,8 Hz, *J* = 6,0 Hz, H<sub>3b</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 74,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,3 (CH, C<sub>2</sub>), 62,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 58,3 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 129,0522, *m/z* experimental = 129,0527 (M+Na<sup>+</sup>)

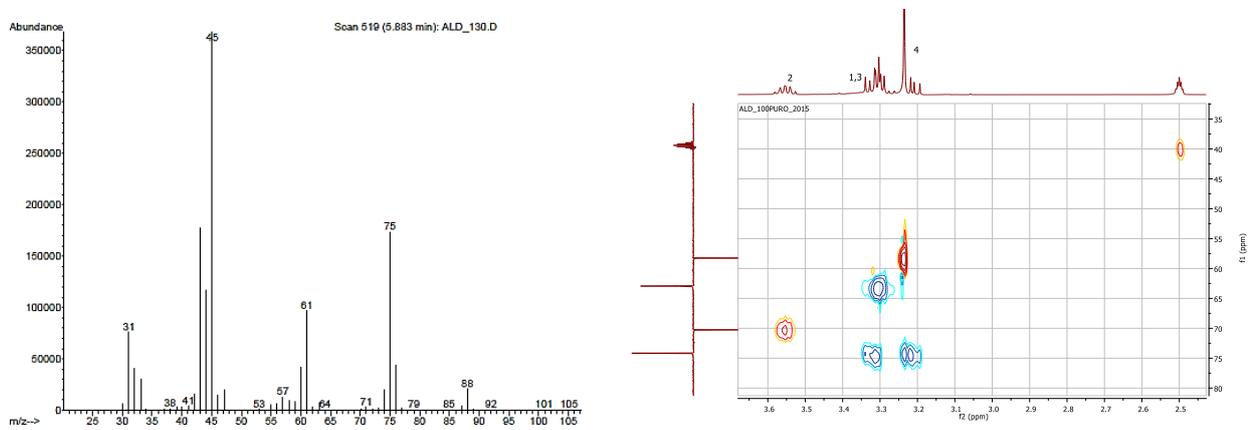
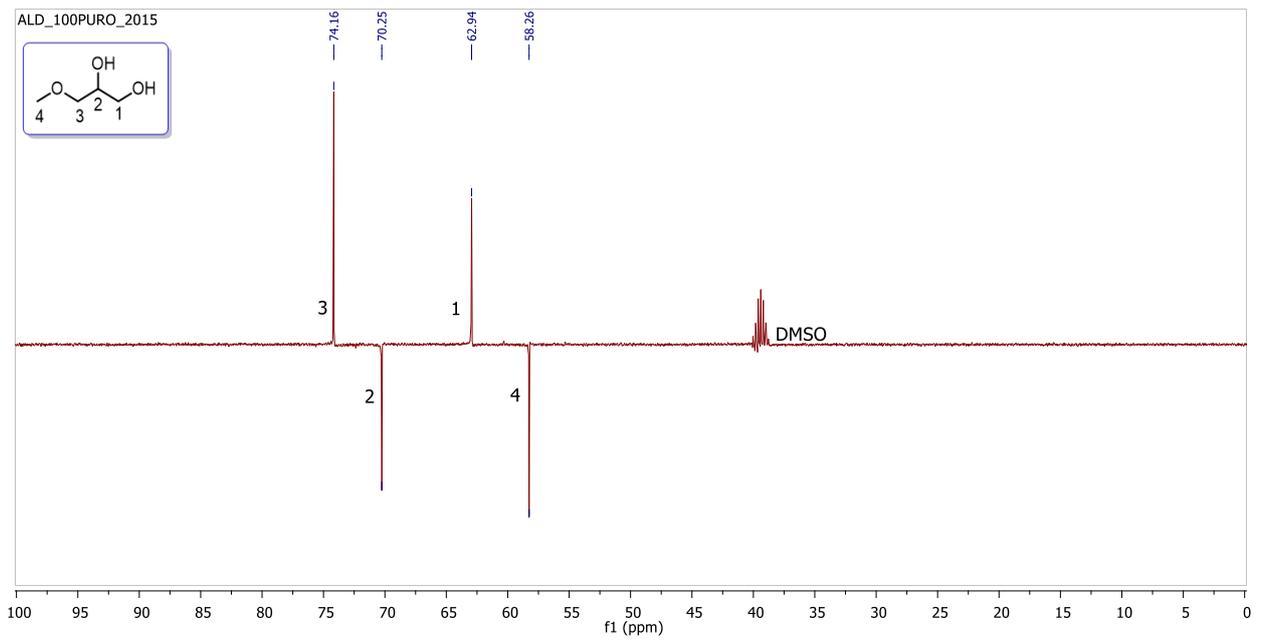
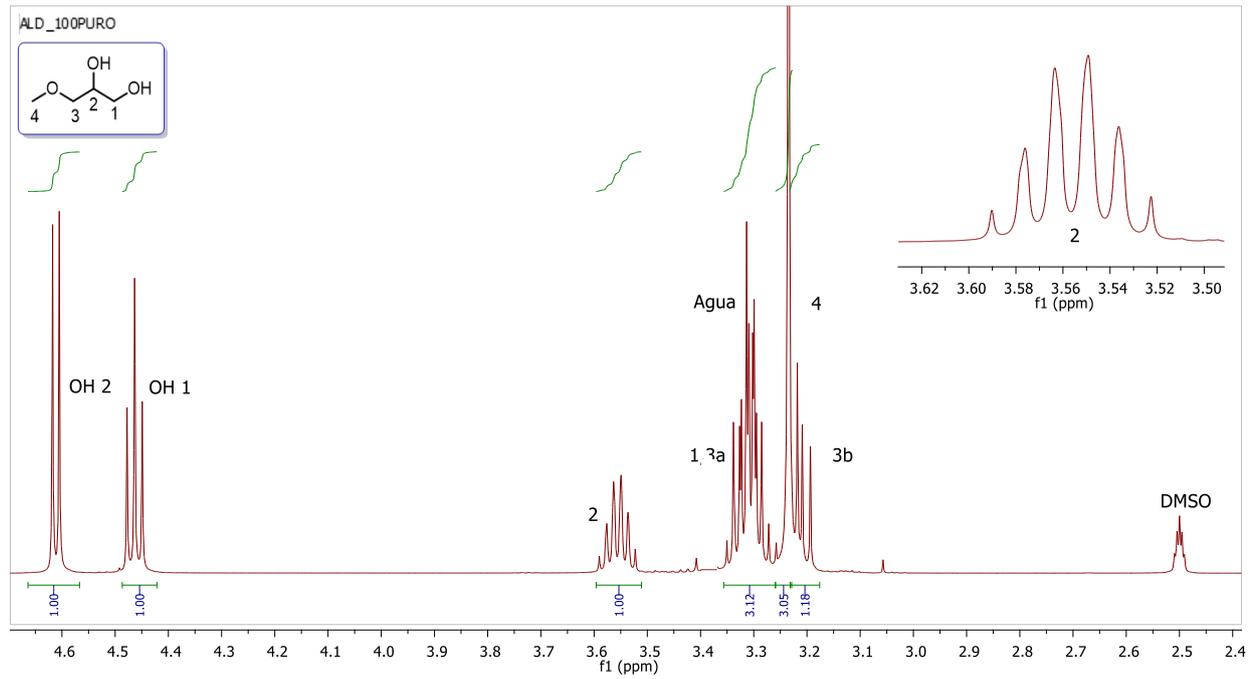
**IR** (ATR): ν<sub>max</sub> 3376 (OH), 2926, 2884, 2822, 1457, 1327, 1195, 1127, 1109, 1042, 956 cm<sup>-1</sup>

**CG-MS** (EI): *m/z*: 88 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 75 (CH<sub>2</sub><sup>+</sup>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH), 61 (CH(OH)<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>OH), 45 (100%, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 44 (CH<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>OH), 43 (CH<sup>+</sup>=CHOH), 31 (CH<sub>2</sub>OH<sup>+</sup>)

**T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): -93,8 °C (lit.: T<sub>g</sub> -92,6 °C)

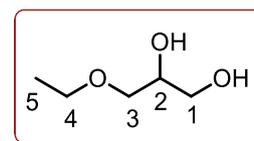
M = 106,12 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	1,11496	<b>1,11088</b>	1,10686	1,09883	1,09076	1,08258	-		
<b>Volumen molar</b>	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	95,18	<b>95,53</b>	95,87	96,58	97,29	98,03	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	u / m·s <sup>-1</sup>	1563,4	<b>1549,0</b>	1534,8	1506,4	1477,7	1448,8	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	ν / cSt	-	<b>35,712</b>	26,966	16,380	10,467	6,992	4,920		
<b>Viscosidad dinámica</b>	η / cP	-	<b>39,672</b>	29,848	17,998	11,417	7,569	-		
<b>Tensión superficial</b>	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>38,71</b>	38,33	37,55	36,80	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	n <sub>D</sub>	1,4426	<b>1,4408</b>	1,4393	1,4359	1,4323	1,4288	1,4254		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>10,00 Å<sup>3</sup></b>	<b>25,22</b>	25,23	25,25	25,25	25,26	25,27		
<b>Función dieléctrica</b>	f(n)	0,265	<b>0,264</b>	0,263	0,261	0,260	0,258	0,256		
<b>Calor específico</b>	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup>	2,285	<b>2,305</b>	2,330	2,386	2,435	2,482	2,528		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> ε	22,947	<b>22,815</b>	22,691	22,451	22,200	21,953	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,47	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	532,5	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	311,60	α <sub>calc.</sub>	0,83	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	316,05
	<b>Momento</b> μ / D	3,49	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,71	π*	0,87	α	0,72	β	0,68
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	222 495	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	43,03	c MPa	424,51	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	20,60	P <sub>vap</sub> <sup>25</sup> mmHg	2·10 <sup>-2</sup>
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	FP <sub>calc</sub>	91 °C	FP <sub>lit</sub>	92 °C	T <sub>10%</sub>	132	T <sub>50%</sub>	167 °C	
<b>Hidrofobia</b>	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	-1,000 1,118	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>				100 650,7			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DMSO, THF, alcoholes de diferentes características y agua; parcialmente miscible con DE; inmiscible con hidrocarburos y aromáticos (tolueno).									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)	3,75[3,81]		Log LD <sub>50</sub> (rata, oral) <sup>a</sup>	3,96				
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)	4,13		Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)	3,97				
	<b>“Harmless”</b>	Mutagenicidad	0,11 < 0,5		Tox. en el desarrollo	0,34 < 0,5				
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	k <sub>S</sub> = 3,75·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000808 T + 1,3518	r <sup>2</sup> 1,0000		n = -0,000346 T + 1,5441	r <sup>2</sup> 0,9998				
	k <sub>T</sub> = 3,81·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,0713 T + 74,27	r <sup>2</sup> 0,9999		R <sub>m</sub> = 0,0011 T + 24,884	r <sup>2</sup> 0,9995				
	α = 0,0007 K <sup>-1</sup>	u = -2,860 T + 2401,9	r <sup>2</sup> 1,0000		f(n) = -0,00011 T + 0,2428	r <sup>2</sup> 0,9997				
	C <sub>p,m</sub> = 245 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0766 T + 61,54	r <sup>2</sup> 0,9999		ln η = 39,043/RT - 12,087	r <sup>2</sup> 0,9994				
	C <sub>v,m</sub> = 241 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0049 T + 0,838	r <sup>2</sup> 0,9989		ε = -0,0247 T + 30,186	r <sup>2</sup> 0,9999				

\*LAS PROPIEDADES NOTADAS EN CURSIVA NO HAN SIDO MEDIDAS SI NO CALCULADAS



Disolvente 100. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	3-Etoxi-1,2-propanodiol ( <b>200</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub></b> (49,98% C, 10,07% H, 39,95% O)
<b>CAS</b>	1874-62-0



**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,59 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz, OH<sub>2</sub>), 4,45 (t, 1H, *J* = 5,7 Hz, OH<sub>1</sub>), 3,55 (sx, 1H, *J* = 5,3 Hz, H<sub>2</sub>), 3,42 (c, 2H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>4</sub>), 3,27-3,37 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>3a</sub>), 3,24 (dd, 1H, *J*<sub>gem</sub> = 9,9 Hz, *J* = 6,1 Hz, H<sub>3b</sub>), 1,10 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>5</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,8 (CH, C<sub>2</sub>), 66,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 63,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 15,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

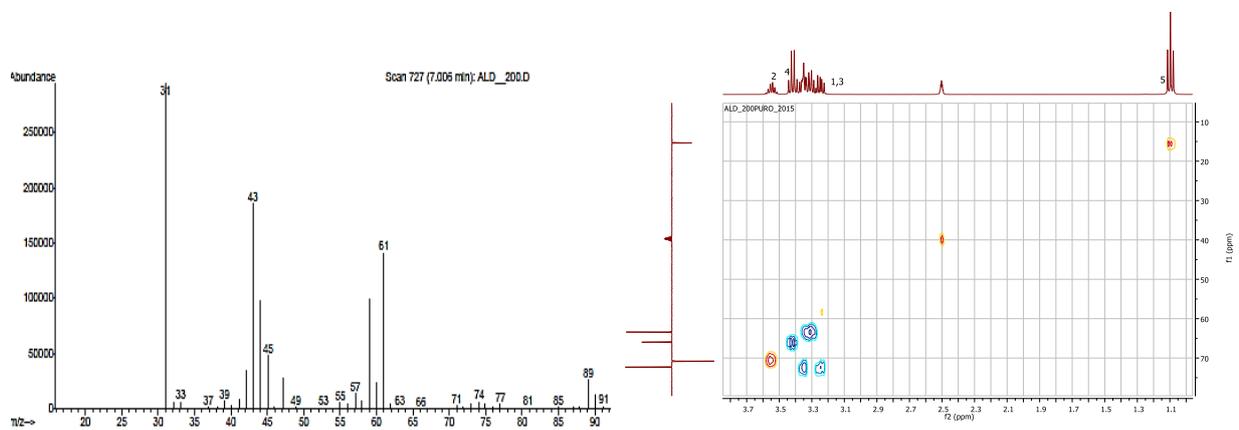
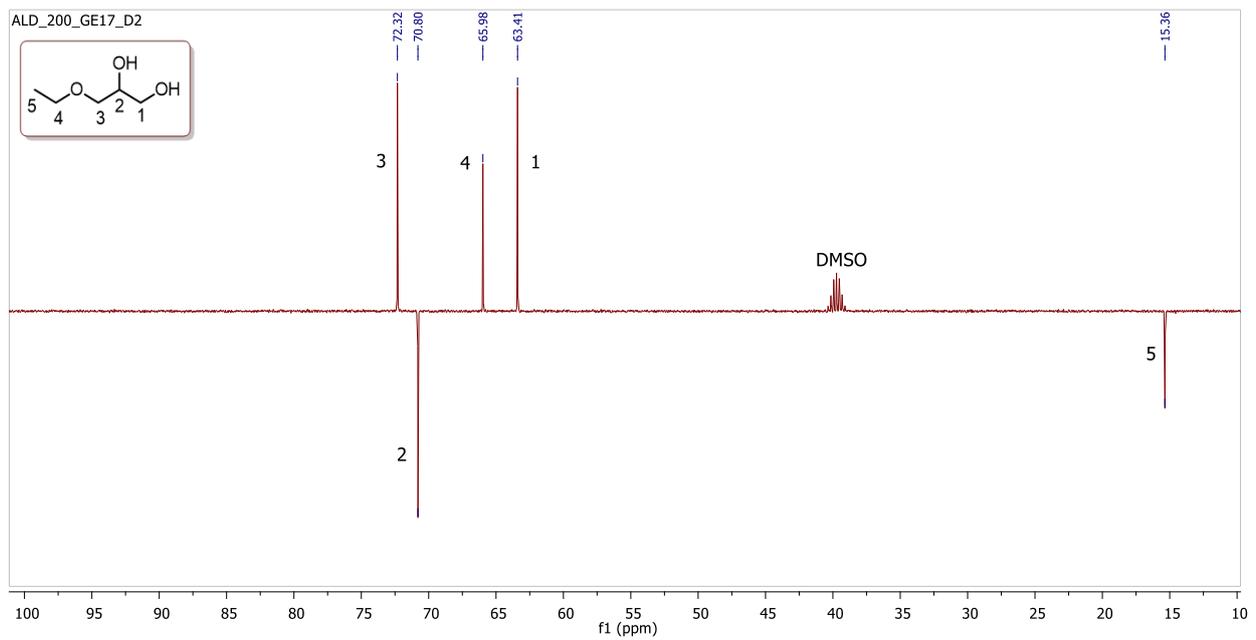
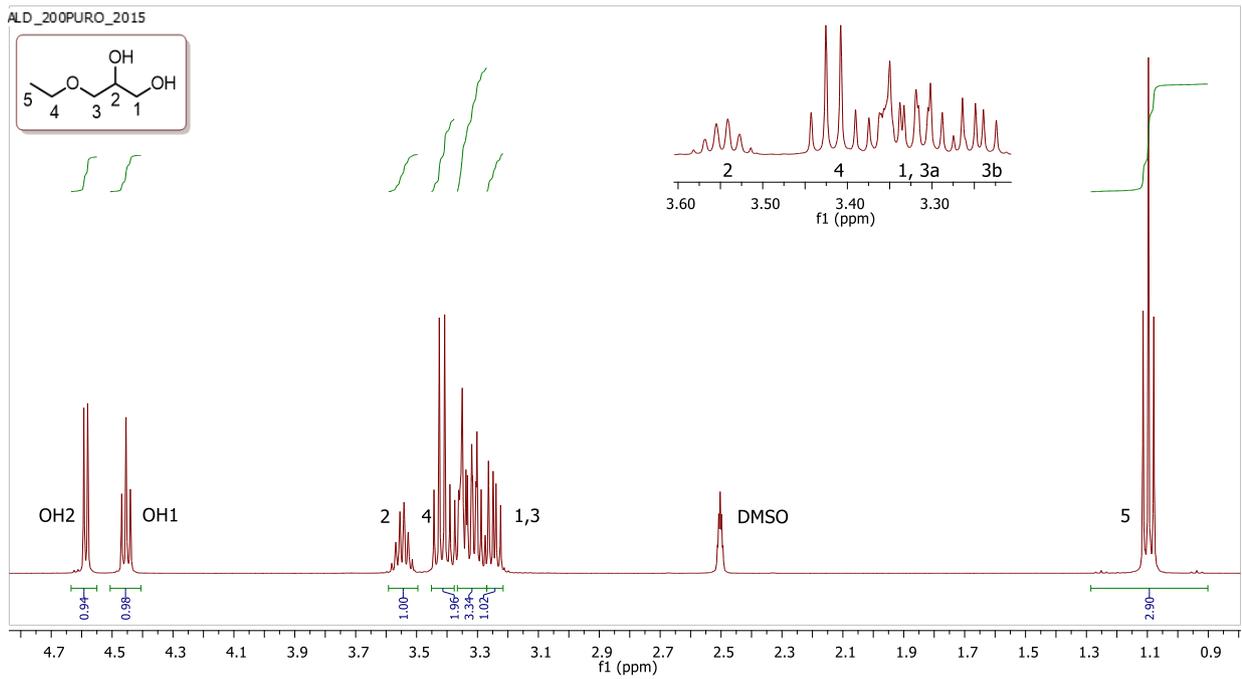
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 143,0679, *m/z* experimental = 143,0680 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR): ν<sub>max</sub> 3382 (OH), 2976, 2929, 2870, 1445, 1380, 1174, 1112, 1042, 953 cm<sup>-1</sup>

**CG-MS** (EI): *m/z*: 89, 61, 59, 45, 44, 43, 31 (100%)

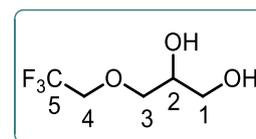
**T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): -90,1 °C (lit.: T<sub>g</sub> -91,3 °C)

M = 120,15 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	-	<b>1,05673</b>	1,05270	1,04456	1,03628	1,02744	-		
<b>Volumen molar</b>	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	-	<b>113,70</b>	114,14	115,02	115,94	116,94	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	u / m·s <sup>-1</sup>	-	<b>1449,3</b>	1433,9	1403,8	1372,5	1340,1	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	ν / cSt	-	<b>36,970</b>	27,953	17,025	11,096	7,613	5,464		
<b>Viscosidad dinámica</b>	η / cP	-	<b>39,068</b>	29,426	17,784	11,498	7,822	-		
<b>Tensión superficial</b>	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>32,74</b>	32,40	31,73	31,06	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	n <sub>D</sub>	-	<b>1,4396</b>	1,4380	1,4346	1,4312	1,4277	1,4242		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>11,87 Å<sup>3</sup></b>	<b>29,94</b>	24,96	24,99	30,02	30,07	30,12		
<b>Función dieléctrica</b>	f(n)	-	<b>0,263</b>	0,263	0,261	0,259	0,257	0,255		
<b>Calor específico</b>	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup>	2,272	<b>2,291</b>	2,316	2,370	2,421	2,471	2,522		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> ε	17,958	<b>17,862</b>	17,761	17,603	17,431	17,235	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,46	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	537,25	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	310,20	α <sub>calc.</sub>	0,84	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	315,10
	<b>Momento</b> μ / D	3,35	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,69	π*	0,80	α	0,65	β	0,69
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	223 496	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	46,68	c MPa	388,74	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	19,72	P <sub>25</sub> <sup>vap</sup> mmHg	1·10 <sup>-2</sup>
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	FP <sub>calc</sub>	86 °C	FP <sub>lit</sub>	100 °C	T <sub>10%</sub>	137	T <sub>50%</sub>	171 °C	
<b>Hidrofobia</b>	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	-0,651 0,964	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )				100 521,8			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DMSO, THF, MeOH, otros alcoholes como BuOH y agua; parcialmente miscible con DE; inmisible con hidrocarburos y aromáticos (tolueno).									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)		3,80[3,81]		Log LD <sub>50</sub> (rata, oral) <sup>a</sup>		3,72		
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)		3,98		Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)		3,79		
	<b>“Harmless”</b>	Mutagenicidad		0,20 < 0,5		Tox. en el desarrollo		0,46 < 0,5		
<b>Coefficientes y ajustes</b>	k <sub>S</sub> = 4,51·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000834 T + 1,3056		r <sup>2</sup> 0,9997		n = -0,000343 T + 1,5419		r <sup>2</sup> 0,9999		
	k <sub>T</sub> = 4,57·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,0923 T + 86,16		r <sup>2</sup> 0,9993		R <sub>m</sub> = 0,0035 T + 28,899		r <sup>2</sup> 0,9944		
	α = 0,0008 K <sup>-1</sup>	u = -3,111 T + 2377,3		r <sup>2</sup> 0,9998		f(n) = -0,00011 T + 0,2422		r <sup>2</sup> 0,9998		
	C <sub>P,m</sub> = 275 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0673 T + 52,80		r <sup>2</sup> 1,0000		ln η = 37,947/RT - 11,667		r <sup>2</sup> 0,9987		
	C <sub>V,m</sub> = 271 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0051 T + 0,778		r <sup>2</sup> 0,9995		ε = -0,0177 T + 23,152		r <sup>2</sup> 0,9988		



Disolvente 200. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 3-(2,2,2)-Trifluoroetoxi-1,2-propanodiol (**3F00**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_5H_9F_3O_3$  (34,49% C, 5,2% H, 32,7% F, 27,57% O)  
**CAS** 25385-73-3



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,80 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,57 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz, OH<sub>1</sub>), 4,05 (c, 2H,  $J_{H-F} = 9,4$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,57-3,64 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3a</sub>), 3,45-3,52 (m, 1H, H<sub>3b</sub>), 3,32 (dd, 2H,  $J = 5,7$  Hz, 5,6 Hz, H<sub>1</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  124,6 (c, CF<sub>3</sub>,  $J_{C-F} = 279,6$  Hz, C<sub>5</sub>), 73,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,5 (CH, C<sub>2</sub>), 67,7 (c, CH<sub>2</sub>,  $J_{C-F} = 32,6$  Hz, C<sub>4</sub>), 62,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>)

$^{19}\text{F}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  -73,0 (t, CF<sub>3</sub>,  $J = 9,4$  Hz, C<sub>5</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 197,0396,  $m/z$  experimental = 197,0400 (M+Na<sup>+</sup>)

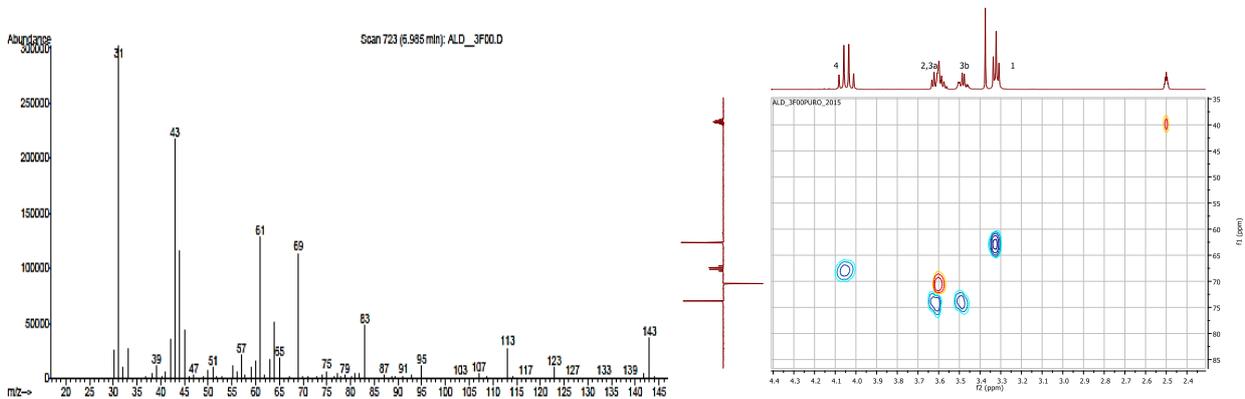
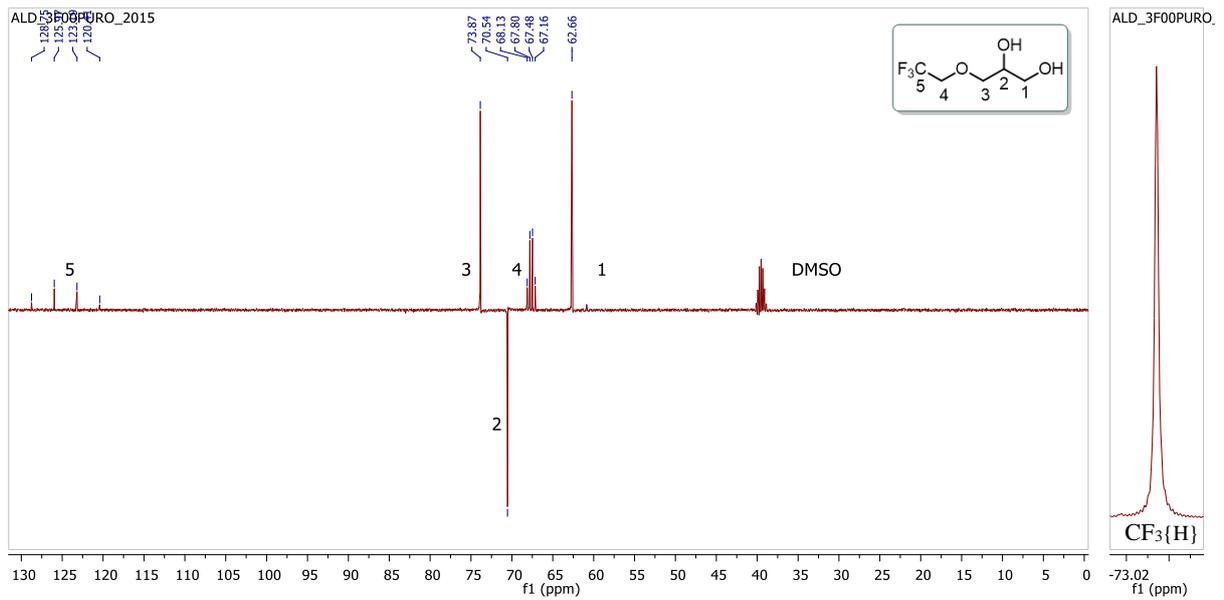
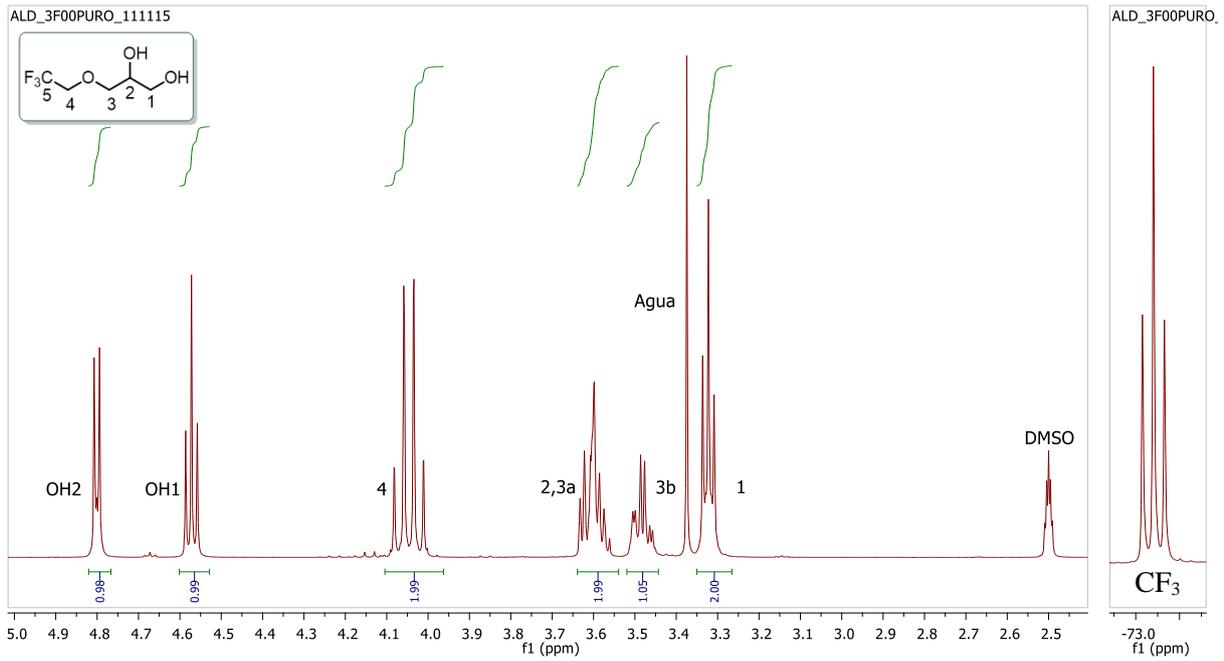
**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3367 (OH), 2940, 2887, 1460, 1416, 1277 (C-F st), 1168, 1112, 1053, 827, 959  $\text{cm}^{-1}$

**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 143, 113, 83, 69, 61, 44, 43, 31 (100%)

**T<sub>c</sub>** (T<sub>onset</sub>): +3,5 °C.  $\Delta H_c = 0,10$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; **T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): -81,4 °C (lit.: n.d.)

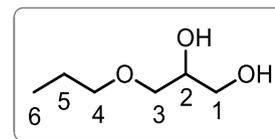
M = 174,12  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	<b>1,35809</b>	1,35242	1,34097	1,32938	1,31766	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	<b>128,21</b>	128,75	129,85	130,98	132,14	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	<b>1206,6</b>	1192,5	1164,8	1137,2	1109,4	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>49,903</b>	35,381	20,651	12,947	8,640	6,020		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	<b>67,772</b>	47,851	27,693	17,212	11,385	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>27,57</b>	27,26	26,67	26,04	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	-	<b>1,3871</b>	1,3849	1,3820	1,3787	1,3757	1,3725		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>11,97 Å<sup>3</sup></b>	<b>30,19</b>	30,16	30,22	30,25	30,30	30,36		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	-	<b>0,235</b>	0,234	0,233	0,231	0,229	0,228		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	1,878	<b>1,911</b>	1,948	2,017	2,077	2,132	2,201		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	n.d.	<b>24,500</b>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.		
	<b>Función de Kirkwood</b> $g(\epsilon)$	0,47	$\lambda_{\text{Bet}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	511,55	$\lambda_{\text{NAni}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	310,75	$\alpha_{\text{calc}}$	1,00	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	316,70
	<b>Momento</b> $\mu / \text{D}$	4,37	$E_T^N$	0,78	$\pi^*$	0,83	$\alpha$	1,11	$\beta$	0,73
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	213 486	$\Delta H_{\text{vap}}$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	59,24	<b>c</b> MPa	442,69	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	21,04	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	$5\cdot 10^{-2}$
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$	86 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	127	$T_{50\%}$	159 °C	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	0,008 0,924	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (<math>\text{g}\cdot\text{L}^{-1}</math>)</b>				100 20,5			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, tolueno, alcoholes (MeOH, BuOH) y agua; parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano, n-hexano).									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b> <b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50}$ (D.m, 48 h)		3,51	$\text{Log } LD_{50}$ (rata, oral)		3,20			
		$\text{Log } LC_{50}$ (F.m, 96 h)		3,61	$\text{Log } EC_{50}$ (V.f., 30')		4,22			
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>		0,49 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>		0,24 < 0,5			
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 5,06\cdot 10^{-10} \text{ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,001155 T + 1,7026$		$r^2$ 1,0000	$n = -0,000317 T + 1,4813$		$r^2$ 0,9987			
	$k_T = 5,13\cdot 10^{-10} \text{ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1123 T + 94,69$		$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0044 T + 28,824$		$r^2$ 0,9864			
	$\alpha = 0,0009 \text{K}^{-1}$	$u = -2,773 T + 2033,3$		$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00011 T + 0,2244$		$r^2$ 0,9988			
	$C_{P,m} = 333 \text{J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0608 T + 45,69$		$r^2$ 0,9999	$\ln \eta = 41,838/RT - 12,707$		$r^2$ 0,9972			
	$C_{V,m} = 328 \text{J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0063 T + 0,038$		$r^2$ 0,9976	$\epsilon$		n.d.			



Disolvente 3F00. Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>19</sup>F RMN, APT, <sup>19</sup>F RMN{H}, CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 3-Propoxi-1,2-propanodiol (**300**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_6H_{14}O_3$  (53,71% C, 10,52% H, 35,77% O)  
**CAS** 61940-71-4



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,57 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,44 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,55 (sx, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,32 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,27-3,38 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>3a</sub>), 3,25 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,8$  Hz,  $J = 6,0$  Hz, H<sub>3b</sub>), 1,48 (sx, 2H,  $J = 7,3$  Hz, H<sub>5</sub>), 0,85 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H<sub>6</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>) 72,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,5 (CH, C<sub>2</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 22,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 10,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>)

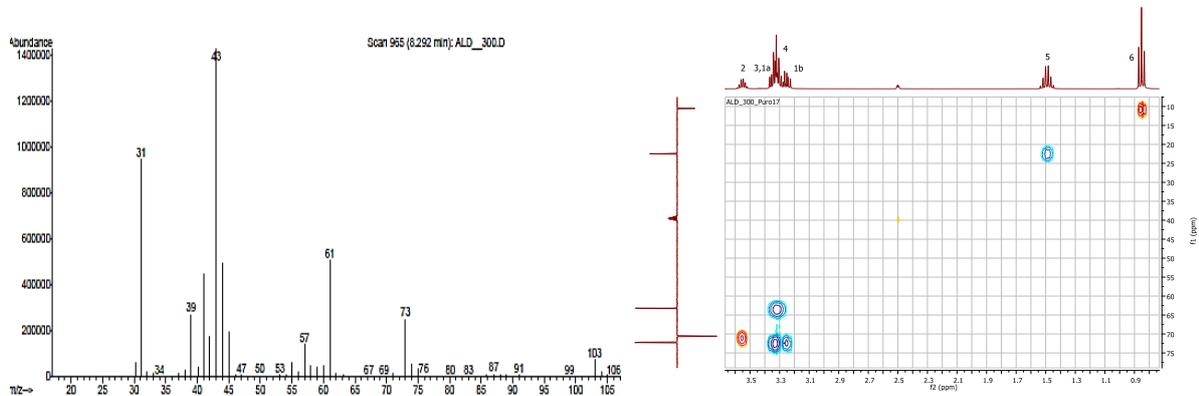
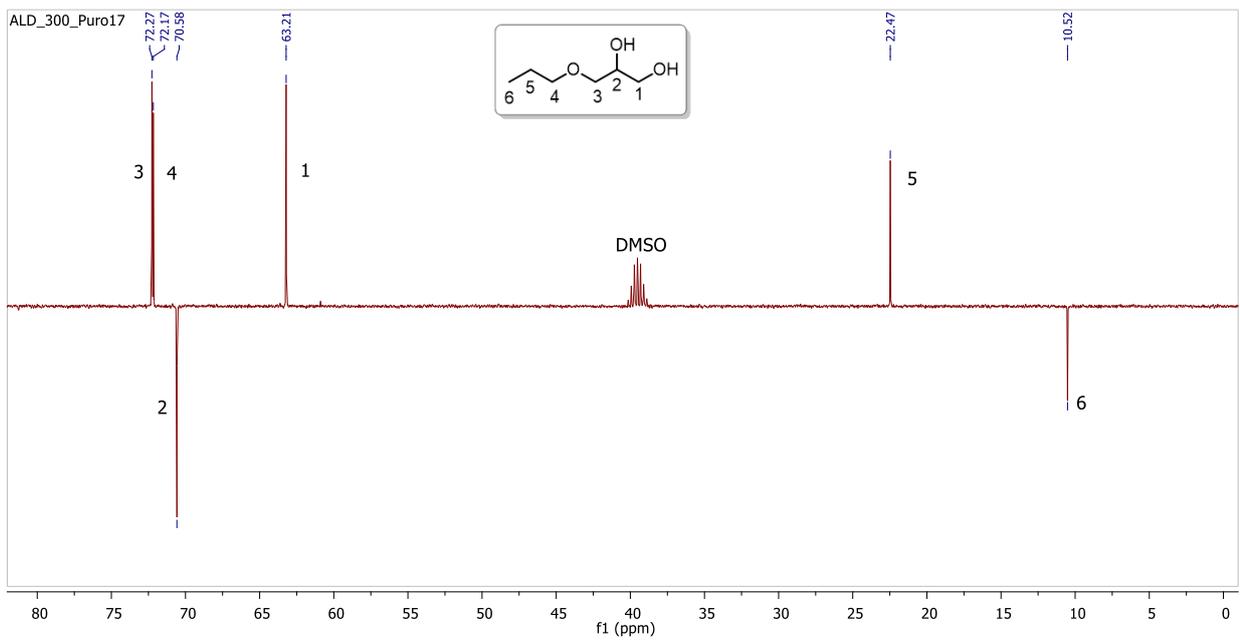
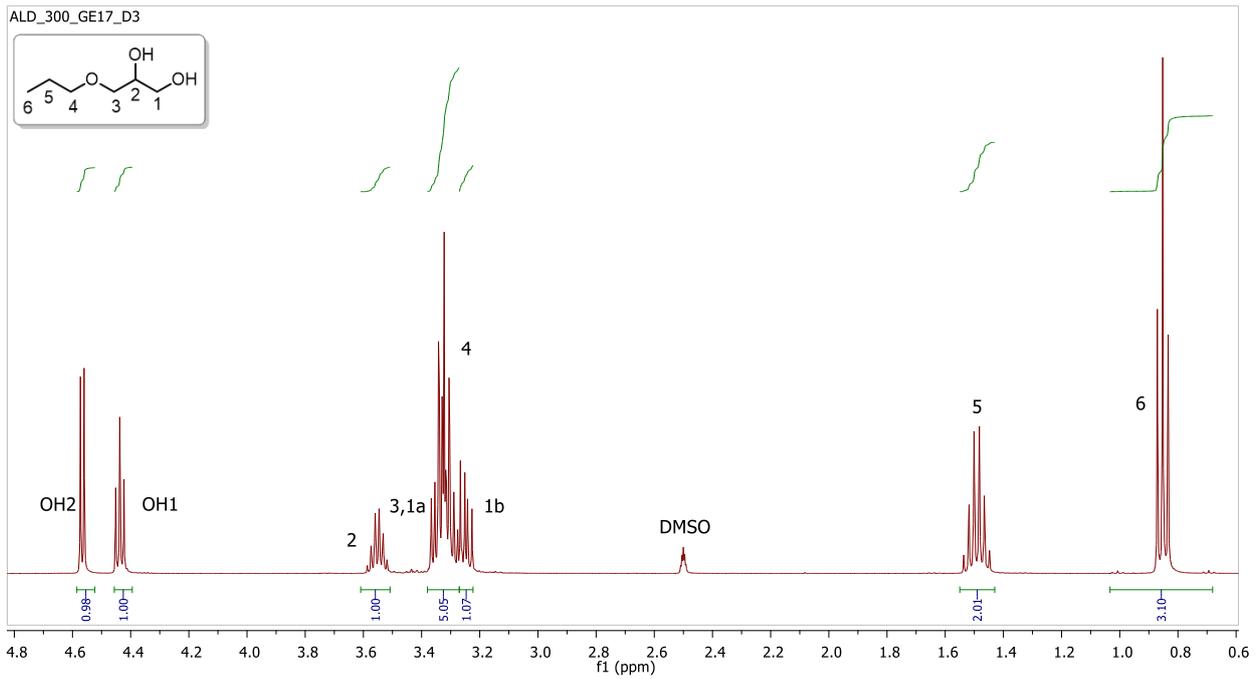
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 157,0835,  $m/z$  experimental = 157,0834 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3376 (OH), 2961, 2934, 2876, 1460, 1380, 1127, 1051, 953  $\text{cm}^{-1}$

**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 103, 73, 61, 57, 44, 43 (100%), 41, 39, 31

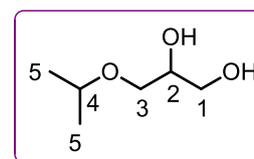
**T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): -93,3 °C (lit.: n.d.)

M = 134,17 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1,02662	<b>1,02273</b>	1,01877	1,01070	1,00254	0,99425	-
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	130,69	<b>131,19</b>	131,70	132,75	133,83	134,95	-
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1425,5	<b>1410,0</b>	1394,5	1363,7	1333,6	1304,0	-
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>39,999</b>	30,281	18,458	11,767	8,035	5,888
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	<b>40,909</b>	30,849	18,656	11,797	7,988	-
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>30,33</b>	29,99	29,45	28,76	-	-
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4428	<b>1,4409</b>	1,4394	1,4360	1,4325	1,4291	1,4256
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>13,73</b> Å <sup>3</sup>	<b>34,64</b>	34,67	34,71	34,75	34,79	34,85
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,265	<b>0,264</b>	0,263	0,261	0,260	0,258	0,256
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,318	<b>2,339</b>	2,367	2,423	2,478	2,529	2,577
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	14,457	<b>14,329</b>	14,199	13,949	13,703	13,424	-
	<b>Función de Kirkwood</b> $g(\epsilon)$	0,45	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm <sup>-1</sup> ) 545,52	$\lambda_{\text{NAni}}$ (cm <sup>-1</sup> ) 309,15	$\alpha_{\text{calc}}$ 0,83	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm <sup>-1</sup> ) 314,50		
	<b>Momento</b> $\mu / \text{D}$	3,19	$E_T^N$ 0,67	$\pi^*$ 0,76	$\alpha$ 0,63	$\beta$ 0,69		
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	236 / 509	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup> 43,66	<b>c</b> MPa 313,90	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup> 17,72	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg 1·10 <sup>-2</sup>		
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{\text{calc}}$ 102 °C	$FP_{\text{lit}}$ n.d.	$T_{10\%}$ 137	$T_{50\%}$ 170 °C			
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <i>Factor hidrofílico</i>	-0,127 0,843	<i>Miscibilidad con agua (%)</i> <i>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</i>				100 497,8	
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH) y agua; inmiscible con hidrocarburos (n-pentano) y aromáticos (tolueno).							
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	<i>Log LC<sub>50</sub> (D.m, 48 h)</i>	3,43	<i>Log LD<sub>50</sub> (rata, oral)</i>	3,50			
		<i>Log LC<sub>50</sub> (F.m, 96 h)</i>	3,63	<i>Log IGC<sub>50</sub> (T.p, 48 h)</i>	3,55			
	<b>“Harmless”</b>	<i>Mutagenicidad</i>	0,20 < 0,5	<i>Tox. en el desarrollo</i>	0,57 > 0,5			
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 4,92 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000814 T + 1,2654$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000342 T + 1,5430$	$r^2$ 0,9999			
	$k_T = 4,99 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1073 T + 99,17$	$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0044 T + 33,331$	$r^2$ 0,9979			
	$\alpha = 0,0008 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,030 T + 2313,1$	$r^2$ 0,9999	$f(n) = -0,00011 T + 0,2425$	$r^2$ 0,9998			
	$C_{P,m} = 314 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0619 T + 48,78$	$r^2$ 0,9970	$\ln \eta = 37,886/RT - 11,628$	$r^2$ 0,9992			
	$C_{V,m} = 309 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0053 T + 0,769$	$r^2$ 0,9992	$\epsilon = -0,0256 T + 21,963$	$r^2$ 0,9996			



Disolvente 300. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 3-Isopropoxi-1,2-propanodiol (**3i00**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_6H_{14}O_3$  (53,71% C, 10,52% H, 35,77% O)  
**CAS** 17226-43-6



$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,52 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz,  $OH_2$ ), 4,42 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz,  $OH_1$ ), 3,46-3,56 (m, 2H,  $H_2$ ,  $H_4$ ), 3,26-3,38 (m, 3H,  $H_1$ ,  $H_{3a}$ ), 3,23 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,6$  Hz,  $J = 6,0$  Hz,  $H_{3b}$ ), 1,07 (d, 6H,  $J = 6,1$  Hz,  $H_5$ )

$^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  71,0 (CH,  $C_{2\delta 4}$ ), 71,0 (CH,  $C_{4\delta 2}$ ), 69,7 (CH $_2$ ,  $C_3$ ), 63,3 (CH $_2$ ,  $C_1$ ), 22,1 (CH $_3$ ,  $C_5$ )

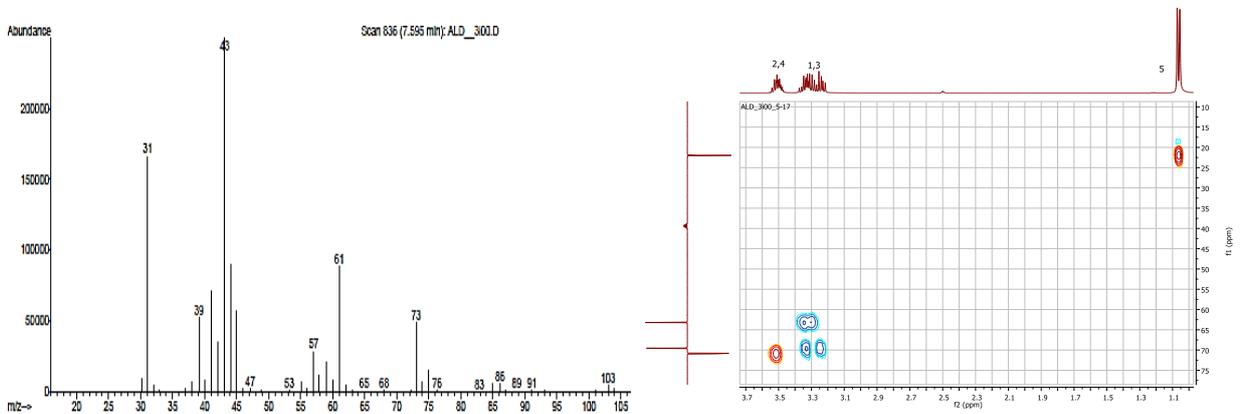
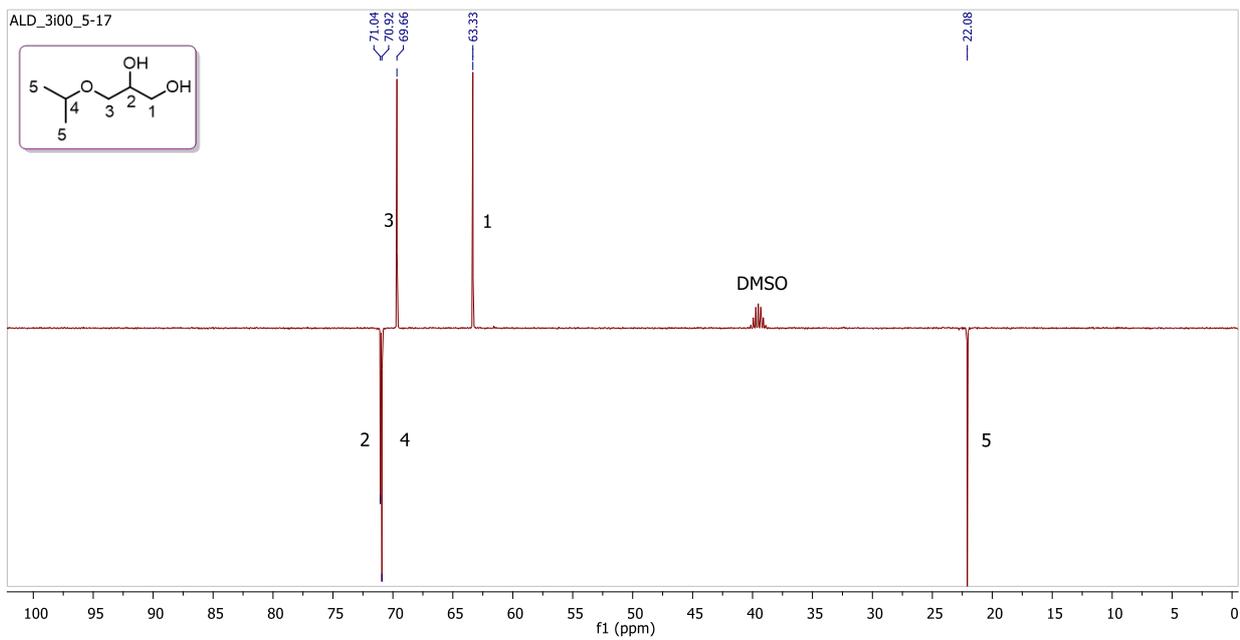
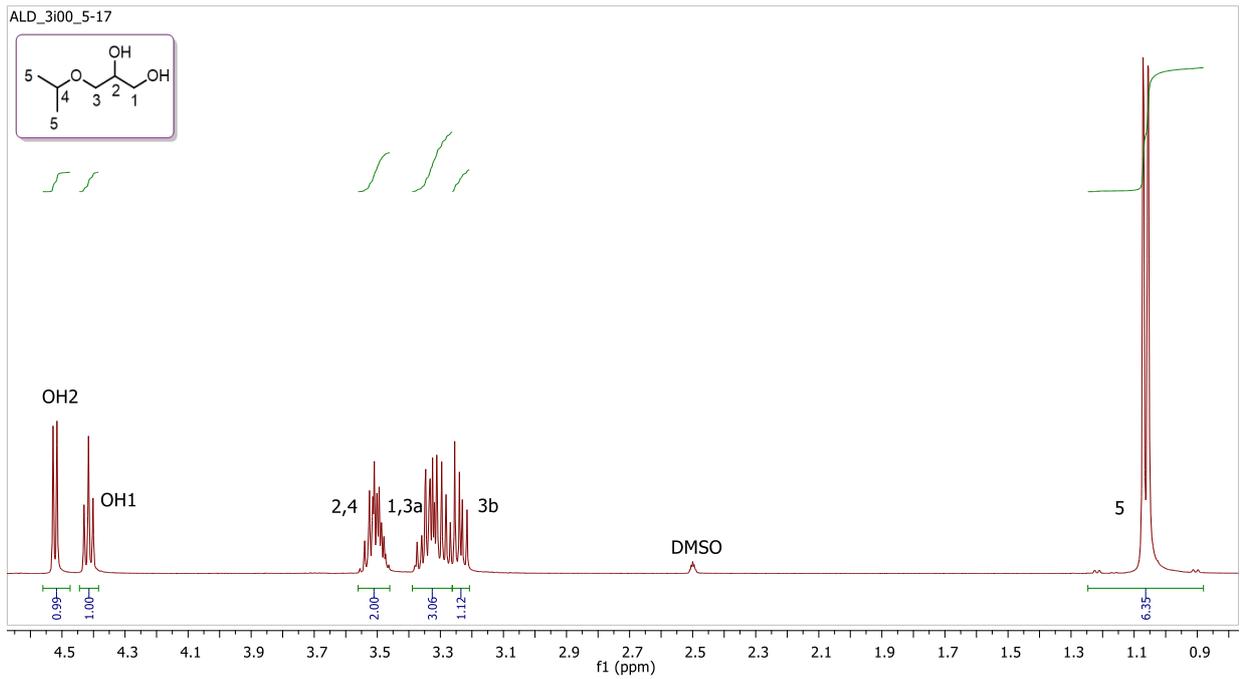
**HRMS** (ESI $^+$ ):  $m/z$  calculado = 157,0835,  $m/z$  experimental = 157,0839 (M+Na $^+$ )

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3382 (OH), 2973, 2931, 2873, 1469, 1368, 1177, 1127, 1039  $cm^{-1}$

**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 73, 61, 57, 44, 43 (100%), 39, 31

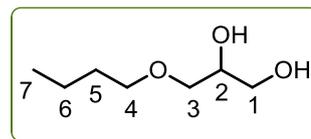
**T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): -83,2 °C (lit.: n.d.)

M = 134,17 g·mol $^{-1}$		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / g \cdot cm^{-3}$	-	<b>1,01654</b>	1,01243	1,00415	0,99578	0,98733	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / cm^3 \cdot mol^{-1}$	-	<b>131,99</b>	132,52	133,62	134,74	135,89	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / m \cdot s^{-1}$	-	<b>1379,9</b>	1364,3	1333,5	1303,1	1273,1	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / cSt$	-	<b>44,075</b>	33,153	19,536	12,393	8,226	5,853		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / cP$	-	<b>44,804</b>	33,565	19,617	12,341	8,121	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / mN \cdot m^{-1}$	-	<b>27,86</b>	27,54	26,87	26,13	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	-	<b>1,4365</b>	1,4349	1,4313	1,4278	1,4242	1,4206		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / cm^3 \cdot mol^{-1}$	<b>13,69 Å<math>^3</math></b>	<b>34,54</b>	34,57	34,61	34,65	34,69	34,74		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	-	<b>0,262</b>	0,261	0,259	0,257	0,255	0,253		
<b>Calor específico</b>	$c_p / J \cdot g^{-1} K^{-1}$	2,106	<b>2,126</b>	2,153	2,210	2,262	2,314	2,361		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	16,834	<b>16,750</b>	16,691	16,539	16,385	16,260	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> $g(\epsilon)$	0,46	$\lambda_{Bet}$ (cm $^{-1}$ )	549,8	$\lambda_{NAni}$ (cm $^{-1}$ )	310,60	$\alpha_{calc.}$	0,75	$\lambda_{NPhOH}$ (cm $^{-1}$ )	314,20
	<b>Momento</b> $\mu / D$	3,49	$E_T^N$	0,66	$\pi^*$	0,82	$\alpha$	0,59	$\beta$	0,65
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	202 475	$\Delta H_{vap}$ kJ·mol $^{-1}$	45,71	<b>c</b> MPa	327,55	$\delta_H$ MPa $^{1/2}$	18,10	$P_{vap}^{25}$ mmHg	$1 \cdot 10^{-2}$
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{calc}$	99 °C	$FP_{lit}$	n.d.	$T_{10\%}$	131	$T_{50\%}$	165 °C	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \log P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	-0,273 0,843	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<math>^{-1}</math>)</b>				100 370,5			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH) y agua; parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano) y aromáticos (tolueno).									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\log LC_{50}$ (D.m, 48 h)		3,69	$\log LD_{50}$ (rata, oral)		3,56			
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\log LC_{50}$ (F.m, 96 h)		3,89	$\log IGC_{50}$ (T.p, 48 h)		3,85			
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>		0,27 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>		0,60 > 0,5			
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 5,17 \cdot 10^{-10} ms^2 kg^{-1}$	$\rho = -0,000834 T + 1,2654$		$r^2$ 1,0000	$n = -0,000354 T + 1,5422$		$r^2$ 0,9999			
	$k_T = 5,25 \cdot 10^{-10} ms^2 kg^{-1}$	$V_m = 0,1115 T + 98,72$		$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0041 T + 33,324$		$r^2$ 0,9980			
	$\alpha = 0,0008 K^{-1}$	$u = -3,052 T + 2289,5$		$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00012 T + 0,2425$		$r^2$ 0,9998			
	$C_{P,m} = 285 J mol^{-1} K^{-1}$	$\gamma = -0,0690 T + 48,45$		$r^2$ 0,9992	$\ln \eta = 40,344/RT - 12,491$		$r^2$ 0,9991			
	$C_{V,m} = 281 J mol^{-1} K^{-1}$	$c_p = 0,0052 T + 0,575$		$r^2$ 0,9992	$\epsilon = -0,0144 T + 21,061$		$r^2$ 0,9988			



Disolvente 3i00. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 3-Butoxi-1,2-propanodiol (**400**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_7H_{16}O_3$  (56,73% C, 10,88% H, 32,39% O)  
**CAS** 624-52-2



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,54 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,41 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,53 (sx, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,34 (t, 2H,  $J = 6,7$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,24-3,32 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>3a</sub>), 3,22 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,8$  Hz,  $J = 6,0$  Hz, H<sub>3b</sub>), 1,44 (q, 2H,  $J = 7,6$  Hz, H<sub>5</sub>), 1,29 (sx, 2H,  $J = 7,3$  Hz, H<sub>6</sub>), 0,85 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H<sub>7</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 70,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 31,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 18,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 13,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>)

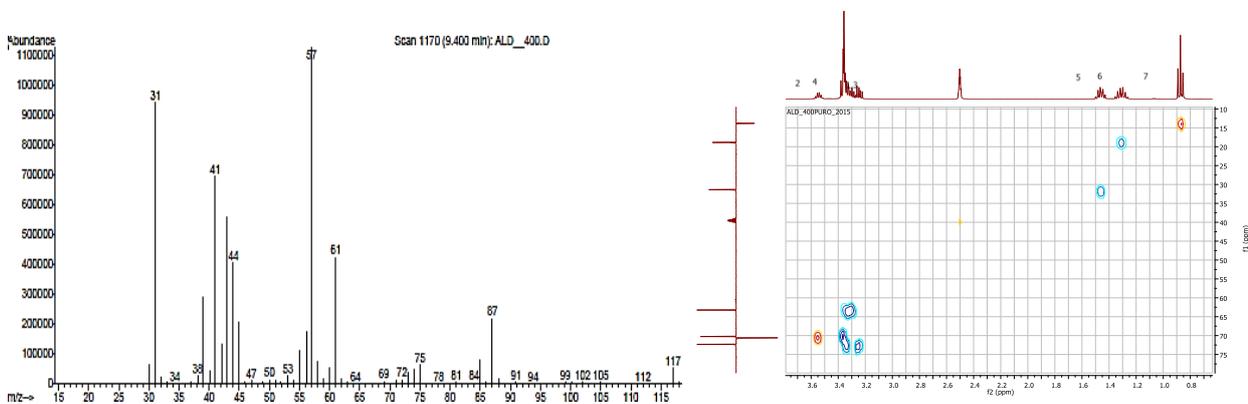
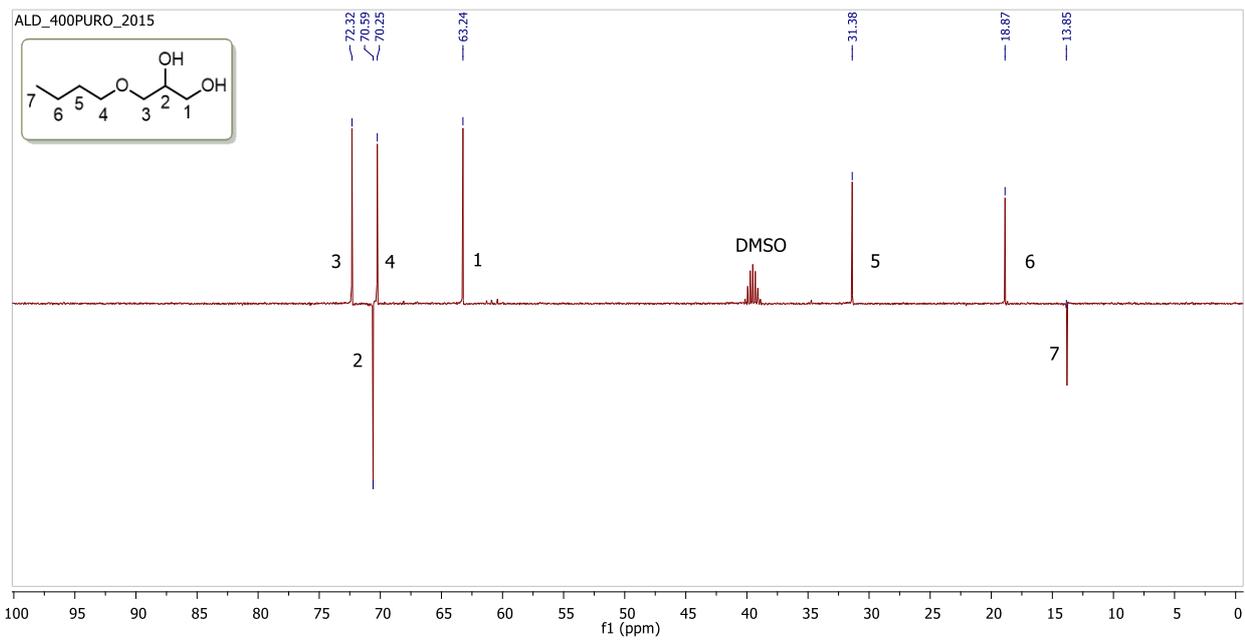
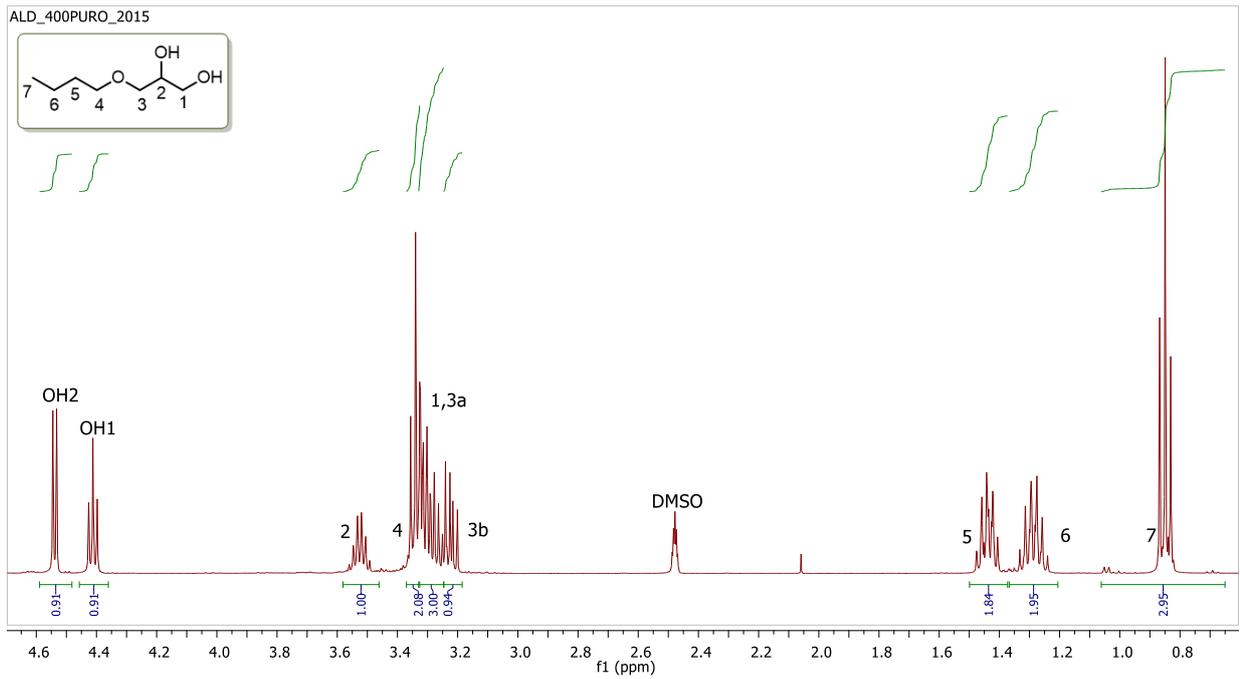
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 171,0992,  $m/z$  experimental = 171,0996 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3388 (OH), 2958, 2931, 2867, 1463, 1377, 1115, 1048, 953  $\text{cm}^{-1}$

**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 117, 87, 61, 57 (100%), 44, 43, 41, 31

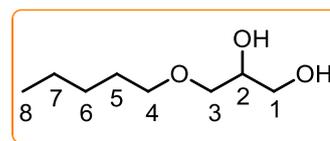
**T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): -94,3 °C (lit.: n.d.)

M = 148,20 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	<b>1,00108</b>	0,99718	0,98935	0,98144	0,97346	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	<b>148,04</b>	148,62	149,80	151,00	152,24	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	<b>1397,8</b>	1382,7	1353,0	1323,7	1294,9	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>42,206</b>	32,283	19,856	12,968	8,902	6,382		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	<b>42,252</b>	32,193	19,644	12,727	8,666	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>28,91</b>	28,62	28,07	27,47	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	-	<b>1,4410</b>	1,4395	1,4360	1,4325	1,4290	1,4256		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>15,50 Å<sup>3</sup></b>	<b>39,09</b>	39,13	39,17	39,21	39,25	39,29		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	-	<b>0,264</b>	0,263	0,261	0,260	0,258	0,256		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,306	<b>2,325</b>	2,351	2,409	2,461	2,509	2,557		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	12,607	<b>12,435</b>	12,277	12,004	11,718	11,410	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> $g(\epsilon)$	0,44	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm <sup>-1</sup> )	548,47	$\lambda_{\text{NAni}}$ (cm <sup>-1</sup> )	307,98	$\alpha_{\text{calc}}$	0,82	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm <sup>-1</sup> )	313,70
	<b>Momento</b> $\mu / \text{D}$	3,13	$E_T^N$	0,66	$\pi^*$	0,71	$\alpha$	0,60	$\beta$	0,69
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	250 523	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	45,41	<b>c</b> MPa	289,99	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	17,03	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	$2\cdot 10^{-3}$
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{\text{calc}}$	108 °C	$FP_{\text{lit}}$	105 °C	$T_{10\%}$	145	$T_{50\%}$	181 °C	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	0,329 0,743	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>				100 155,2			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH) y agua; escasamente miscible con hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y aromáticos (tolueno).									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b> <b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50}$ (D.m, 48 h)		3,54[3,37]		$\text{Log } LD_{50}$ (rata, oral)		3,60		
		$\text{Log } LC_{50}$ (F.m, 96 h)		2,87		$\text{Log } IGC_{50}$ (T.p, 48 h)		2,81		
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>		0,14 < 0,5		<b>Tox. en el desarrollo</b>		0,39 < 0,5		
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 5,11\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000789 T + 1,2364$		$r^2$ 1,0000		$n = -0,000345 T + 1,5439$		$r^2$ 0,9999		
	$k_T = 5,18\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1200 T + 112,26$		$r^2$ 0,9999		$R_m = 0,0043 T + 37,826$		$r^2$ 0,9940		
	$\alpha = 0,0008 \text{ K}^{-1}$	$u = -2,940 T + 2274,1$		$r^2$ 0,9999		$f(n) = -0,00011 T + 0,2428$		$r^2$ 0,9998		
	$C_{P,m} = 345 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0571 T + 45,94$		$r^2$ 0,9995		$\ln \eta = 37,417/RT - 11,370$		$r^2$ 0,9991		
	$C_{V,m} = 341 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0051 T + 0,798$		$r^2$ 0,9987		$\epsilon = -0,0294 T + 21,212$		$r^2$ 0,9992		



Disolvente 400. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 3-Pentiloxi-1,2-propanodiol (**500**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_8H_{18}O_3$  (59,23% C, 11,18% H, 29,59% O)  
**CAS** 22636-32-4



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,56 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,43 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,55 (sx, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,35 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,25-3,37 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>3a</sub>), 3,24 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,8$  Hz,  $J = 6,0$  Hz, H<sub>3b</sub>), 1,48 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>5</sub>), 1,22-1,32 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 0,86 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>8</sub>)

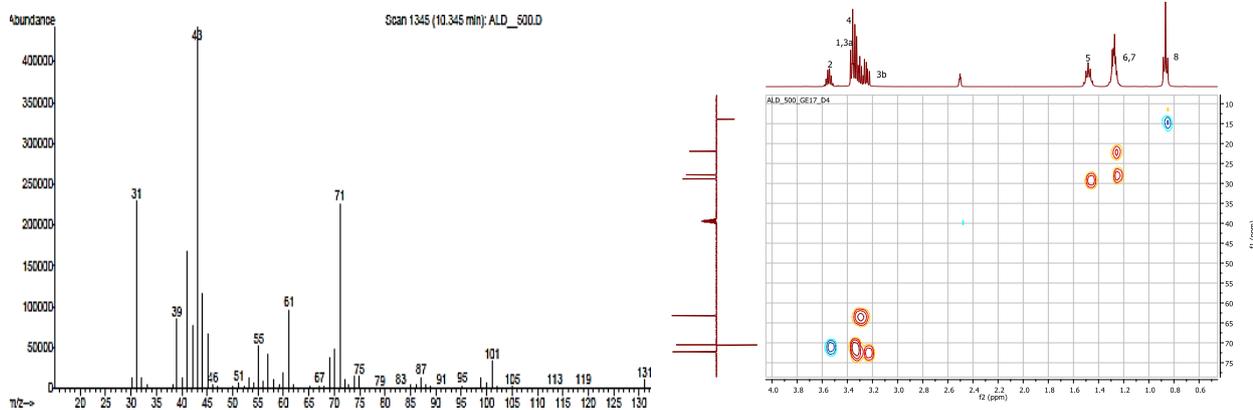
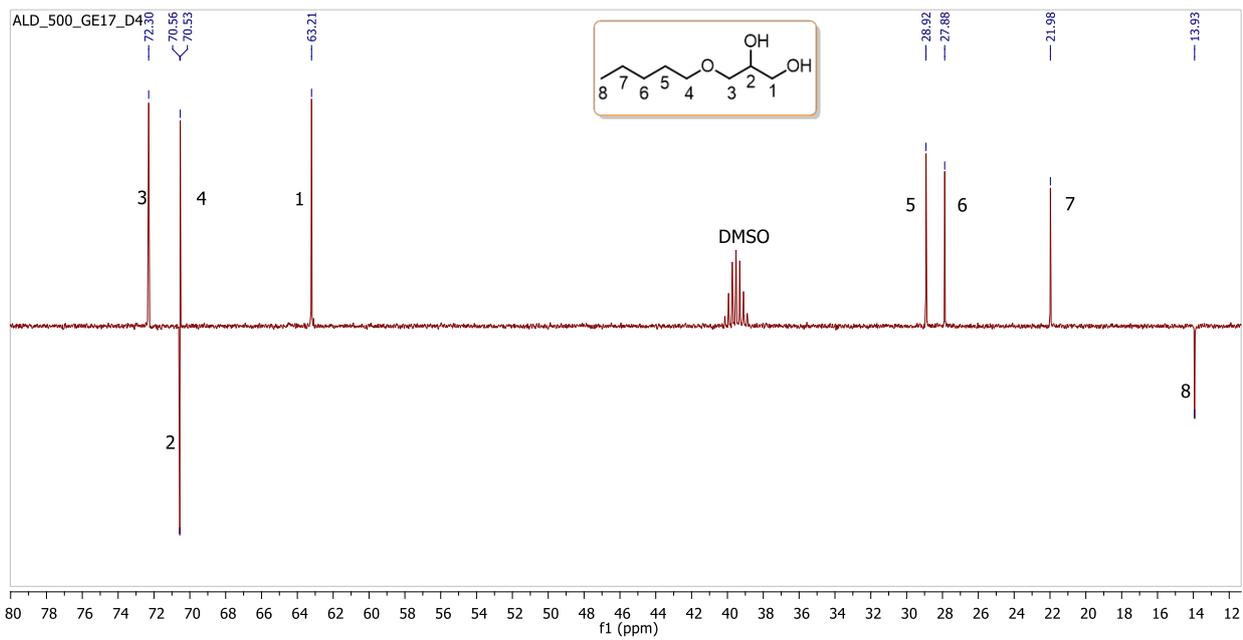
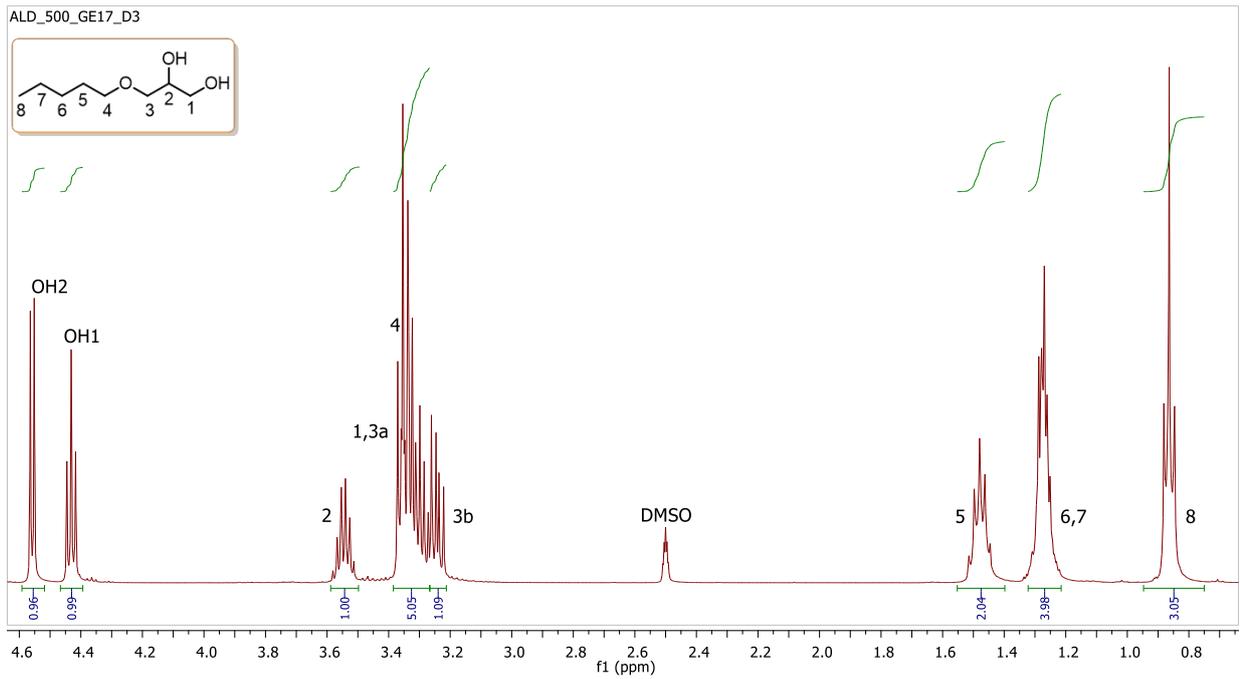
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 70,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 27,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 22,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 13,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 185,1148,  $m/z$  experimental = 185,1145 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  3385 (OH), 2955, 2929, 2861, 1460, 1377, 1112, 1042, 953  $\text{cm}^{-1}$

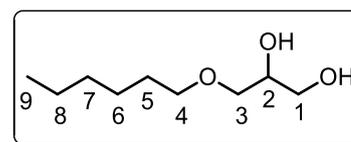
**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 131, 101, 71, 61, 43 (100%), 41, 31

$M = 162,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0,99099	<b>0,98719</b>	0,98339	0,97574	0,96802	0,96022	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	163,70	<b>164,33</b>	164,97	166,26	167,59	168,95	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1417,6	<b>1401,8</b>	1386,2	1355,8	1325,9	1296,6	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>51,468</b>	39,215	23,841	15,441	10,395	7,498		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	<b>50,808</b>	38,563	23,262	14,947	9,981	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>28,27</b>	28,02	27,48	26,99	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4453	<b>1,4435</b>	1,4419	1,4385	1,4351	1,4315	1,4282		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>17,29</b> Å <sup>3</sup>	<b>43,61</b>	43,64	43,69	43,74	43,78	43,82		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,266	<b>0,265</b>	0,265	0,263	0,261	0,259	0,257		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,259	<b>2,276</b>	2,300	2,349	2,397	2,448	2,492		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	11,199	<b>11,006</b>	10,836	10,485	10,165	9,830	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> $g(\epsilon)$	0,44	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm <sup>-1</sup> )	555,5	$\lambda_{\text{Nani}}$ (cm <sup>-1</sup> )	307,43	$\alpha_{\text{calc}}$	0,82	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm <sup>-1</sup> )	313,17
	<b>Momento</b> $\mu / \text{D}$	3,07	$E_T^N$	0,64	$\pi^*$	0,68	$\alpha$	0,59	$\beta$	0,69
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	264 537	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	45,86	<b>c</b> MPa	264,00	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	16,25	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	$3\cdot 10^{-3}$
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{\text{calc}}$	115 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	0,785 0,660	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>				100* 34,2			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH) y agua*; parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y aromáticos (tolueno).									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (D.m, 48 \text{ h})$	3,25	$\text{Log } LD_{50} (rata, oral)$	3,56					
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50} (F.m, 96 \text{ h})$	2,72	$\text{Log } IGC_{50} (T.p, 48 \text{ h})$	2,58					
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	<b>0,15 &lt; 0,5</b>	<b>Tox. en el desarrollo</b>	<b>0,62 &gt; 0,5</b>					
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 5,15\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000771 T + 1,2170$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000342 T + 1,5455$	$r^2$ 0,9999					
	$k_T = 5,23\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1318 T + 125,01$	$r^2$ 0,9999	$R_m = 0,0048 T + 42,186$	$r^2$ 0,9990					
	$\alpha = 0,0008 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,005 T + 2297,4$	$r^2$ 0,9999	$f(n) = -0,00011 T + 0,2432$	$r^2$ 0,9998					
	$C_{p,m} = 369 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0514 T + 43,59$	$r^2$ 0,9996	$\ln \eta = 38,392/RT - 11,576$	$r^2$ 0,9994					
	$C_{v,m} = 364 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0048 T + 0,859$	$r^2$ 0,9990	$\epsilon = -0,0340 T + 21,150$	$r^2$ 0,9995					



Disolvente 500. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 3-Hexiloxi-1,2-propanodiol (**600**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_9H_{20}O_3$  (61,33% C, 11,44% H, 27,23% O)  
**CAS** ¡Nuevo!



$^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,56 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz,  $\text{OH}_2$ ), 4,43 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{OH}_1$ ), 3,55 (sx, 1H,  $J = 5,3$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 3,36 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 3,22-3,36 (m, 3H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_{3a}$ ), 3,24 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,8$  Hz,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{H}_{3b}$ ), 1,43-1,52 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 1,20-1,33 (m, 6H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$ ), 0,85 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{H}_9$ )

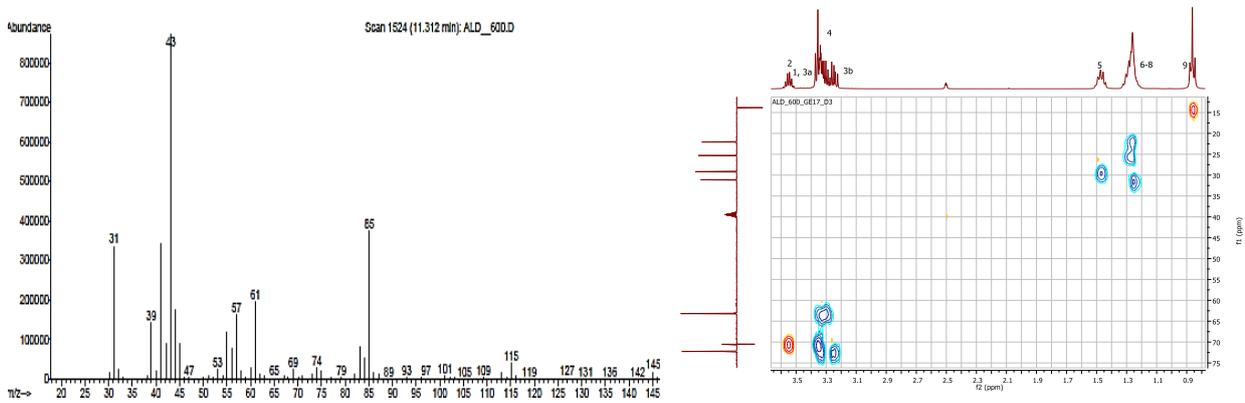
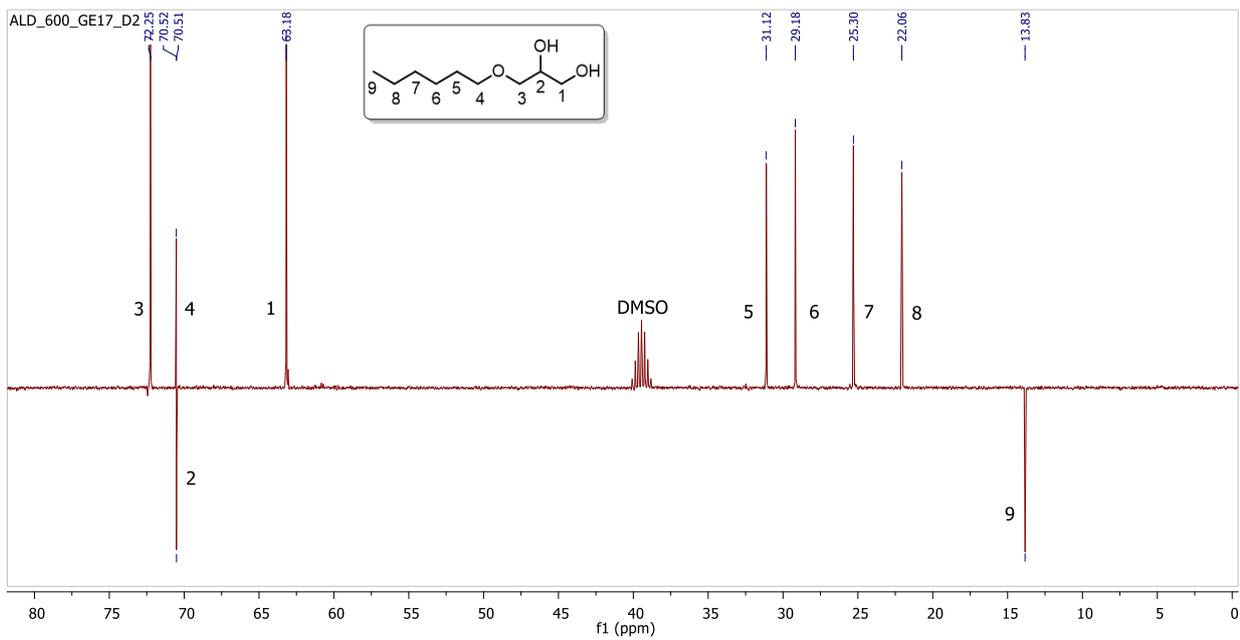
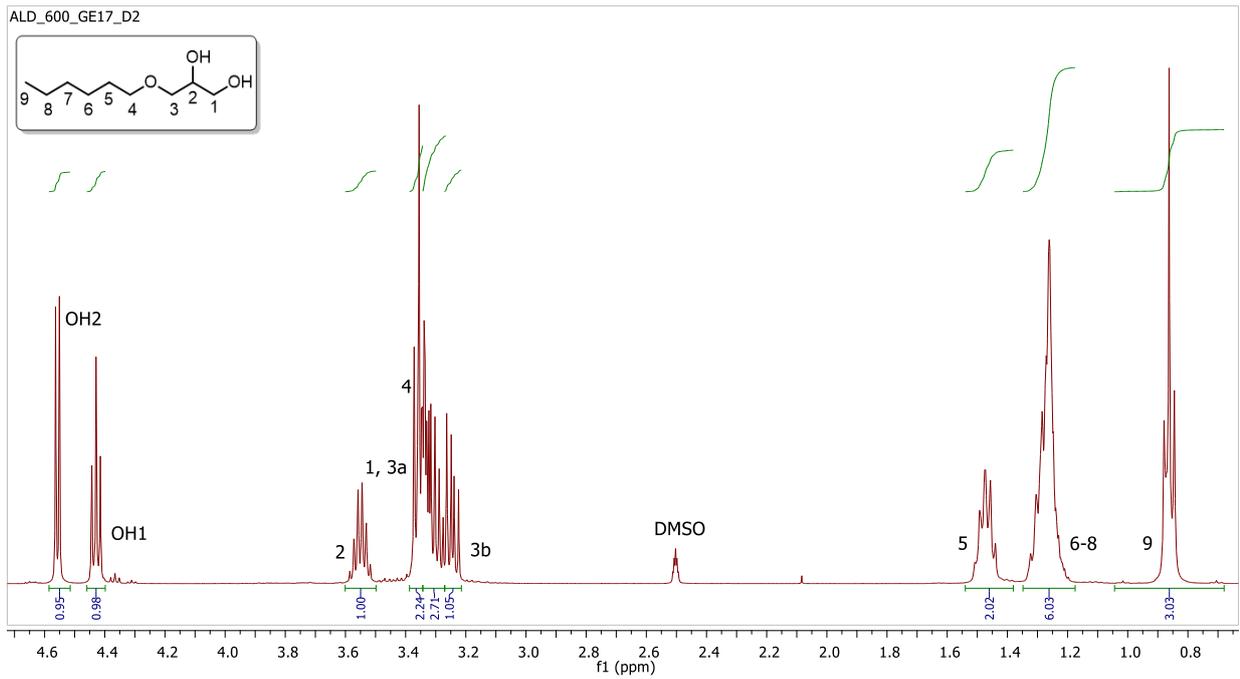
$^{13}\text{C RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 70,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 70,5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ), 63,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ), 31,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 29,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 25,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_7$ ), 22,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_8$ ), 13,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_9$ )

**HRMS** (ESI $^+$ ):  $m/z$  calculado = 199,1305,  $m/z$  experimental = 199,1300 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3382 (OH), 2955, 2929, 2861, 1460, 1377, 1112, 1048, 953  $\text{cm}^{-1}$

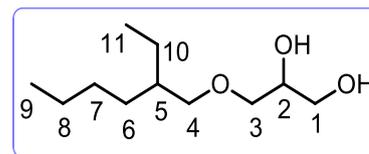
**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 115, 85, 61, 43 (100%), 41, 39, 31

M = 176,25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0,97972	<b>0,97598</b>	0,97223	0,96469	0,95709	0,94943	-		
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	179,90	<b>180,60</b>	181,29	182,71	184,16	185,65	-		
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1421,3	<b>1405,3</b>	1389,5	1358,8	1328,9	1299,4	-		
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>62,775</b>	47,594	28,678	18,402	12,356	8,711		
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	-	<b>61,267</b>	46,272	27,665	17,613	11,731	-		
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>27,87</b>	27,60	27,14	26,68	-	-		
Índice de refracción	$n_D$	1,4477	<b>1,4460</b>	1,4445	1,4410	1,4377	1,4342	1,4308		
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>19,09</b> Å $^3$	<b>48,16</b>	48,20	48,25	48,32	48,37	48,42		
Función dieléctrica	$f(n)$	0,268	<b>0,267</b>	0,266	0,264	0,262	0,261	0,259		
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,236	<b>2,255</b>	2,281	2,335	2,385	2,435	2,483		
Polaridad	Permitividad $\epsilon$	10,021	<b>9,832</b>	9,647	9,262	8,896	8,508	-		
	Función de Kirkwood $g(\epsilon)$	0,43	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm $^{-1}$ )	557,78	$\lambda_{\text{NAni}}$ (cm $^{-1}$ )	306,53	$\alpha_{\text{calc}}$	0,83	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm $^{-1}$ )	312,46
	Momento $\mu / \text{D}$	3,01	$E_T^N$	0,63	$\pi^*$	0,64	$\alpha$	0,57	$\beta$	0,69
Volatilidad	p.eb. / °C / K	276 549	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol $^{-1}$	46,18	$c$ MPa	241,99	$\delta_H$ MPa $^{1/2}$	15,56	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	$1\cdot 10^{-3}$
Seguridad	“No inflamable”	$FP_{\text{calc}}$	125 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
Hidrofobia	$\Delta \text{Log } P^{298}$ Factor hidrofílico	1,242 0,590	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua ( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )				20 7,6			
Solubilidad	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH) y tolueno; parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano) y agua.									
Toxicidad	Clasificación	$\text{Log } LC_{50}$ (D.m, 48 h)		2,96	$\text{Log } LD_{50}$ (rata, oral)		3,56			
	Passino & Smith <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50}$ (F.m, 96 h)		2,03	$\text{Log } IGC_{50}$ (T.p, 48 h)		2,29			
	“Harmless”	Mutagenicidad		0,30 < 0,5	Tox. en el desarrollo		0,65 > 0,5			
Coeficientes y ajustes Parámetros-Temperatura	$k_S = 5,19\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000758 T + 1,2021$		$r^2$ 1,0000	$n = -0,000339 T + 1,5473$		$r^2$ 0,9998			
	$k_T = 5,26\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1442 T + 137,58$		$r^2$ 0,9999	$R_m = 0,0058 T + 46,444$		$r^2$ 0,9937			
	$\alpha = 0,0008 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,024 T + 2306,3$		$r^2$ 0,9999	$f(n) = -0,00011 T + 0,2436$		$r^2$ 0,9998			
	$C_{P,m} = 397 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0470 T + 41,87$		$r^2$ 0,9993	$\ln \eta = 39,027/RT - 11,646$		$r^2$ 0,9993			
	$C_{V,m} = 392 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0050 T + 0,762$		$r^2$ 0,9995	$\epsilon = -0,0378 T + 21,090$		$r^2$ 0,9999			



Disolvente 600. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 3-[(2-Etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol (**6200**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_{11}H_{24}O_3$  (64,67% C, 11,84% H, 23,49% O)  
**CAS** 70445-33-9



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,57 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,45 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,55 (sx, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,25 (d, 2H,  $J = 5,9$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,20-3,38 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 1,43 (sp, 1H,  $J = 5,9$  Hz, H<sub>5</sub>), 1,15-1,37 (m, 8H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>), 0,86 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz, H<sub>9</sub>), 0,83 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H<sub>11</sub>)

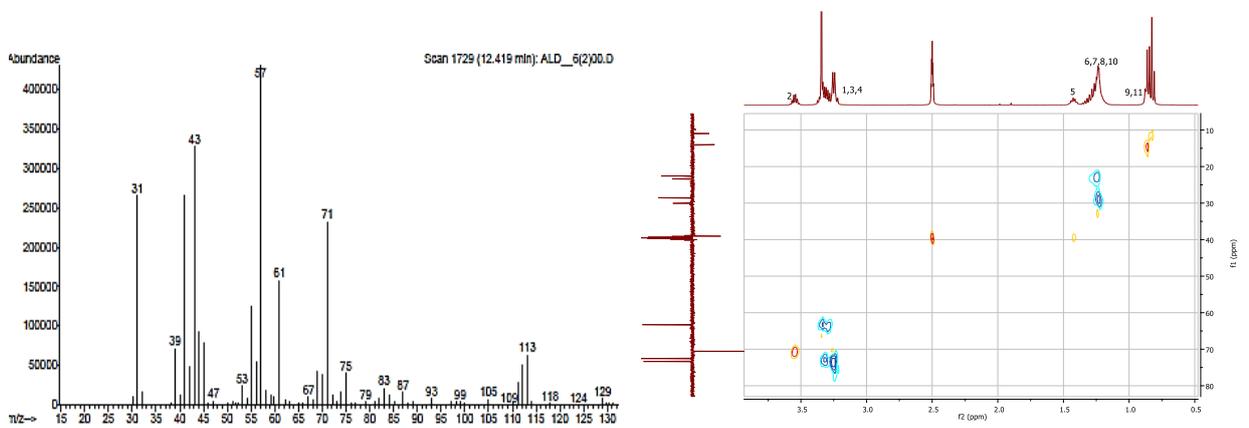
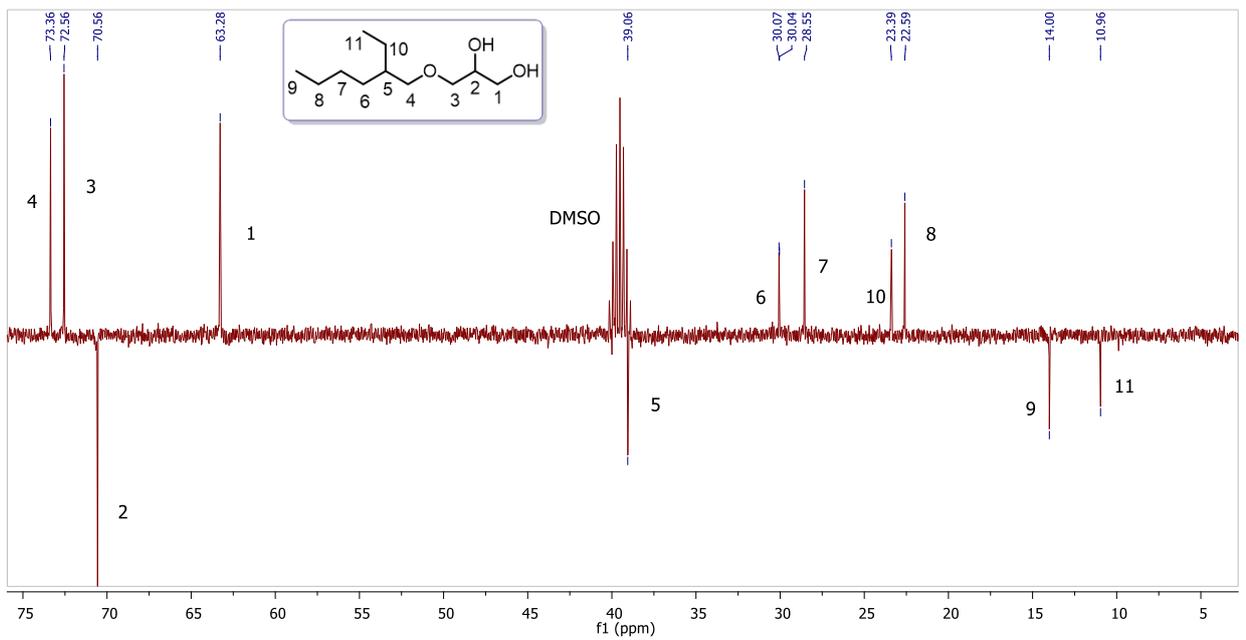
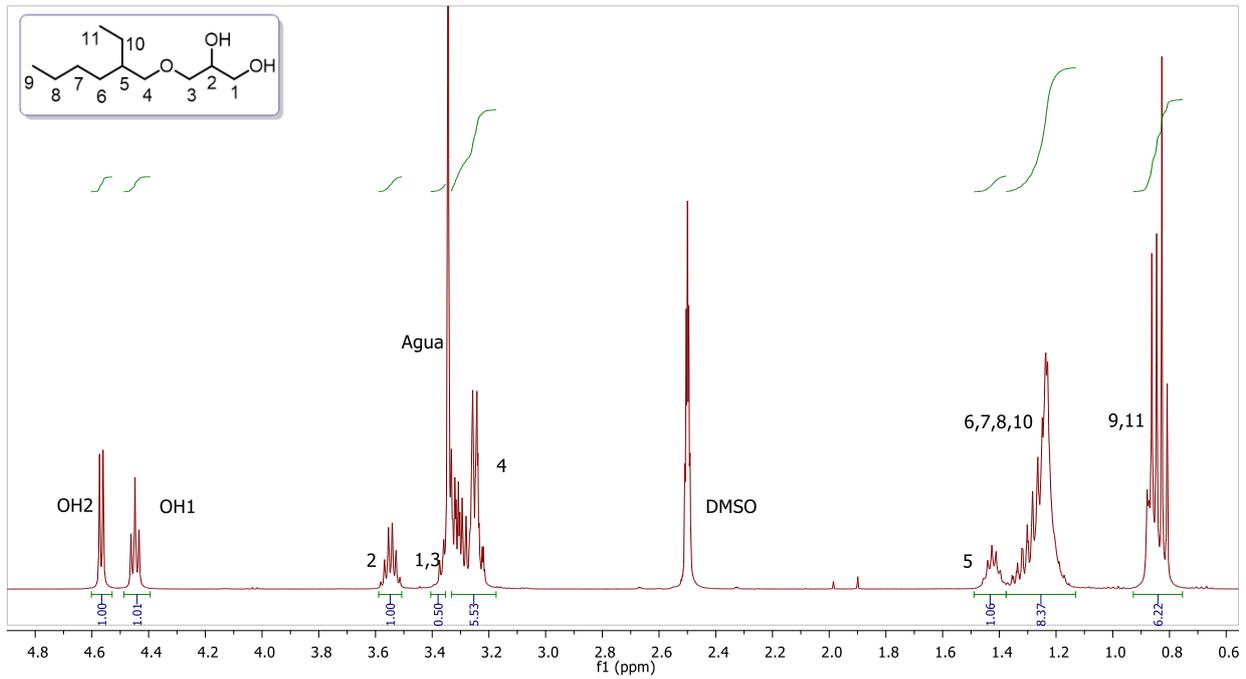
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  73,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 72,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 63,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 39,1 (CH, C<sub>5</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 28,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 22,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 14,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 11,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 227,1618,  $m/z$  experimental = 227,1607 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3379 (OH), 2958, 2929, 2861, 1460, 1380, 1112, 1048, 953  $\text{cm}^{-1}$

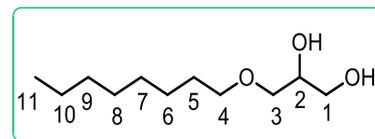
**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 113, 71, 61, 57 (100%), 43, 41, 31

$M = 204,31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0,97811	<b>0,97442</b>	0,97070	0,96325	0,95576	0,94823	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	208,88	<b>209,67</b>	210,48	212,10	213,77	215,47	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1427,7	<b>1411,0</b>	1394,8	1363,3	1332,8	1302,9	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>114,350</b>	82,661	46,208	27,141	17,394	11,712		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	<b>111,424</b>	80,239	44,510	25,941	16,494	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>27,52</b>	27,16	26,60	25,90	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4528	<b>1,4511</b>	1,4494	1,4460	1,4426	1,4391	1,4358		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>22,38</b> Å <sup>3</sup>	<b>56,47</b>	56,50	56,56	56,62	56,69	56,75		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,270	<b>0,269</b>	0,268	0,267	0,265	0,263	0,261		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,044	<b>2,070</b>	2,090	2,127	2,177	2,226	2,302		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	8,519	<b>8,382</b>	8,197	7,860	7,516	7,171	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> $g(\epsilon)$	0,42	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm <sup>-1</sup> )	558,2	$\lambda_{\text{Nani}}$ (cm <sup>-1</sup> )	305,52	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,87	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm <sup>-1</sup> )	311,53
	<b>Momento</b> $\mu / \text{D}$	2,93	$E_T^N$	0,63	$\pi^*$	0,59	$\alpha$	0,62	$\beta$	0,68
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	285 558	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	83,93	<b>c</b> MPa	388,47	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	19,71	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	$3\cdot 10^{-4}$
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{\text{calc}}$	120 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	2,017 0,477	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>				Inmiscible 3,2			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, tolueno y alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH); parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano); inmiscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (D.m, 48 h)$	2,05	$\text{Log } LD_{50} (rata, oral)$	3,63 [ $>3,3$ ]					
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50} (F.m, 96 h)$	1,67	$\text{Log } IGC_{50} (T.p, 48 h)$	1,85					
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	<b>0,10 &lt; 0,5</b>	<b>Tox. en el desarrollo</b>	<b>0,39 &lt; 0,5</b>					
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 5,15\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000748 T + 1,1975$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000341 T + 1,5528$	$r^2$ 1,0000					
	$k_T = 5,23\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1654 T + 160,35$	$r^2$ 0,9999	$R_m = 0,0062 T + 54,604$	$r^2$ 1,0000					
	$\alpha = 0,0008 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,088 T + 2330,9$	$r^2$ 0,9998	$f(n) = -0,00011 T + 0,2452$	$r^2$ 1,0000					
	$C_{p,m} = 423 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0640 T + 46,59$	$r^2$ 0,9976	$\ln \eta = 45,218/RT - 13,550$	$r^2$ 0,9990					
	$C_{v,m} = 417 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0049 T + 0,608$	$r^2$ 0,9873	$\epsilon = -0,0340 T + 18,506$	$r^2$ 0,9996					



Disolvente 6<sub>2</sub>00. Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	3-Octiloxi-1,2-propanodiol ( <b>800</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub></b> (64,67% C, 11,84% H, 23,49% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,55 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, OH<sub>2</sub>), 4,42 (t, 1H, *J* = 5,7 Hz, OH<sub>1</sub>), 3,55 (sx, 1H, *J* = 5,4 Hz, H<sub>2</sub>), 3,35 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, H<sub>4</sub>), 3,26-3,35 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>3a</sub>), 3,24 (dd, 1H, *J*<sub>gem</sub> = 9,8 Hz, *J* = 6,0 Hz, H<sub>3b</sub>), 1,47 (q, 2H, *J* = 6,8 Hz, H<sub>5</sub>), 1,19-1,32 (m, 10H, H<sub>6/7/8/9/10</sub>), 0,86 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, H<sub>11</sub>)

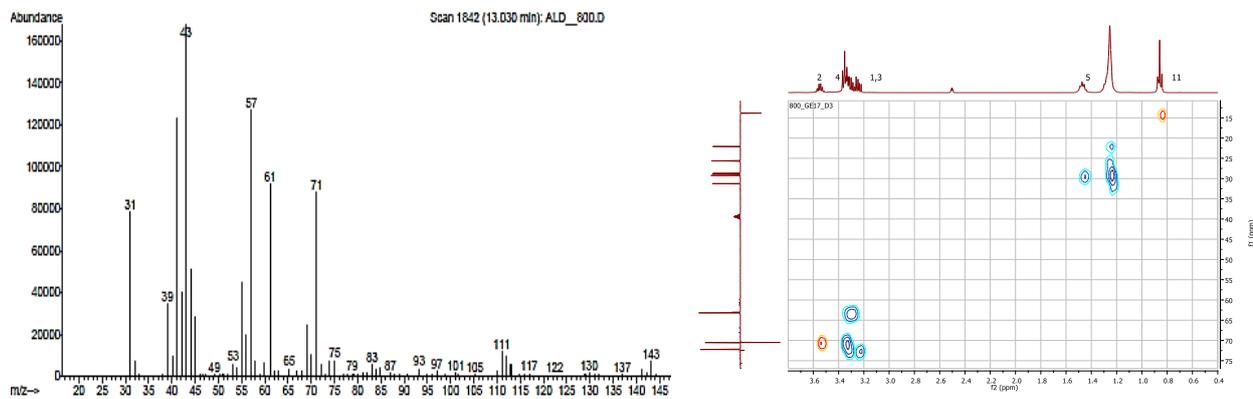
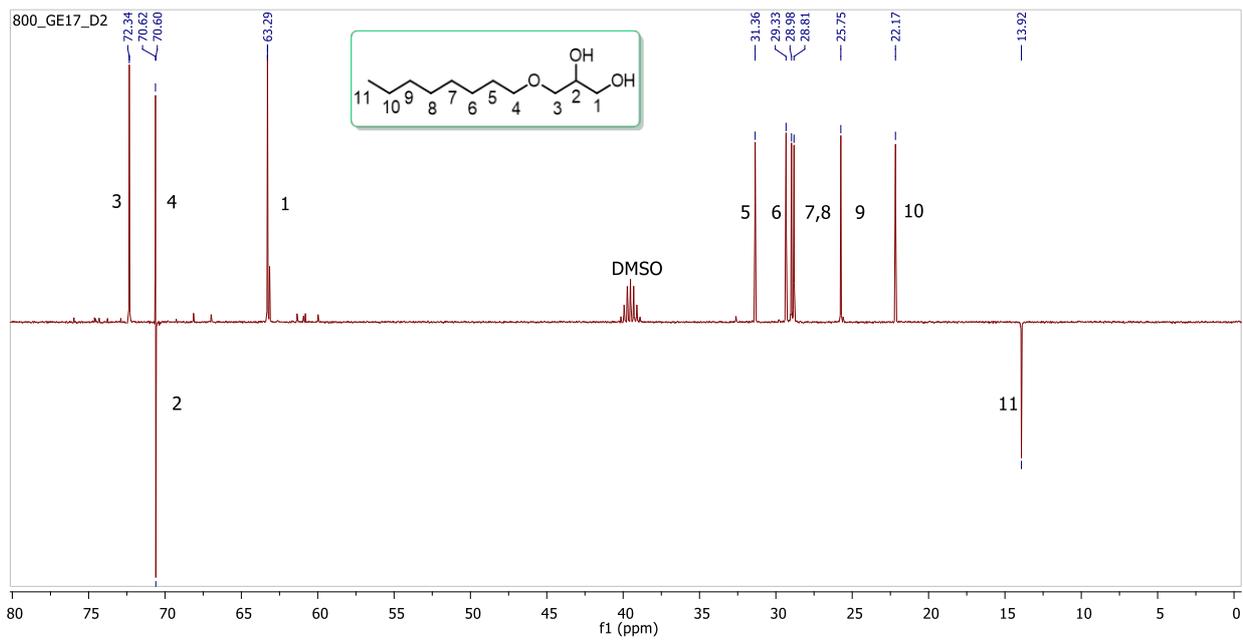
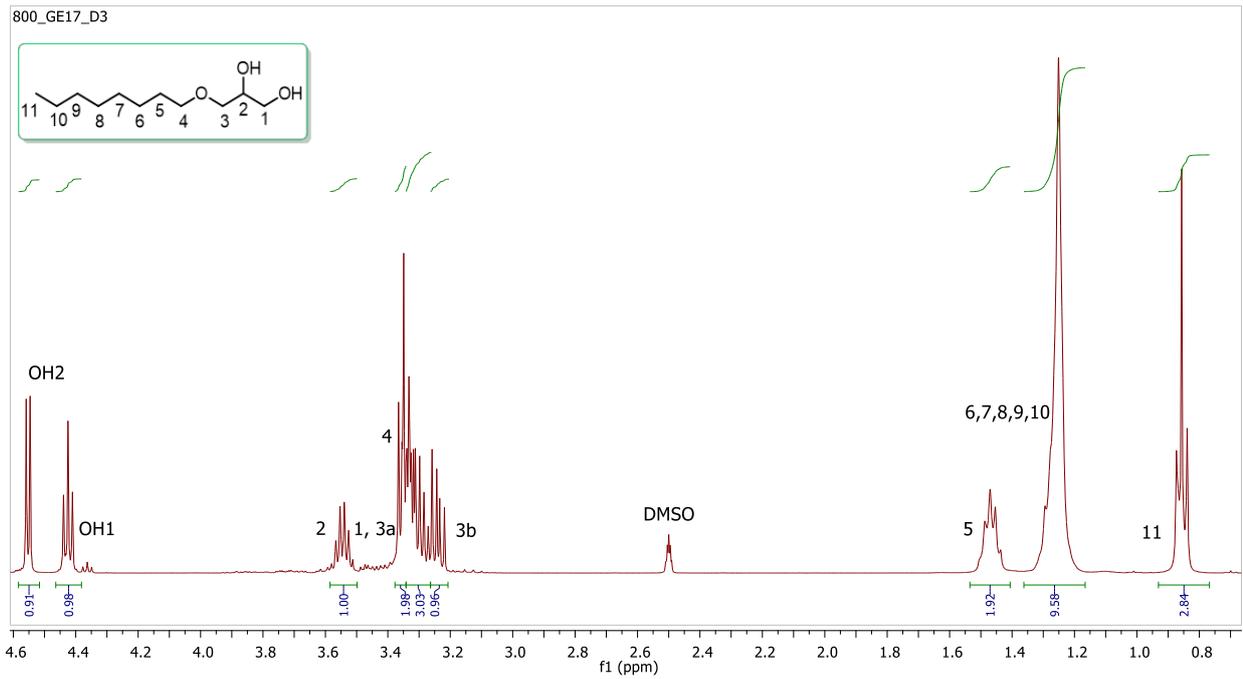
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 63,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 31,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 29,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 22,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 13,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 227,1618, *m/z* experimental = 227,1595 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3382 (OH), 2955, 2923, 2858, 1466, 1377, 1112, 1042, 953 cm<sup>-1</sup>

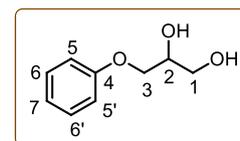
CG-MS (EI): *m/z*: 143, 111, 71, 61, 57, 43 (100%), 41, 31

M = 204,31 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	0,96677	<b>0,96313</b>	0,95945	0,95208	0,94467	0,93722	-		
<b>Volumen molar</b>	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	211,33	<b>212,13</b>	212,95	214,59	216,28	218,00	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	u / m·s <sup>-1</sup>	1438,0	<b>1421,5</b>	1405,3	1373,9	1343,5	1313,7	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	ν / cSt	-	<b>97,759</b>	72,706	42,445	26,422	17,418	12,017		
<b>Viscosidad dinámica</b>	η / cP	-	<b>94,154</b>	69,758	40,411	24,960	16,325	-		
<b>Tensión superficial</b>	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>27,74</b>	27,53	27,13	26,68	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	n <sub>D</sub>	1,4525	<b>1,4509</b>	1,4490	1,4457	1,4423	1,4389	1,4356		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>22,64</b> Å <sup>3</sup>	<b>57,11</b>	57,12	57,19	57,26	57,33	57,40		
<b>Función dieléctrica</b>	f(n)	0,270	<b>0,269</b>	0,268	0,266	0,265	0,263	0,261		
<b>Calor específico</b>	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	1,990	<b>2,017</b>	2,050	2,100	2,160	2,240	2,300		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> ε	8,850	<b>8,693</b>	8,551	8,260	7,982	7,721	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,42	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	563,6	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	305,80	α <sub>calc.</sub>	0,83	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	312,20
	<b>Momento</b> μ / D	3,02	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,62	π*	0,61	α	0,55	β	0,70
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	301 574	ΔH <sub>vap</sub> / kJ·mol <sup>-1</sup>	62,03	c / MPa	280,72	δ <sub>H</sub> / MPa <sup>1/2</sup>	16,75	P <sub>vap</sub> <sup>25</sup> / mmHg	1·10 <sup>-4</sup>
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	FP <sub>calc</sub>	132 °C	FP <sub>lit</sub>	n.d.	T <sub>10%</sub>	175	T <sub>50%</sub>	212 °C	
<b>Hidrofobia</b>	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	2,154 0,477	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )			Inmiscible 5,3				
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, tolueno y alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH); parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano); inmiscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)		2,15	Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)		3,68			
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)		1,58	Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)		1,87			
	<b>“Harmless”</b>	Mutagenicidad		0,11 < 0,5	Tox. en el desarrollo		0,38 < 0,5			
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	k <sub>S</sub> = 5,14·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000740 T + 1,1838		r <sup>2</sup> 1,0000	n = -0,000338 T + 1,5516		r <sup>2</sup> 0,9999			
	k <sub>T</sub> = 5,22·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,1674 T + 162,19		r <sup>2</sup> 0,9999	R <sub>m</sub> = 0,0064 T + 55,197		r <sup>2</sup> 0,9949			
	α = 0,0008 K <sup>-1</sup>	u = -3,079 T + 2338,7		r <sup>2</sup> 0,9998	f(n) = -0,00011 T + 0,2452		r <sup>2</sup> 0,9994			
	C <sub>P,m</sub> = 412 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0424 T + 40,39		r <sup>2</sup> 0,9990	ln η = 41,400/RT - 12,177		r <sup>2</sup> 0,9991			
	C <sub>V,m</sub> = 406 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0056 T + 0,345		r <sup>2</sup> 0,9989	ε = -0,0382 T + 17,112		r <sup>2</sup> 0,9994			



Disolvente 800. Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	3-Fenoxi-1,2-propanodiol, <i>fenesina</i> ( <b>Ph00</b> )
<b>Aspecto</b>	Sólido blanco de aspecto algodonoso
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub></b> (64,27% C, 7,19% H, 28,54% O)
<b>CAS</b>	538-43-2



**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,24-7,30 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>), 6,89-6,94 (m, 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>7</sub>), 4,95 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,67 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,98 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,7$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>3a</sub>), 3,84 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,7$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>3b</sub>), 3,79 (sx, 1H,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,44 (t, 2H,  $J = 5,5$  Hz, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  158,7 (C<sup>4</sup>, C<sub>4</sub>), 129,5 (CH, C<sub>6/6'</sub>), 120,4 (CH, C<sub>7</sub>), 114,5 (CH, C<sub>5/5'</sub>), 70,0 (CH, C<sub>2</sub>), 69,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 62,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>)

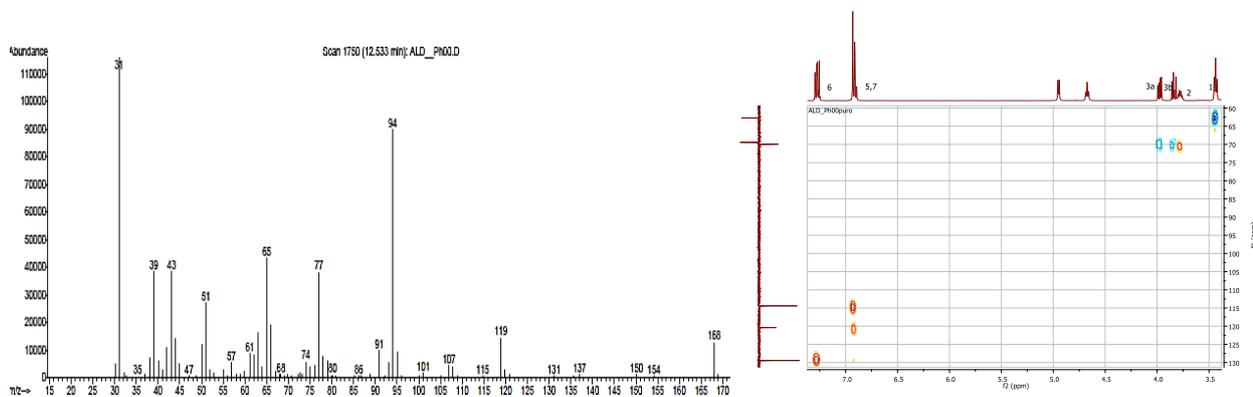
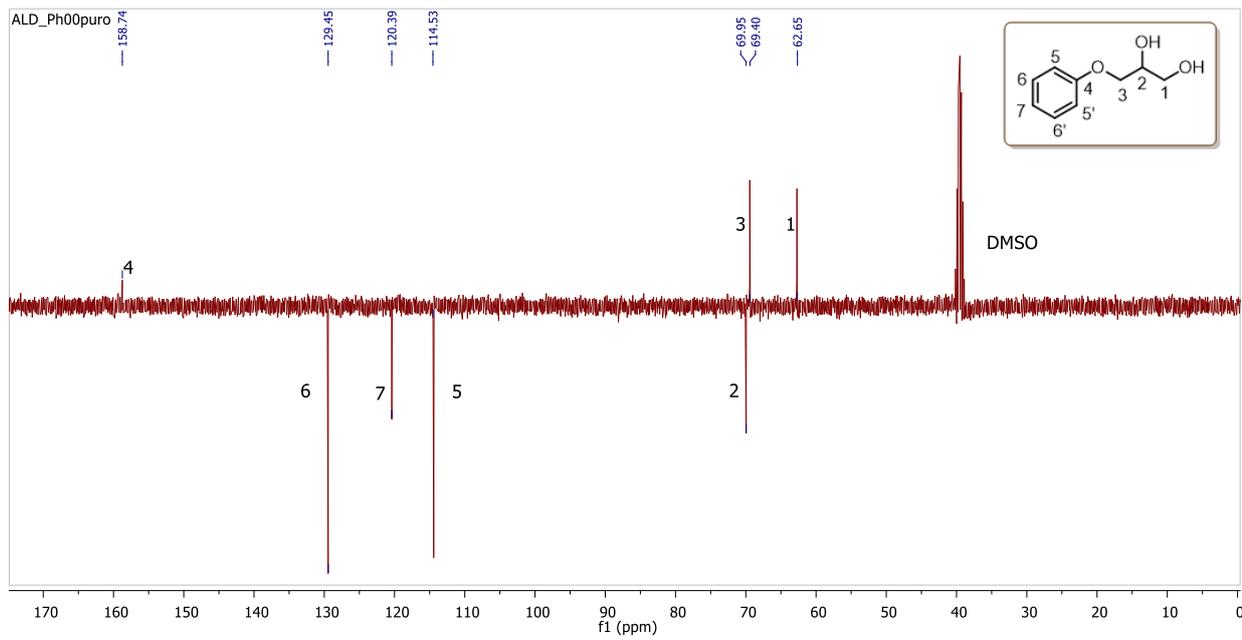
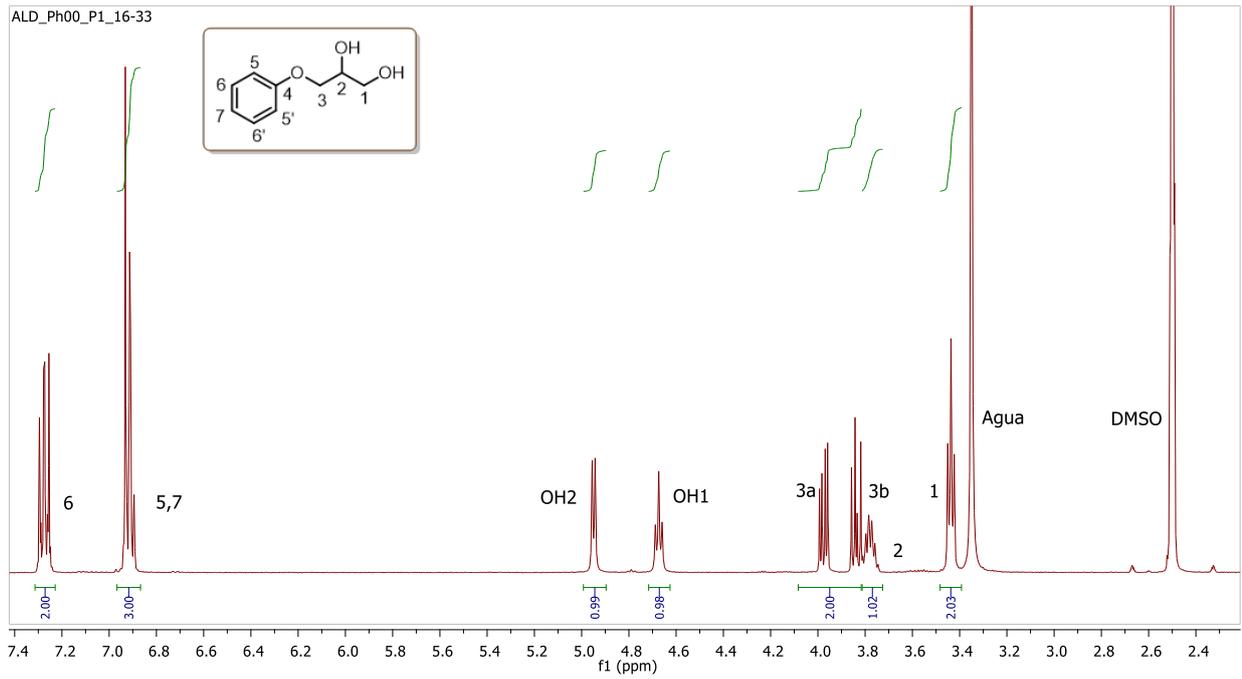
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 191,0679,  $m/z$  experimental = 191,0674 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR**:  $\nu_{max}$  3355 (OH), 2931, 2914, 2873, 1598, 1586, 1495, 1457, 1245, 1171, 1115, 1045, 875, 742, 685 cm<sup>-1</sup>

**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 168 [M<sup>+</sup>], 119, 94, 77, 65, 43, 39, 31 (100%)

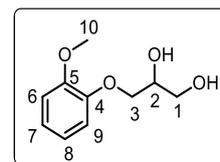
**p.f.** (T<sub>onset</sub>): 56,7 °C (lit.: p.f. 54-57 °C).  $\Delta H_{fus} = 25,46$  kJ·mol<sup>-1</sup>; **T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): -62,0 °C (lit.: -62 °C)

M = 168,19 g·mol <sup>-1</sup>			20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C	
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$		-	1,188	-	-	-	-	-	
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$		-	141,57	-	-	-	-	-	
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$		-	-	-	-	-	-	-	
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$		-	41,30	-	-	-	-	-	
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$		-	1,5250	-	-	-	-	-	
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$		17,92 Å <sup>3</sup>	45,20	-	-	-	-	-	
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$		-	0,306	-	-	-	-	-	
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$		0,550	0,640	0,720	0,810	0,950	Fusión		
<b>Polaridad</b>	Momento $\mu / \text{D}$	n.d.	$E_T^N$	n.d.	$\pi^*$	n.d.	$\alpha$	n.d.	$\beta$	n.d.
<b>Volatilidad</b>	p.eb. / °C / K	315 588	$\Delta H_{vap}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	58,72	$c$ MPa	384,09	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	19,60	$P_{vap}^{25}$ mmHg	1·10 <sup>-4</sup>
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”		$FP_{calc}$	154 °C	$FP_{lit}$	156 °C	$T_{10\%}$	180	$T_{50\%}$	213 °C
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ Factor hidrofílico		0,764 0,590	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>			20 22,4			
<b>Solubilidad</b>	Soluble en AcOEt, ACE, ACN, DCM, DMSO, THF y alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH); parcialmente soluble en DE, tolueno y agua; insoluble en hidrocarburos (n-pentano). En fundido se trata de un disolvente miscible con disolventes convencionales como diferentes alcoholes y tolueno.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (D.m, 48 h)$	2,84	$\text{Log } LD_{50} (rata, oral)$		3,10				
	<b>Passino &amp; Smith<sup>a</sup></b>	$\text{Log } LC_{50} (F.m, 96 h)$	2,50	$\text{Log } IGC_{50} (T.p, 48 h)$		2,76				
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	0,17 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>		0,51 ~ 0,5				
<b>Coefficientes</b>	$C_{p,m} = 108 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0172 T - 4,491$		$r^2 0,9995$						



Derivado Ph00 (Fenesina). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	3-(2-Metoxifenoxi)-1,2-propanodiol, <i>Guafinesina (G00)</i>
<b>Aspecto</b>	Sólido blanco cristalino
<b>Fórmula molecular</b>	$C_{10}H_{14}O_4$ (60,59% C, 7,12% H, 32,29% O)
<b>CAS</b>	93-14-1



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  6,91-6,98 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>), 6,83-6,91 (m, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 4,90 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,63 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,94 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,6$  Hz,  $J = 4,3$  Hz, H<sub>3a</sub>), 3,83 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,6$  Hz,  $J = 6,0$  Hz, H<sub>3b</sub>), 3,76-3,82 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 3,39-3,49 (m, 2H, H<sub>1</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  149,1 (C<sup>4</sup>, C<sub>5</sub>), 148,3 (C<sup>4</sup>, C<sub>4</sub>), 120,8 (CH, C<sub>7</sub>), 120,7 (CH, C<sub>8</sub>), 113,3 (CH, C<sub>9</sub>), 112,3 (CH, C<sub>6</sub>), 70,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,0 (CH, C<sub>2</sub>), 62,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 55,5 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

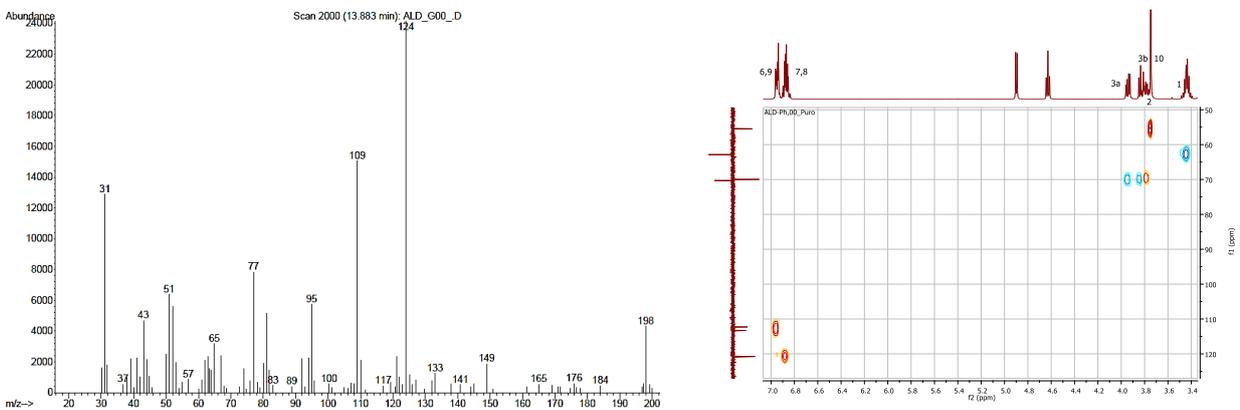
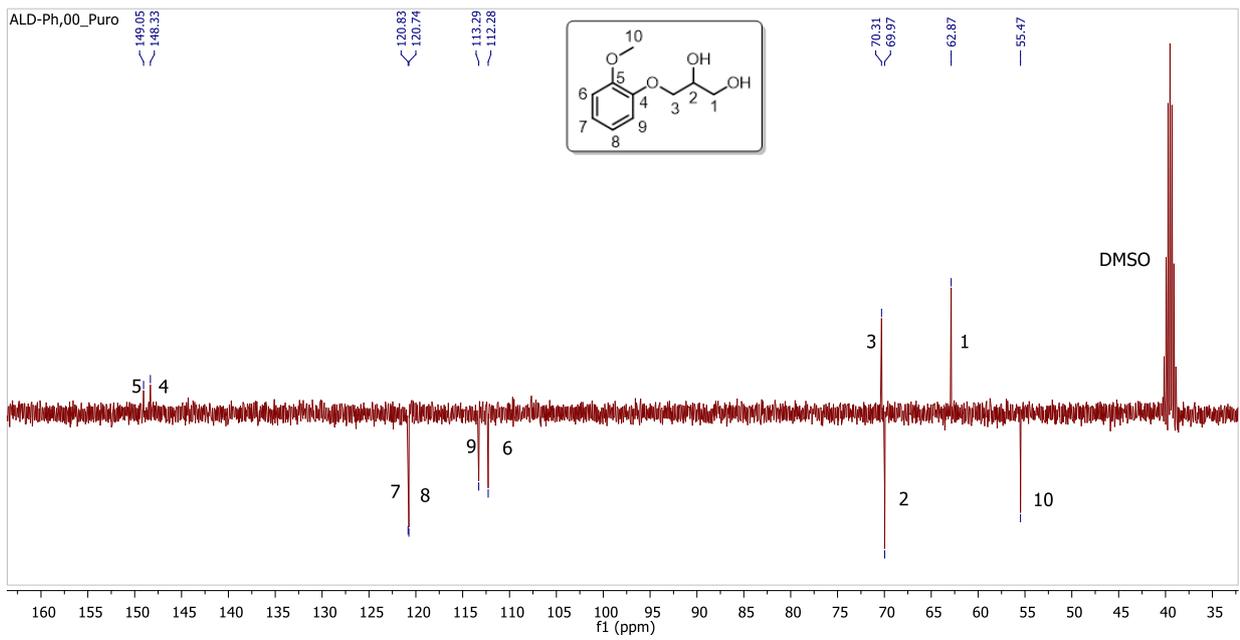
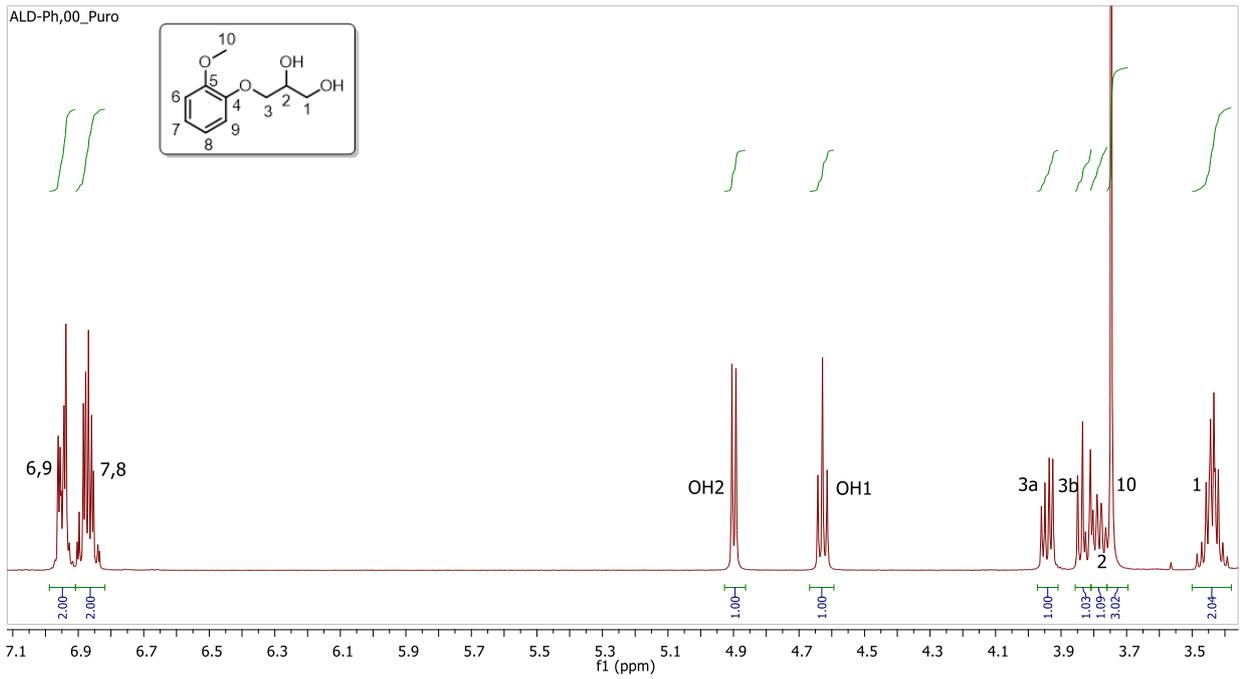
HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 221,0784,  $m/z$  experimental = 221,0786 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR):  $\nu_{max}$  3435 (OH), 2931, 2878, 2837, 1592, 1507, 1454, 1254, 1180, 1124, 1024, 739  $\text{cm}^{-1}$

CG-MS (EI):  $m/z$ : 198 [M<sup>+</sup>], 149, 124 (100%), 109, 95, 77, 51, 31

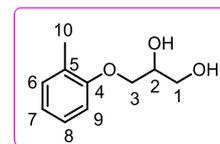
p.f. (T<sub>onset</sub>): 77,5 °C (lit.: p.f. 77-81 °C).  $\Delta H_{fus} = 35,66 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

M = 198,22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$			20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C	
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	-	1,200	-	-	-	-	-	
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	-	165,18	-	-	-	-	-	
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	-	38,03	-	-	-	-	-	
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	-	-	1,5380	-	-	-	-	-	
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	20,57 Å <sup>3</sup>	51,90	-	-	-	-	-	-	
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	-	0,313	-	-	-	-	-	-	
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	0,340	0,380	0,410	0,470	0,530	0,660	Fusión		
<b>Polaridad</b>	Momento $\mu / \text{D}$	n.d.	$E_T^N$	n.d.	$\pi^*$	n.d.	$\alpha$	n.d.	$\beta$	n.d.
<b>Volatilidad</b>	p.eb. / °C / K	357 630	$\Delta H_{vap}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	63,53	$c$ MPa	369,82	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	19,23	$P_{vap}^{25}$ mmHg	1·10 <sup>-5</sup>
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{calc}$	166 °C	$FP_{lit}$	169 °C	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ Factor hidrofílico	0,747 0,547	<i>Miscibilidad con agua (%)</i> <i>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</i>				5 12,6			
<b>Solubilidad</b>	Soluble en AcOEt, ACE, ACN, DCM, DMSO, THF y alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH); parcialmente soluble en DE y tolueno; muy poco soluble en agua; insoluble en hidrocarburos como n-pentano o n-hexano.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (D.m, 48 h)$	2,69	$\text{Log } LD_{50} (rata, oral)$		3,27				
	<b>Passino &amp; Smith<sup>a</sup></b>	$\text{Log } LC_{50} (F.m, 96 h)$	2,30	$\text{Log } IGC_{50} (T.p, 48 h)$		2,89				
	“Harmless”	<i>Mutagenicidad</i>	0,40 < 0,5	<i>Tox. en el desarrollo</i>		0,61 > 0,5				
<b>Coefficientes</b>	$C_{p,m} = 75 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0062 T - 1,462$		$r^2 0,9985$						



Derivado G00 (Guafenesina). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	3-(2-Metilfenoxi)-1,2-propanodiol, <i>mefenesina</i> ( <b>Me00</b> )
<b>Aspecto</b>	Sólido blanco cristalino
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub></b> (65,91% C, 7,74% H, 26,34% O)
<b>CAS</b>	200-427-4



**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,10-7,16 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 6,88-6,93 (m (dd), 1H, H<sub>9</sub>), 6,82 (dd, 1H,  $J_o = 7,0$  Hz,  $J_o = 6,9$  Hz, H<sub>7</sub>), 4,90 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,64 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,96 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,7$  Hz,  $J = 4,6$  Hz, H<sub>3a</sub>), 3,86 (dd, 1H,  $J_{gem} = 9,7$  Hz,  $J = 5,6$  Hz, H<sub>3b</sub>), 3,80 (sx, 1H,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,42-3,53 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 2,16 (s, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  156,8 (C<sup>4</sup>, C<sub>4</sub>), 130,3 (CH, C<sub>6</sub>), 126,9 (CH, C<sub>8</sub>), 125,8 (C<sup>4</sup>, C<sub>5</sub>), 120,1 (CH, C<sub>7</sub>), 111,2 (CH, C<sub>9</sub>), 70,0 (CH, C<sub>2</sub>), 69,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 62,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 16,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

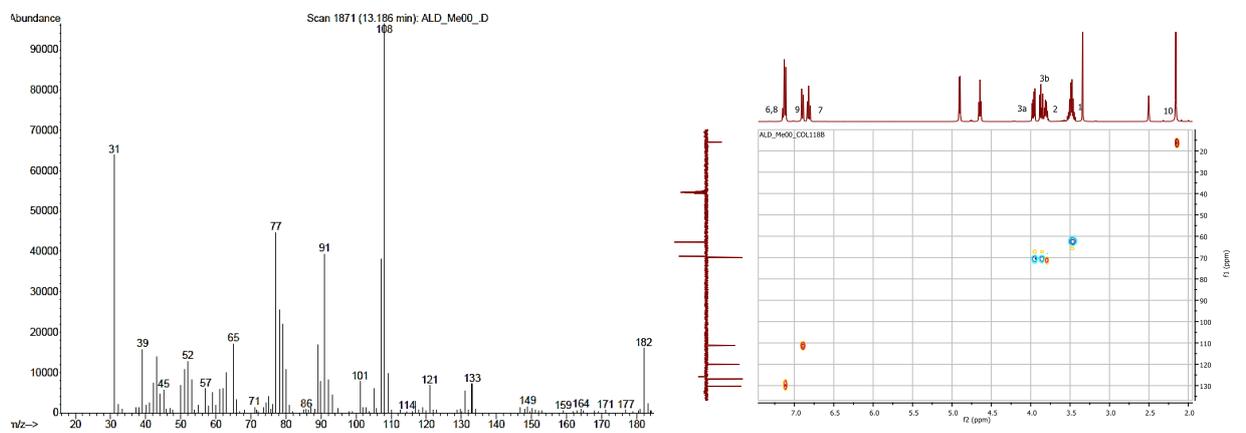
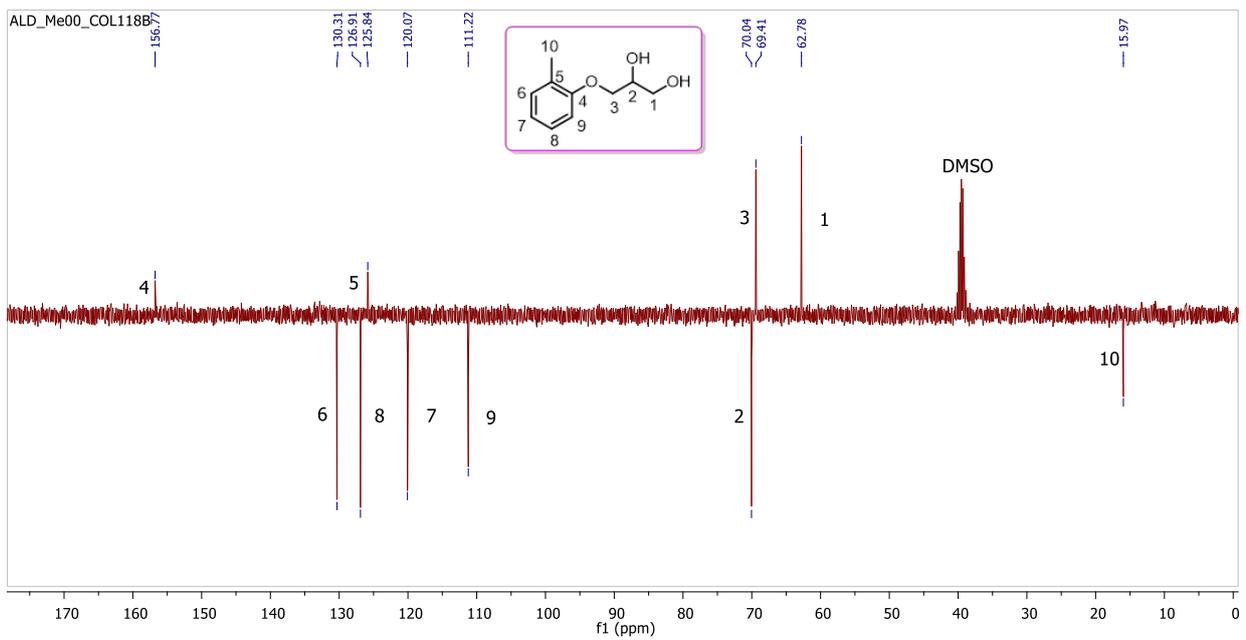
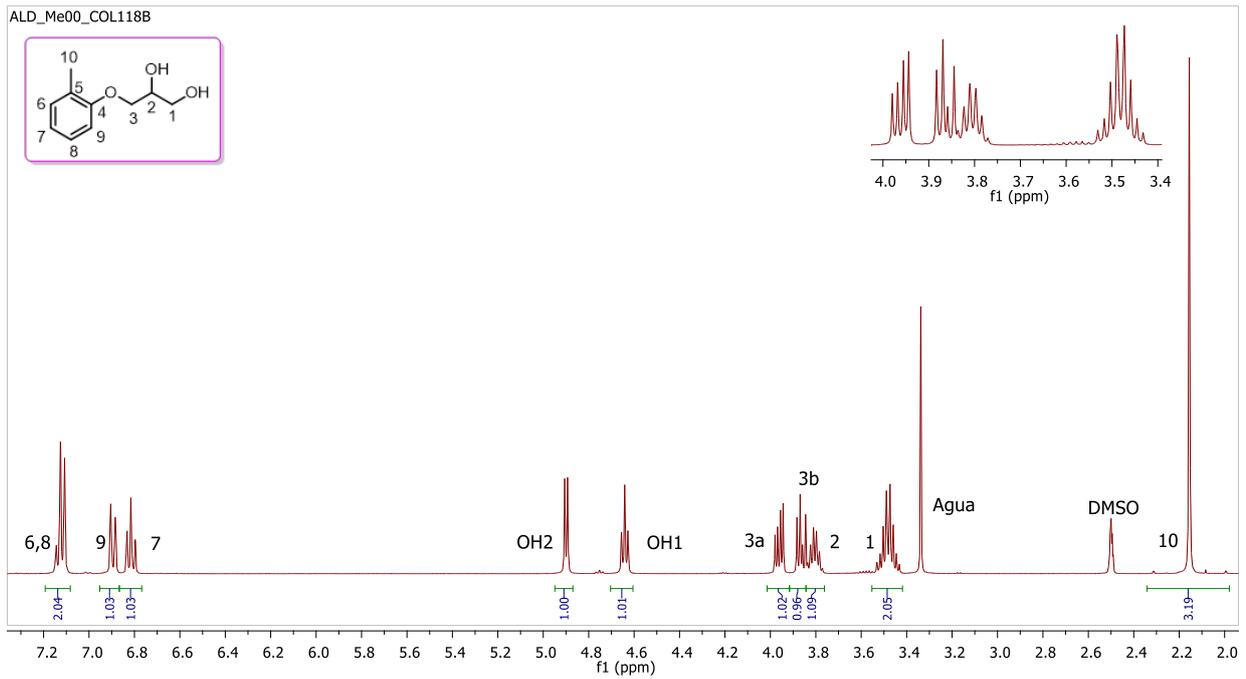
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 205,0835,  $m/z$  experimental = 205,0841 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3373 (OH), 3026, 2929, 2873, 1601, 1589, 1495, 1460, 1242, 1192, 1121, 1042, 744 cm<sup>-1</sup>

**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 182 [M<sup>+</sup>], 108 (100%), 91, 77, 65, 31

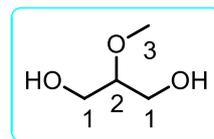
**p.f.** (T<sub>onset</sub>): 67,0 °C (lit.: p.f. 66-69 °C).  $\Delta H_{fus} = 25,75$  kJ·mol<sup>-1</sup>

M = 182,22 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	<b>1,195</b>	-	-	-	-	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	<b>152,43</b>	-	-	-	-	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>40,18</b>	-	-	-	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	-	-	-	-	-	-	-		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	-	-	-	-	-	-	-		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	0,380	<b>0,410</b>	0,440	0,505	Proceso de fusión				
<b>Polaridad</b>	Momento $\mu / \text{D}$	n.d.	$E_T^N$	n.d.	$\pi^*$	n.d.	$\alpha$	n.d.	$\beta$	n.d.
<b>Volatilidad</b>	p.eb. / °C / K	n.d.	$\Delta H_{vap}$ / kJ·mol <sup>-1</sup>	n.d.	$c$ / MPa	n.d.	$\delta_H$ / MPa <sup>1/2</sup>	n.d.	$P_{vap}^{25}$ / mmHg	$1\cdot 10^{-5}$
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{calc}$	161 °C	$FP_{lit}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ Factor hidrofílico	0,862 0,560		<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>			Casi inmisible < 15			
<b>Solubilidad</b>	Soluble en AcOEt, ACE, ACN, DCM, DMSO, THF y alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH); parcialmente soluble en DE y tolueno; casi insoluble en agua; insoluble en n-pentano.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (D.m, 48 h)$	2,91	$\text{Log } LD_{50} (rata, oral)$		2,16				
	<b>Passino &amp; Smith <sup>a</sup></b>	$\text{Log } LC_{50} (F.m, 96 h)$	3,17	$\text{Log } IGC_{50} (T.p, 48 h)$		2,74				
	<b>“Pract. harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	0,25 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>		0,60 > 0,5				
<b>Coefficientes</b>	$C_{P,m} = 75 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0063 T - 1,455$		$r^2 0,9995$						



Derivado Me00 (Mefenesina). Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	2-Metoxi-1,3-propanodiol ( <b>010</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub></b> (45,27% C, 9,50% H, 45,23% O)
<b>CAS</b>	761-06-8



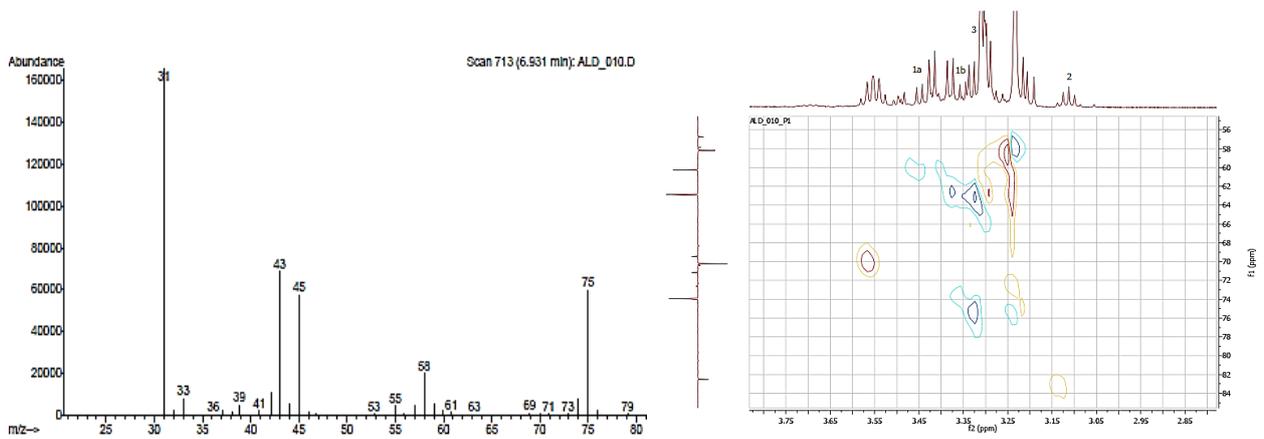
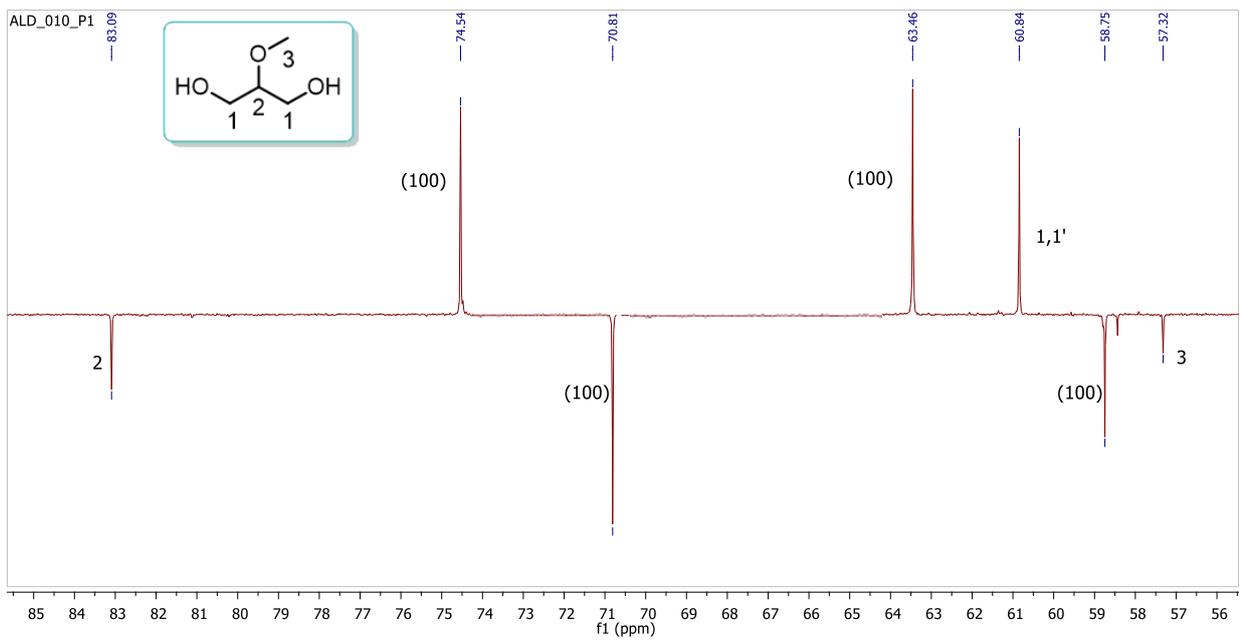
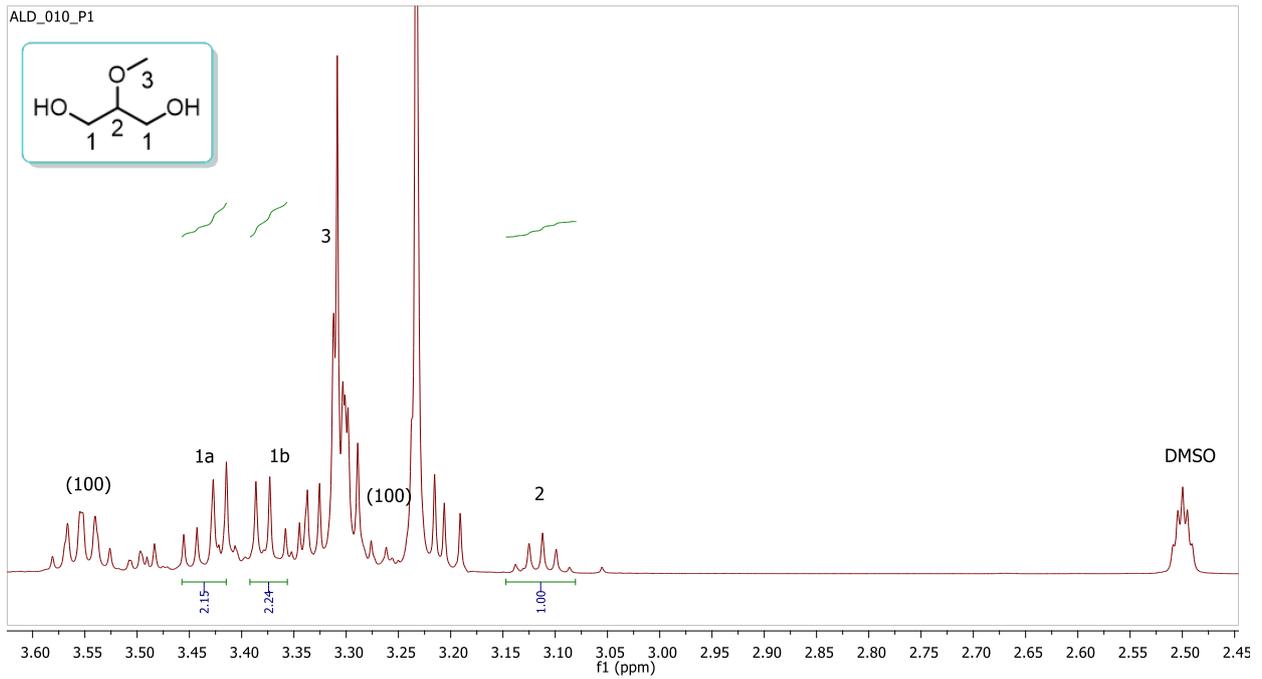
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,50 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz, OH<sub>1</sub>), 3,43 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 11,3 Hz, *J* = 5,0 Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,37 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 11,3 Hz, *J* = 5,3 Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>), 3,31 (s, 3H, H<sub>3</sub>), 3,11 (q, 1H, *J* = 5,2 Hz, H<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 83,1 (CH, C<sub>2</sub>), 60,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>1'</sub>), 57,3 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3385 (OH), 2929, 2881, 2826, 1454, 1330, 1195, 1127, 1039 cm<sup>-1</sup>

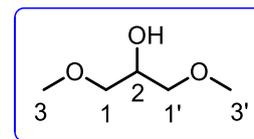
CG-MS (EI): *m/z*: 75, 58, 45, 43, 31 (100%)

M = 106,12 g·mol <sup>-1</sup>			20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C	
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	-	1,12440	-	-	-	-	-	
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	-	94,38	-	-	-	-	-	
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	-	~ 35	-	-	-	-	-	
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	-	~ 40	-	-	-	-	-	
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	-	38,53	-	-	-	-	-	
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	-	-	1,4505	-	-	-	-	-	
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	10,06 Å <sup>3</sup>	25,39	-	-	-	-	-	-	
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	-	-	0,269	-	-	-	-	-	
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Polaridad</b>	Función de Kirkwood g(ε)	n.d.	$\lambda_{\text{Bet}} / \text{cm}^{-1}$	n.d.	$\lambda_{\text{NAni}} / \text{cm}^{-1}$	n.d.	$\alpha_{\text{calc}}$	n.d.	$\lambda_{\text{NPhOH}} / \text{cm}^{-1}$	n.d.
	Momento $\mu / \text{D}$	3,44	$E_T^N$	n.d.	$\pi^*$	0,82	$\alpha$	n.d.	$\beta$	n.d.
<b>Volatilidad</b>	p.eb. / °C / K	232 505	$\Delta H_{\text{vap}} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	n.d.	$c / \text{MPa}$	n.d.	$\delta_H / \text{MPa}^{1/2}$	n.d.	$P_{\text{vap}}^{25} / \text{mmHg}$	$2\cdot 10^{-2}$
<b>Seguridad</b>	No inflamable	$FP_{\text{calc}}$	92 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ Factor hidrofílico	-1,000 1,118	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )				100 479,8			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con agua y DMSO, y probablemente con la mayoría de alcoholes y disolventes convencionales con la excepción de hidrocarburos y disolventes aromáticos.									
<b>Toxicidad</b>	Clasificación Passino & Smith <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50} (D.m, 48 \text{ h})$	3,69	$\text{Log } LD_{50} (rata, oral)$	3,88					
		$\text{Log } LC_{50} (F.m, 96 \text{ h})$	4,22	$\text{Log } IGC_{50} (T.p, 48 \text{ h})$	4,18					
	“Harmless”	Mutagenicidad	0,14 < 0,5	Tox. en el desarrollo	0,54 > 0,5					



Disolvente 010 (con 100). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN, APT, CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,3-Dimetoxi-2-propanol ( <b>101</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>3</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub></b> (49,98% C, 10,07% H, 39,95% O)
<b>CAS</b>	623-69-8



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,79 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, OH<sub>2</sub>), 3,70 (sx, 1H, *J* = 5,1 Hz, H<sub>2</sub>), 3,28 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 9,8 Hz, *J* = 5,0 Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,23 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 9,9 Hz, *J* = 5,6 Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>), 3,24 (s, 6H, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 74,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 68,2 (CH, C<sub>2</sub>), 58,4 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>3/3'</sub>)

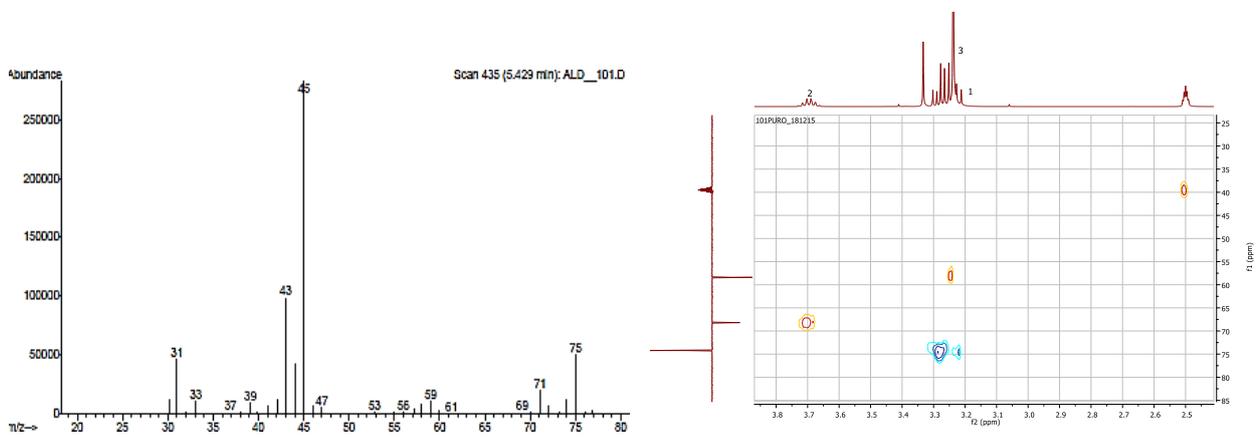
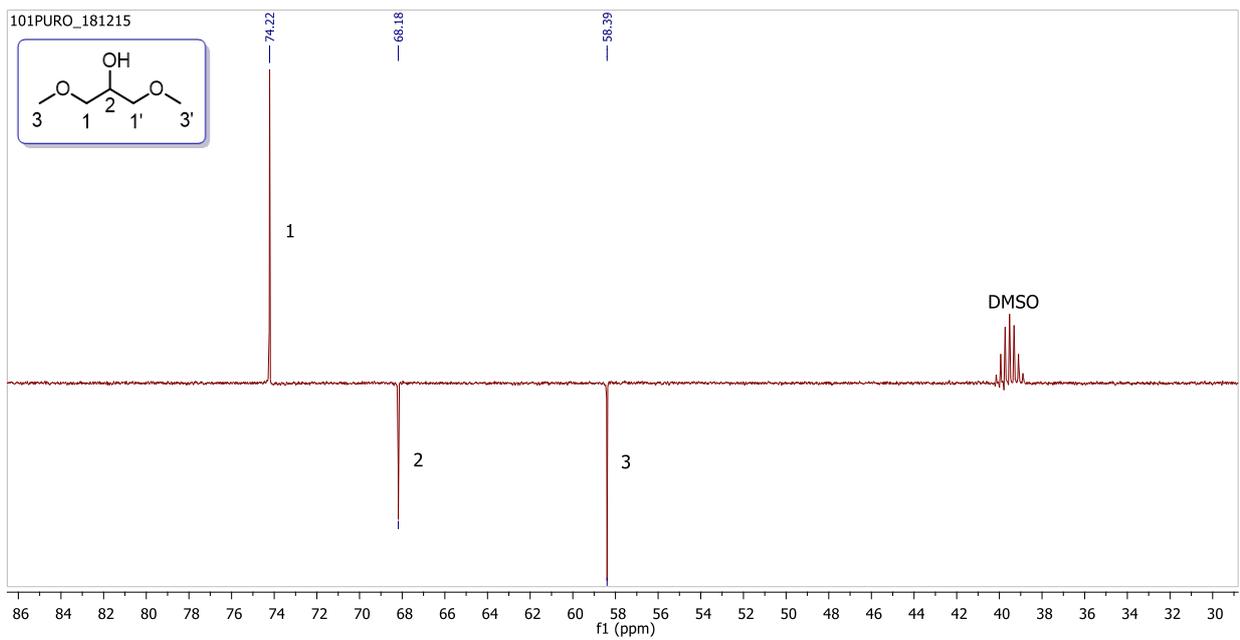
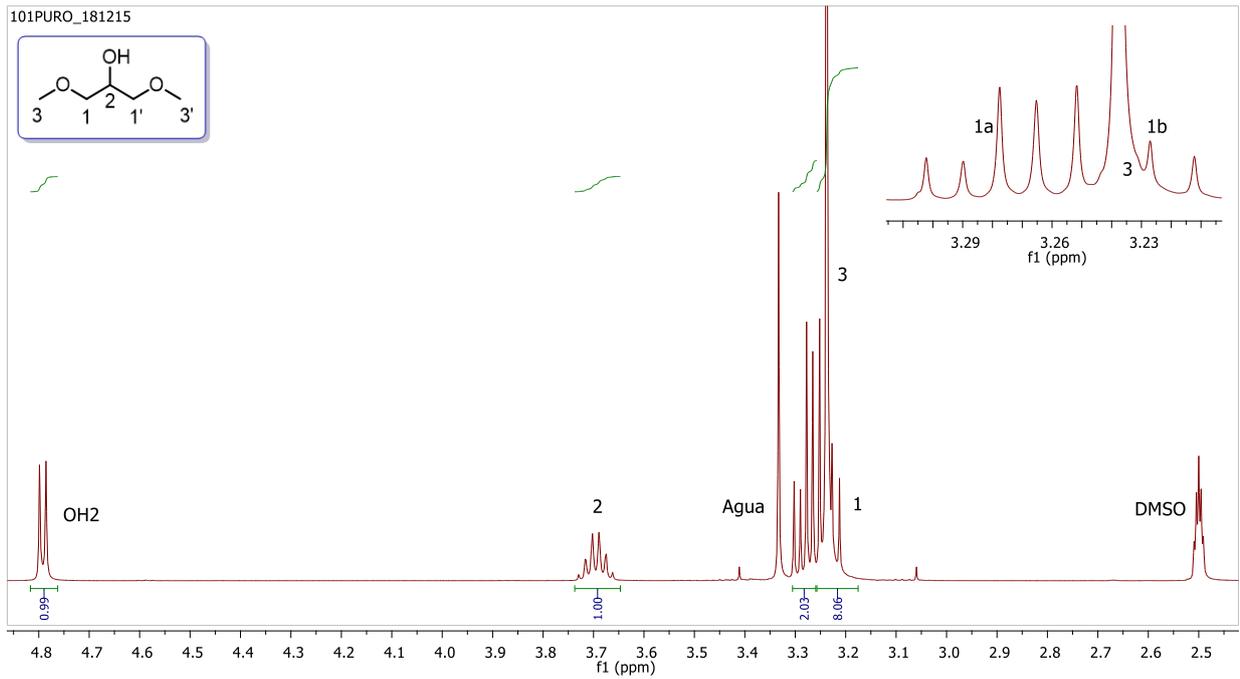
HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 143,0679, *m/z* experimental = 143,0681 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3444 (OH), 2982, 2926, 2887, 2820, 1454, 1330, 1195, 1106, 1027, 968 cm<sup>-1</sup>

CG-MS (EI): *m/z*: 75, 71, 45 (100%), 43, 31

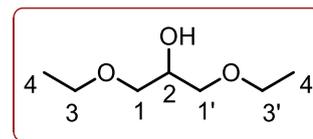
T<sub>g</sub> (T<sub>onset</sub>): -112,5 °C (lit.: n.d.)

M = 120,15 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1,00896	<b>1,00423</b>	0,99947	0,98987	0,98015	0,97032	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	119,08	<b>119,64</b>	120,21	121,38	122,58	123,83	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1357,1	<b>1338,7</b>	1320,2	1283,6	1247,4	1211,5	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	3,408	<b>2,948</b>	2,567	2,037	1,655	1,355	1,144		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	3,439	<b>2,960</b>	2,565	2,016	1,622	1,315	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>30,69</b>	30,31	29,34	28,36	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4198	<b>1,4179</b>	1,4158	1,4117	1,4079	1,4039	1,3998		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>11,95 Å<sup>3</sup></b>	<b>30,14</b>	30,16	30,18	30,23	30,27	30,31		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,253	<b>0,252</b>	0,251	0,249	0,247	0,244	0,242		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	2,031	<b>2,048</b>	2,062	2,096	2,128	2,154	2,184		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	13,157	<b>12,968</b>	12,750	12,411	12,017	11,637	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,44	$\lambda_{\text{Bet}} (\text{cm}^{-1})$	590,9	$\lambda_{\text{NAni}} (\text{cm}^{-1})$	308,63	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,58	$\lambda_{\text{NPhOH}} (\text{cm}^{-1})$	312,00
	<b>Momento</b> μ / D	2,93	$E_T^N$	0,55	$\pi^*$	0,73	$\alpha$	0,40	$\beta$	0,62
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	170 443	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	30,99	<b>c</b> MPa	238,22	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	15,43	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	7·10 <sup>-1</sup>
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$	62 °C	$FP_{\text{lit}}$	58 °C	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	-0,591 0,079	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>				100 551,1			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, acetona, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF, tolueno, diversos alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH) y agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{D.m, } 48 \text{ h})$	3,27[3,68]	$\text{Log } LD_{50} (\text{rata, oral})$		3,69				
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50} (\text{F.m, } 96 \text{ h})$	4,10	$\text{Log } IGC_{50} (\text{T.p, } 48 \text{ h})$		3,79				
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	0,11 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>		0,50 = 0,5				
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 5,56\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000969 T + 1,2932$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000400 T + 1,5370$		$r^2$ 0,9999				
	$k_T = 5,68\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1194 T + 84,02$	$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0038 T + 29,017$		$r^2$ 0,9978				
	$\alpha = 0,0010 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,634 T + 2421,9$	$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00014 T + 0,2420$		$r^2$ 0,9999				
	$C_{p,m} = 246 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0940 T + 58,76$	$r^2$ 0,9986	$\ln \eta = 19,011/RT - 6,593$		$r^2$ 0,9995				
	$C_{v,m} = 241 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0030 T + 1,139$	$r^2$ 0,9986	$\epsilon = -0,038 T + 24,236$		$r^2$ 0,9995				



Disolvente 101. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 1,3-Dietoxi-2-propanol (**202**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_7H_{16}O_3$  (56,73% C, 10,88% H, 32,39% O)  
**CAS** 4043-59-8



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,72 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, OH<sub>2</sub>), 3,67 (sx, 1H,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,42 (c, 4H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,32 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,8$  Hz,  $J = 5,0$  Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,26 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,9$  Hz,  $J = 5,9$  Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>), 1,09 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>4</sub>, H<sub>4'</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 68,6 (CH, C<sub>2</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 15,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4/4'</sub>)

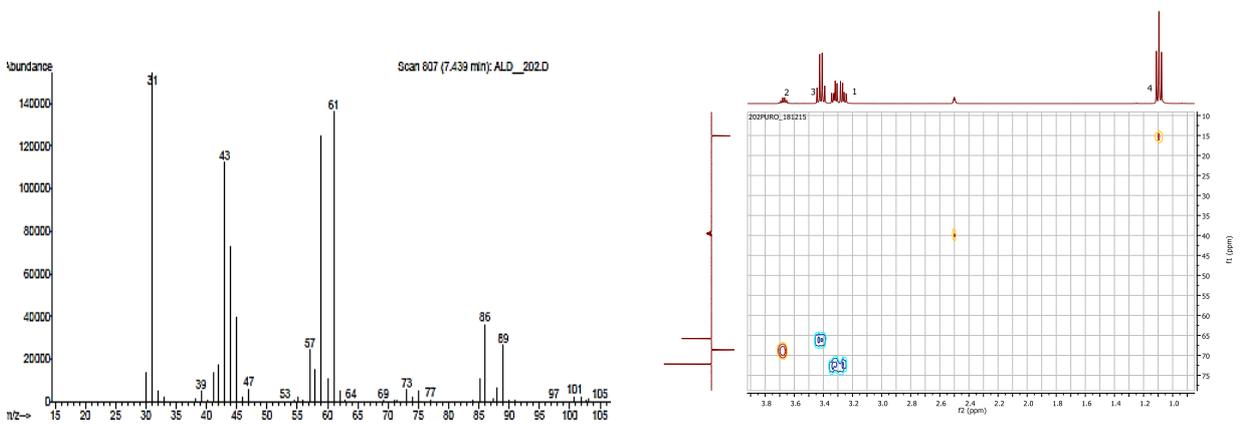
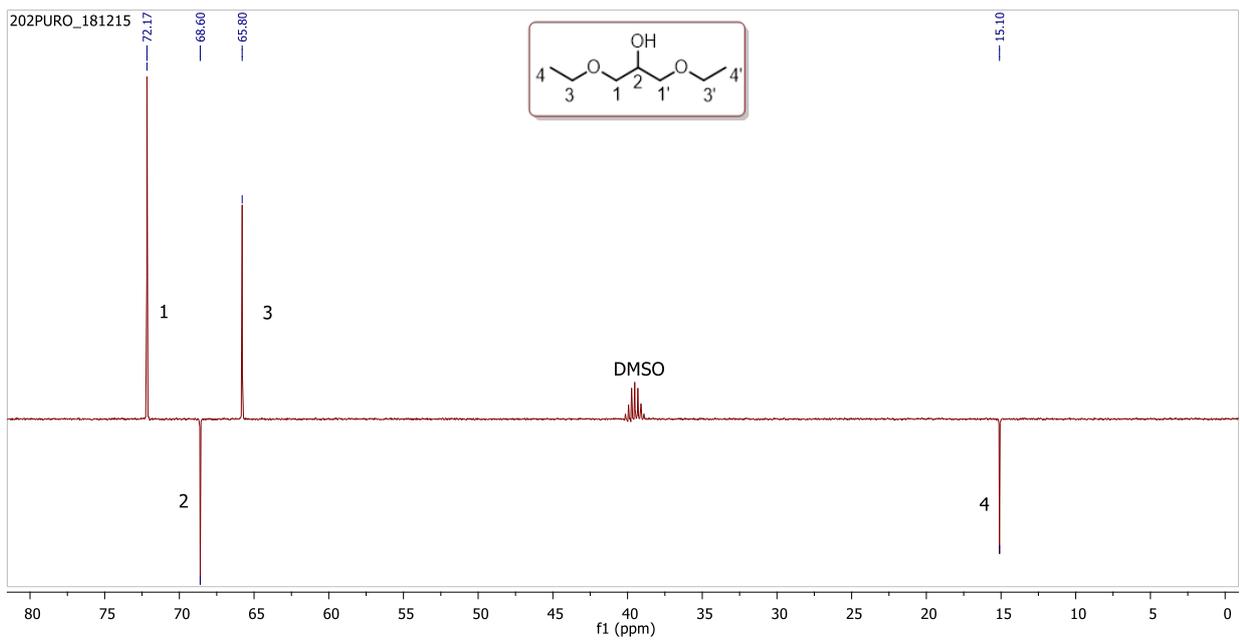
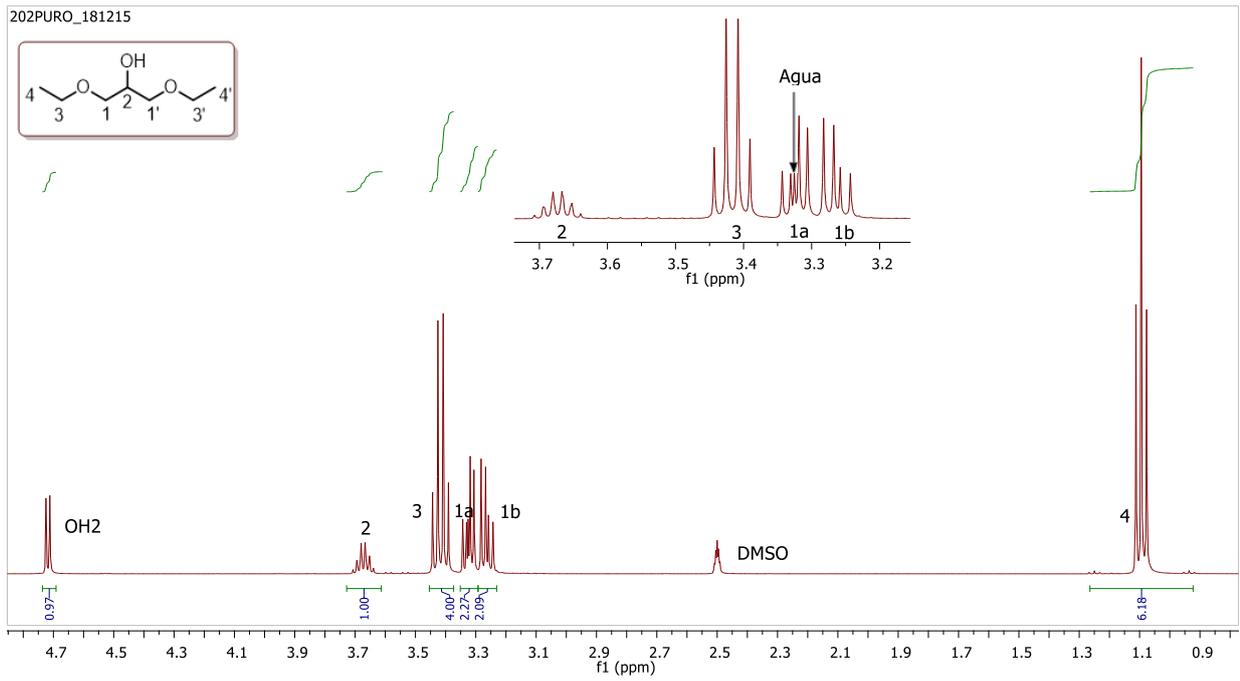
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 171,0992,  $m/z$  experimental = 171,0997 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3435 (OH), 2976, 2931, 2868, 1486, 1445, 1380, 1324, 1174, 1110, 1024, 998  $\text{cm}^{-1}$

**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 89, 86, 61, 59, 43, 31 (100%)

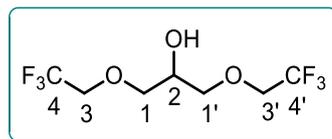
**T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): n.d. (lit.: T<sub>g</sub> -98,0 °C)

M = 148,20 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0,95118	<b>0,94657</b>	0,94183	0,93241	0,92299	0,91357	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	155,81	<b>156,57</b>	157,35	158,94	160,56	162,22	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1307,5	<b>1290,2</b>	1272,3	1236,6	1199,7	1163,9	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	4,060	<b>3,529</b>	3,028	2,399	1,856	1,500	1,238		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	3,862	<b>3,341</b>	2,852	2,237	1,713	1,371	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>27,31</b>	26,91	26,27	25,38	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4203	<b>1,4182</b>	1,4162	1,4119	1,4081	1,4042	1,4000		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>15,65 Å<sup>3</sup></b>	<b>39,47</b>	39,50	39,54	39,62	39,69	39,76		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,253	<b>0,252</b>	0,251	0,249	0,247	0,245	0,242		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	n.d.	<b>(2,00)</b>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad <math>\epsilon</math></b>	11,467	<b>11,352</b>	11,238	11,023	10,822	10,620	-		
	<b>Función de Kirkwood <math>g(\epsilon)</math></b>	0,44	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm <sup>-1</sup> )	606,2	$\lambda_{\text{Nani}}$ (cm <sup>-1</sup> )	307,15	$\alpha_{\text{calc}}$	0,55	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm <sup>-1</sup> )	312,02
	<b>Momento <math>\mu / \text{D}</math></b>	3,11	$E_T^N$	0,51	$\pi^*$	0,67	$\alpha$	0,34	$\beta$	0,66
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb. / °C</b> / <b>K</b>	187 460	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	47,31	<b>c</b> MPa	233,21	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	15,27	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	$2\cdot 10^{-1}$
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$	74 °C	$FP_{\text{lit}}$	73 °C	$T_{10\%}$	90 °C	$T_{50\%}$	130 °C	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	0,107 -0,065	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>				100 248,0			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, acetona, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF, tolueno, diversos alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH) y agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{D.m, } 48 \text{ h})$		3,32[3,26]	$\text{Log } LD_{50} (\text{rata, oral})$		3,72			
	<b>Passino &amp; Smith <sup>a</sup></b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{F.m, } 96 \text{ h})$		3,77	$\text{Log } IGC_{50} (\text{T.p, } 48 \text{ h})$		3,26			
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>		<b>0,29 &lt; 0,5</b>	<b>Tox. en el desarrollo</b>		<b>0,52 ~ 0,5</b>			
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 6,35\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000943 \text{ T} + 1,2276$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000404 \text{ T} + 1,5386$	$r^2$ 0,9998					
	$k_T = 6,49\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1615 \text{ T} + 108,41$	$r^2$ 0,9999	$R_m = 0,0061 \text{ T} + 37,640$	$r^2$ 0,9983					
	$\alpha = 0,0010 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,614 \text{ T} + 2367,9$	$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00014 \text{ T} + 0,2424$	$r^2$ 0,9997					
		$\gamma = -0,0759 \text{ T} + 49,94$	$r^2$ 0,9952	$\ln \eta = 20,933/\text{RT} - 7,245$	$r^2$ 0,9993					
		$c_p$		n.d.	$\epsilon = -0,021 \text{ T} + 17,647$	$r^2$ 0,9993				



Disolvente 202. Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,3-Bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol ( <b>3F03F</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	$C_7H_{10}F_6O_3$ (32,8% C, 3,9% H, 44,5% F, 18,7% O)
<b>CAS</b>	691-26-9



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,13 (d, 1H,  $J = 5,3$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,07 (c, 4H,  $J_{H-F} = 9,4$  Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,78 (sx, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,58 (dd, 2H,  $J_{gem} = 10,2$  Hz,  $J = 4,8$  Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,53 (dd, 2H,  $J_{gem} = 10,2$  Hz,  $J = 5,8$  Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>).  $^{19}\text{F}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  -72,8 (t, CF<sub>3</sub>,  $J = 9,4$  Hz, C<sub>4</sub>)

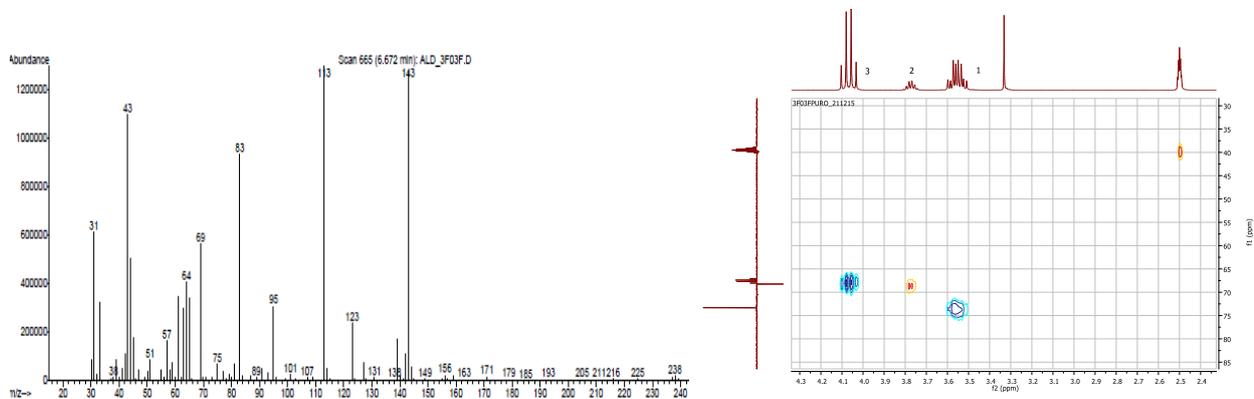
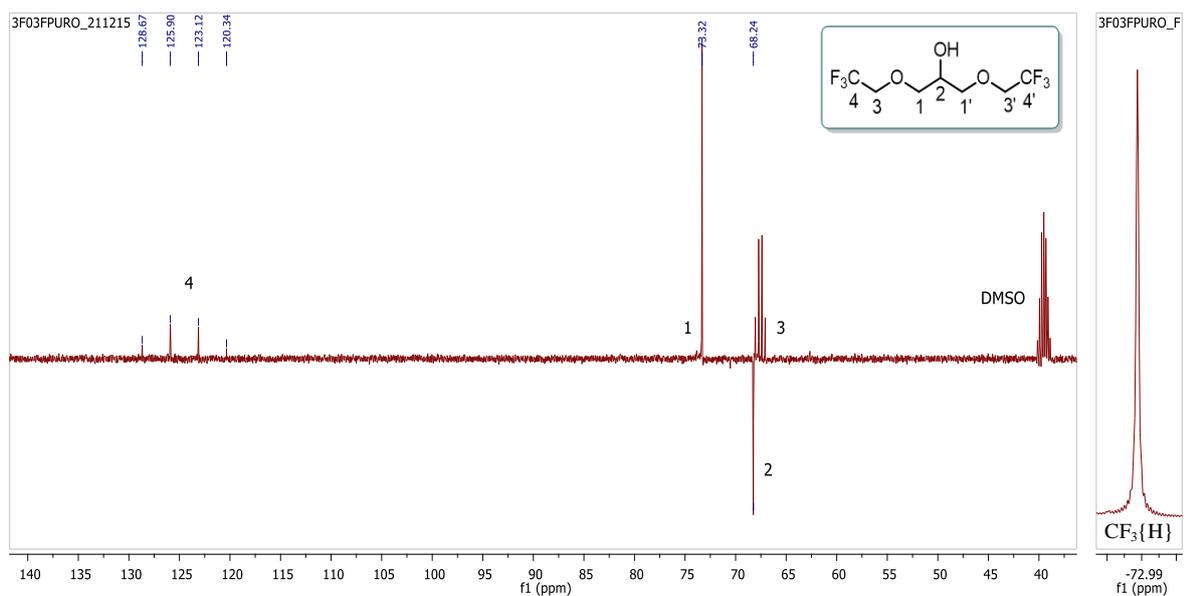
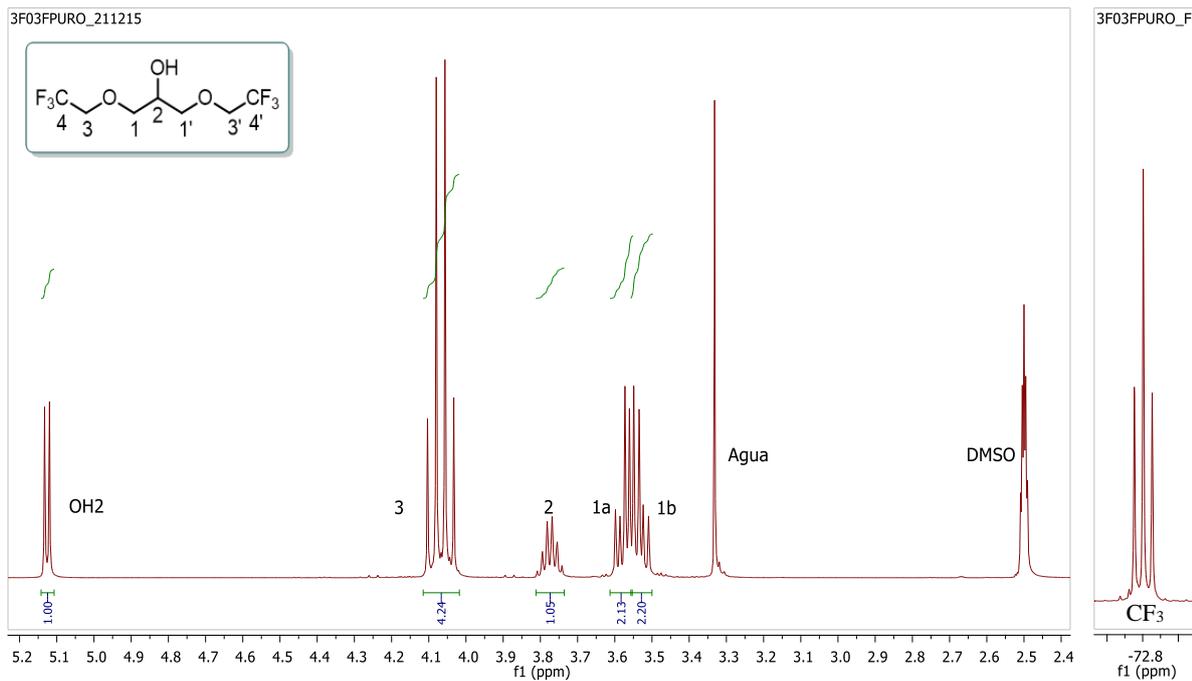
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  124,5 (c, CF<sub>3</sub>,  $J_{C-F} = 279,6$  Hz, C<sub>4/4'</sub>), 73,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 68,2 (CH, C<sub>2</sub>), 67,6 (c, CH<sub>2</sub>,  $J_{C-F} = 32,6$  Hz, C<sub>3/3'</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 279,0426,  $m/z$  experimental = 279,0426 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  3482 (OH), 2937, 2880, 1460, 1445, 1310, 1277 (C-F st), 1165, 1112, 995, 827  $\text{cm}^{-1}$

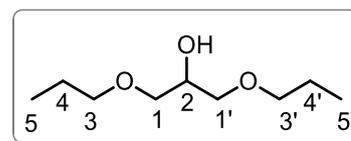
CG-MS (ED):  $m/z$ : 143 (100%, [M<sup>+</sup>] -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 123 (M(143)<sup>+</sup> -HF), 113 (CH<sub>2</sub><sup>+</sup>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 95 (<sup>+</sup>CH=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 83 (<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 75 (M(95)<sup>+</sup> -HF), 63 (M(83)<sup>+</sup> -HF), 57 (F<sub>3</sub><sup>+</sup>), 43 (M(63)<sup>+</sup> -HF), 31 (CF<sup>+</sup>)

M = 256,14 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1,39399	<b>1,38780</b>	1,38193	1,36912	1,35724	1,34496	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	183,75	<b>184,57</b>	185,35	187,08	188,72	190,44	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1041,3	<b>1014,6</b>	998,2	965,3	932,7	898,1	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	8,224	<b>6,792</b>	5,525	3,992	2,867	2,169	1,670		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	11,464	<b>9,426</b>	7,635	5,465	3,891	2,917	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>24,41</b>	24,12	23,47	22,77	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,3537	<b>1,3521</b>	1,3501	1,3466	1,3433	1,3397	1,3363		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>15,83 Å<sup>3</sup></b>	<b>39,93</b>	39,89	39,90	39,91	39,89	39,86		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,217	<b>0,216</b>	0,215	0,213	0,211	0,209	0,208		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	1,663	<b>1,672</b>	1,683	1,699	1,716	1,733	1,751		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	14,425	<b>14,184</b>	13,946	13,453	12,971	12,465	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> $g(\epsilon)$	0,45	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm <sup>-1</sup> )	530,8	$\lambda_{\text{Nani}}$ (cm <sup>-1</sup> )	308,35	$\alpha_{\text{calc}}$	0,95	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm <sup>-1</sup> )	312,75
	<b>Momento</b> $\mu / \text{D}$	4,03	$E_T^N$	0,71	$\pi^*$	0,72	$\alpha$	0,99	$\beta$	0,65
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	197 470	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	51,00	<b>c</b> MPa	262,88	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	16,21	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	3·10 <sup>-1</sup>
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$	70 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <i>Factor hidrofílico</i>	1,424 0,008	<i>Miscibilidad con agua (%)</i> <i>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</i>				Inmiscible 0,1			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, tolueno y alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH); parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano); inmiscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b> <b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50} (\text{D.m, } 48 \text{ h})$		1,75[2,68]	$\text{Log } LD_{50} (\text{rata, oral})$		3,53			
		$\text{Log } LC_{50} (\text{F.m, } 96 \text{ h})$		2,56	$\text{Log } IGC_{50} (\text{T.p., } 48 \text{ h})$		n.d.			
	<b>“Harmless”</b>	<i>Mutagenicidad</i>		0,44 < 0,5	<i>Tox. en el desarrollo</i>		0,54 > 0,5			
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 7,00\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,001226 T + 1,7534$		$r^2$ 0,9999	$n = -0,000349 T + 1,4559$		$r^2$ 0,9998			
	$k_T = 7,09\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1682 T + 134,39$		$r^2$ 0,9999	$R_m = -0,0012 T + 40,269$		$r^2$ 0,9478			
	$\alpha = 0,0009 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,319 T + 2004,4$		$r^2$ 0,9999	$f(n) = -0,00013 T + 0,2172$		$r^2$ 0,9998			
	$C_{P,m} = 428 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0656 T + 43,98$		$r^2$ 0,9987	$\ln \eta = 27,577/RT - 8,894$		$r^2$ 0,9994			
	$C_{V,m} = 423 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0017 T + 1,157$		$r^2$ 0,9989	$\epsilon = -0,049 T + 28,773$		$r^2$ 0,9999			



Disolvente 3F03F. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{19}\text{F}$  RMN, APT,  $^{19}\text{F}$  RMN{H}, CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 1,3-Dipropoxi-2-propanol (**303**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular** C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (61,33% C, 11,44% H, 27,23% O)  
**CAS** 43015-17-4



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,69 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, OH<sub>2</sub>), 3,68 (sx, 1H, *J* = 5,3 Hz, H<sub>2</sub>), 3,33 (t, 4H, *J* = 6,6 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,32 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 9,9 Hz, *J* = 5,1 Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,27 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 9,8 Hz, *J* = 5,8 Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>), 1,49 (sx, 4H, *J* = 7,2 Hz, H<sub>4</sub>, H<sub>4'</sub>), 0,86 (t, 6H, *J* = 7,4 Hz, H<sub>5</sub>, H<sub>5'</sub>)

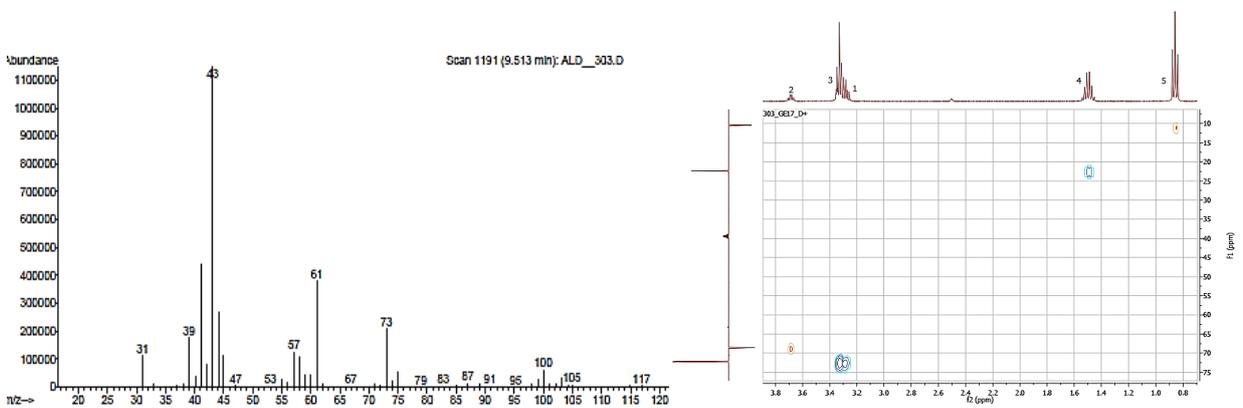
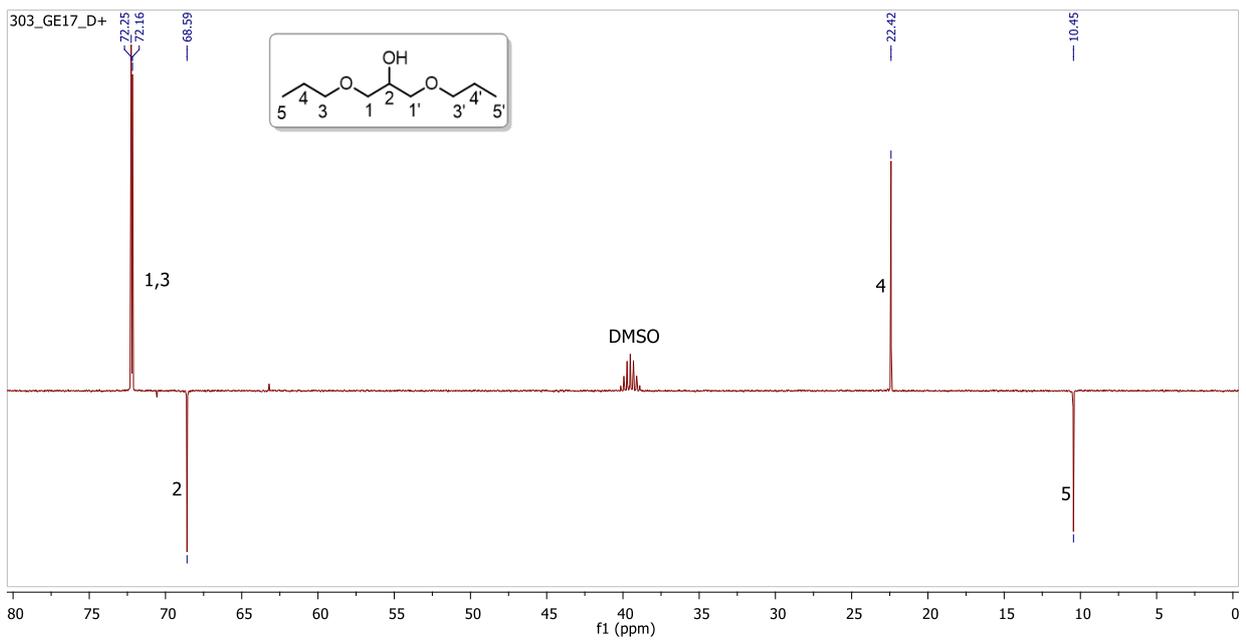
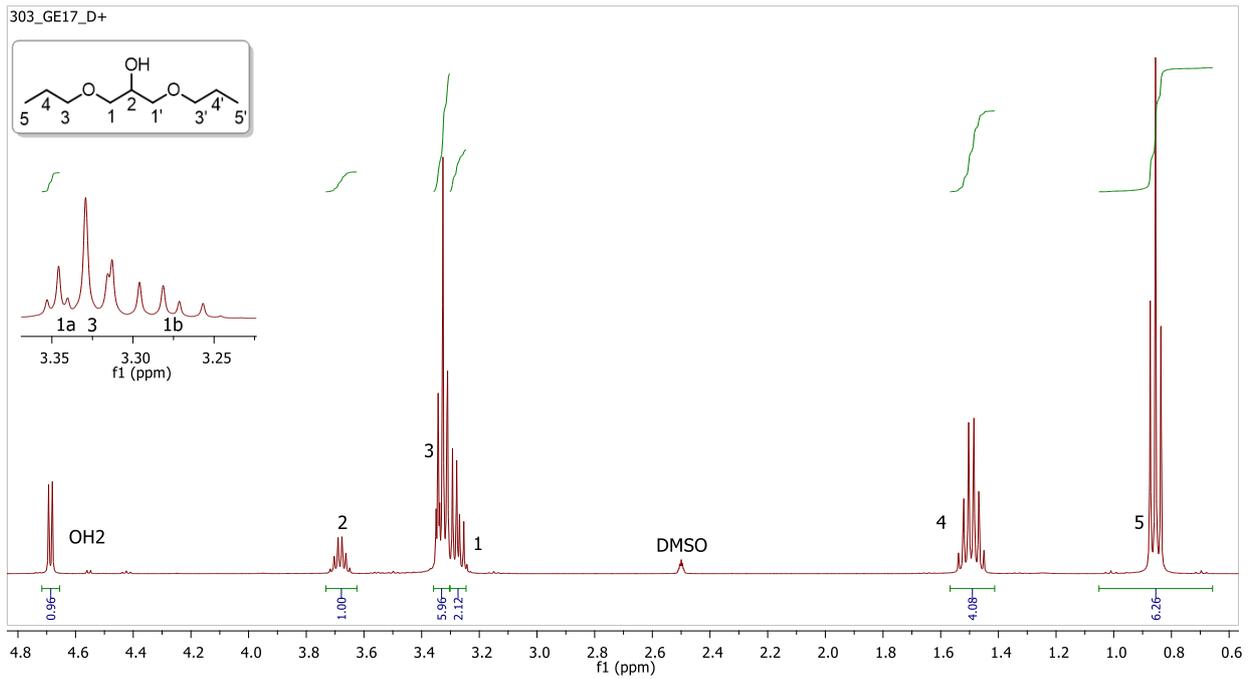
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 68,6 (CH, C<sub>2</sub>), 22,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4/4'</sub>), 10,4 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5/5'</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 199,1305, *m/z* experimental = 199,1294 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR): ν<sub>max</sub> 3447 (OH), 2961, 2934, 2873, 1480, 1463, 1327, 1104, 1051, 959 cm<sup>-1</sup>

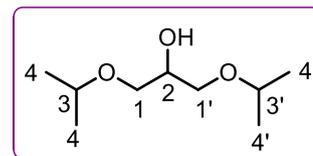
**CG-MS** (EI): *m/z*: 100, 73, 61, 57, 43 (100%), 41, 31

M = 176,25 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C	
<b>Densidad</b>	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	0,92774	<b>0,92326</b>	0,91876	0,90971	0,90060	0,89143	-	
<b>Volumen molar</b>	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	189,98	<b>190,90</b>	191,84	193,74	195,70	197,72	-	
<b>Velocidad del sonido</b>	u / m·s <sup>-1</sup>	1297,2	<b>1279,0</b>	1260,9	1225,4	1190,4	1155,9	-	
<b>Viscosidad cinemát.</b>	ν / cSt	6,013	<b>5,088</b>	4,304	3,282	2,491	1,966	1,638	
<b>Viscosidad dinámica</b>	η / cP	5,578	<b>4,698</b>	3,955	2,985	2,244	1,753	-	
<b>Tensión superficial</b>	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>26,95</b>	26,61	25,99	25,23	-	-	
<b>Índice de refracción</b>	n <sub>D</sub>	1,4251	<b>1,4232</b>	1,4211	1,4174	1,4128	1,4090	1,4054	
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>19,28</b> Å <sup>3</sup>	<b>48,63</b>	48,66	48,76	48,78	48,88	48,96	
<b>Función dieléctrica</b>	f(n)	0,256	<b>0,255</b>	0,254	0,252	0,249	0,247	0,245	
<b>Calor específico</b>	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	2,063	<b>2,081</b>	2,099	2,136	2,170	2,202	2,229	
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> ε	6,186	<b>6,035</b>	5,898	5,594	5,284	5,005	-	
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,39	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> ) 619,82	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> ) 305,70	α calc.	0,53	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> ) 311,67		
	<b>Momento</b> μ / D	2,32	E <sub>T</sub> <sup>N</sup> 0,48	π* 0,60	α	0,33	β 0,68		
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	219 / 492	ΔH <sub>vap</sub> / kJ·mol <sup>-1</sup> 44,38	c / MPa 219,49	δ <sub>H</sub> / MPa <sup>1/2</sup> 14,82	P <sub>vap</sub> <sup>25</sup> / mmHg 2·10 <sup>-2</sup>			
<b>Seguridad</b>	"No inflamable"	FP <sub>calc</sub>	93 °C	FP <sub>lit</sub>	n.d.	T <sub>10%</sub>	n.d.	T <sub>50%</sub>	n.d.
<b>Hidrofobia</b>	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	1,154 -0,164	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )				15 56,8		
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF, tolueno y varios alcoholes; prácticamente inmisible con agua.								
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)	2,90	Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)	3,61				
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)	2,47	Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)	2,82				
	"Harmless"	Mutagenicidad	0,11 < 0,5	Tox. en el desarrollo	0,76 > 0,5				
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	k <sub>S</sub> = 6,62·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000909 T + 1,1944	r <sup>2</sup> 1,0000	n = -0,000399 T + 1,5421	r <sup>2</sup> 0,9991				
	k <sub>T</sub> = 6,76·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,1946 T + 132,84	r <sup>2</sup> 0,9998	R <sub>m</sub> = 0,0070 T + 46,527	r <sup>2</sup> 0,9863				
	α = 0,0010 K <sup>-1</sup>	u = -3,517 T + 2327,1	r <sup>2</sup> 0,9999	f(n) = -0,00014 T + 0,2434	r <sup>2</sup> 0,9990				
	C <sub>p,m</sub> = 367 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0684 T + 47,35	r <sup>2</sup> 0,9980	ln η = 23,190/RT - 7,816	r <sup>2</sup> 0,9996				
C <sub>v,m</sub> = 359 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0034 T + 1,083	r <sup>2</sup> 0,9972	ε = -0,030 T + 14,896	r <sup>2</sup> 0,9998					



Disolvente 303. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

Nombre (código)	1,3-Diisopropoxi-2-propanol ( <b>3i03i</b> )
Aspecto	Líquido incoloro
Fórmula molecular	$C_9H_{20}O_3$ (61,33% C, 11,44% H, 27,23% O)
CAS	13021-54-0



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,61 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, OH<sub>2</sub>), 3,58 (sx, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,51 (sp, 2H,  $J = 6,1$  Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,32 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,7$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,25 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,6$  Hz,  $J = 5,8$  Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>), 1,07 (d, 12H,  $J = 6,1$  Hz, H<sub>4</sub>, H<sub>4'</sub>)

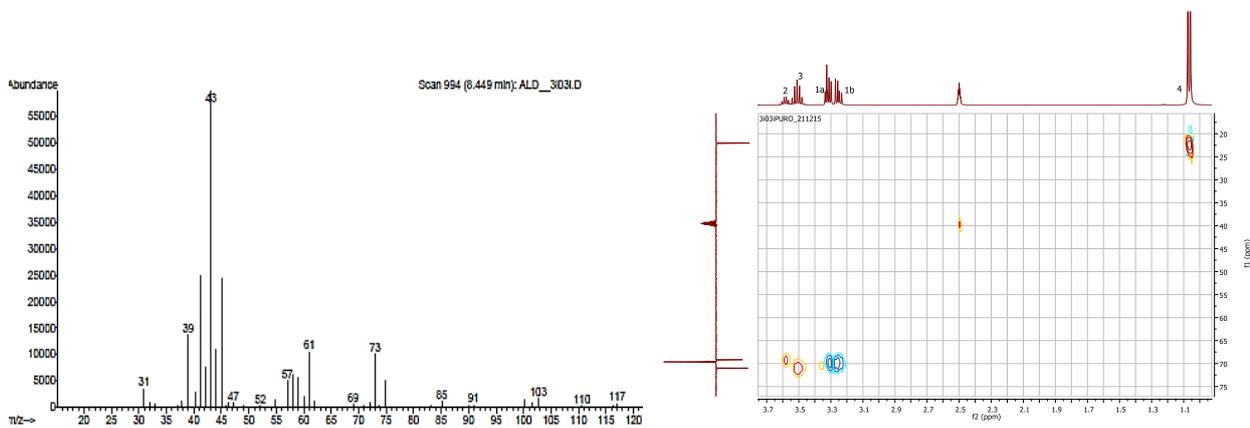
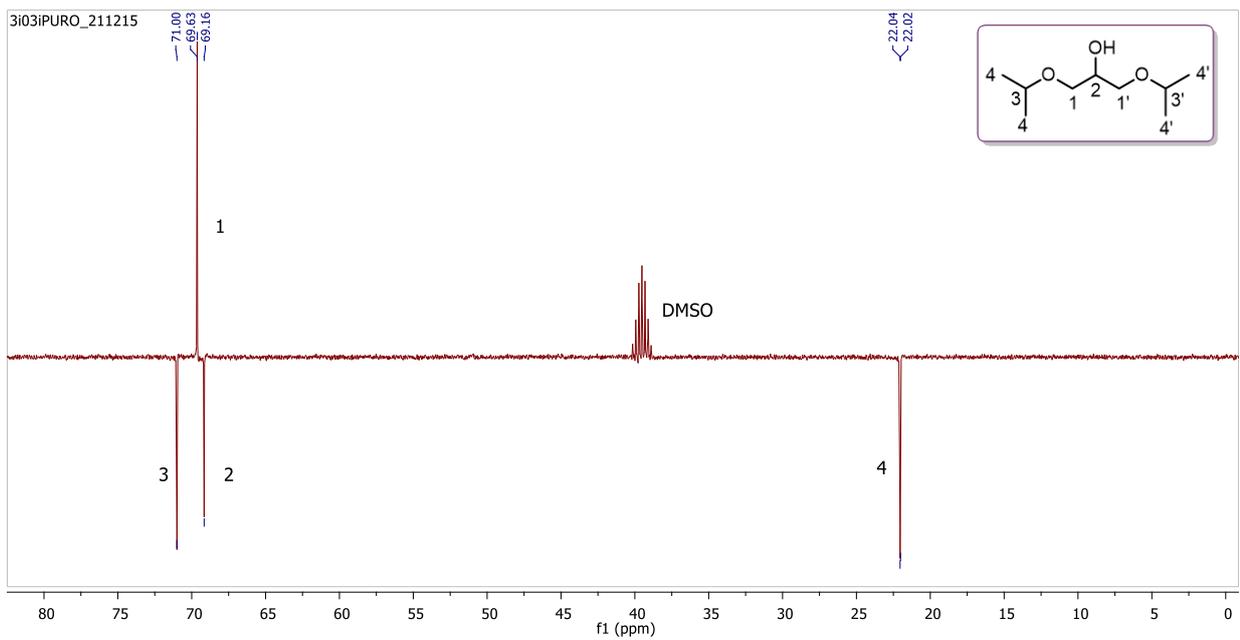
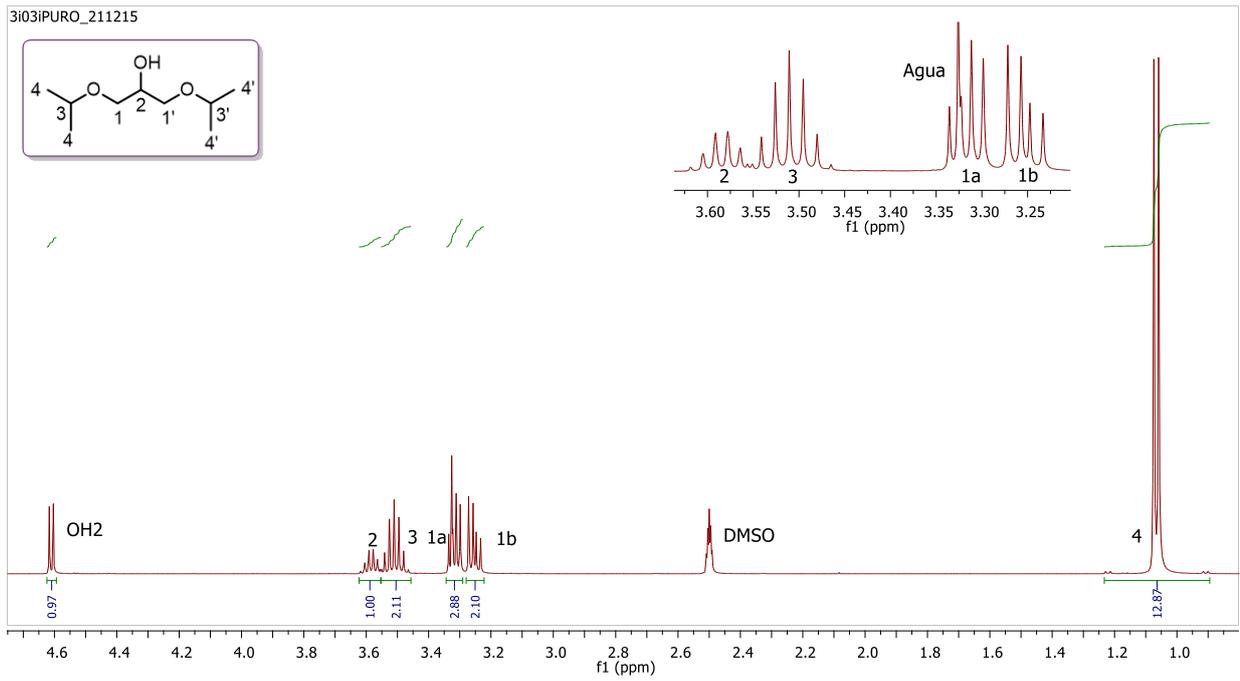
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  71,0 (CH, C<sub>3/3'</sub>), 69,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 69,2 (CH, C<sub>2</sub>), 22,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4/4'</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 199,1305,  $m/z$  experimental = 199,1307 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR):  $\nu_{max}$  3541 (OH), 2973, 2929, 2870, 1469, 1380, 1368, 1336, 1177, 1130, 1080  $\text{cm}^{-1}$

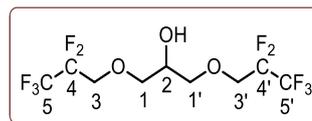
CG-MS (EI):  $m/z$ : 103, 73, 61, 45, 43 (100%), 39, 31

M = 176,25 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0,91451	<b>0,90989</b>	0,90491	0,89551	0,88615	0,87645	-
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	192,73	<b>193,70</b>	194,77	196,82	198,90	201,10	-
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1244,9	<b>1226,9</b>	1209,1	1173,5	1137,3	1102,0	-
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	5,132	<b>4,387</b>	3,699	2,870	2,188	1,710	1,413
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	4,693	<b>3,992</b>	3,348	2,570	1,939	1,499	-
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>23,14</b>	22,84	22,20	21,58	-	-
Índice de refracción	$n_D$	1,4190	<b>1,4169</b>	1,4148	1,4105	1,4064	1,4022	1,3984
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>19,31</b> Å <sup>3</sup>	<b>48,70</b>	48,75	48,82	48,90	48,99	49,09
Función dieléctrica	$f(n)$	0,252	<b>0,251</b>	0,250	0,248	0,246	0,244	0,242
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	1,863	<b>1,882</b>	1,898	1,927	1,961	1,993	2,021
Polaridad	Permitividad $\epsilon$	6,416	<b>6,301</b>	6,194	5,928	5,661	5,373	-
	Función de Kirkwood $g(\epsilon)$	0,39	$\lambda_{\text{Bet}}^{\text{cm}^{-1}}$ 625,45	$\lambda_{\text{NAni}}^{\text{cm}^{-1}}$ 308,00	$\alpha_{\text{calc.}}$ 0,43	$\lambda_{\text{NPhOH}}^{\text{cm}^{-1}}$ 312,90		
	Momento $\mu / \text{D}$	2,42	$E_T^N$ 0,46	$\pi^*$ 0,71	$\alpha$ 0,28	$\beta$ 0,66		
Volatilidad	p.eb. / °C / K	202 475	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup> 40,68	$c$ MPa 197,21	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup> 14,04	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg 1·10 <sup>-1</sup>		
Seguridad	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$ 82 °C	$FP_{\text{lit}}$ n.d.	$T_{10\%}$ n.d.	$T_{50\%}$ n.d.			
Hidrofobia	$\Delta \text{Log } P^{298}$ Factor hidrofílico	0,862 -0,164	$\text{Miscibilidad con agua } (\%)$ $\text{Solubilidad en agua } (\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$		12 53,4			
Solubilidad	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF, tolueno y numerosos alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH...); casi totalmente inmisible con agua.							
Toxicidad	Clasificación	$\text{Log } LC_{50} (\text{D.m, } 48 \text{ h})$	2,70[3,34]	$\text{Log } LD_{50} (\text{rata, oral})$	3,80			
	Passino & Smith <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50} (\text{F.m, } 96 \text{ h})$	2,68	$\text{Log } IGC_{50} (\text{T.p, } 48 \text{ h})$	3,00			
	“Harmless”	Mutagenicidad	0,20 < 0,5	Tox. en el desarrollo	0,67 > 0,5			
Coeficientes y ajustes Parámetros-Temperatura	$k_S = 7,30\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000951 T + 1,1933$	$r^2$ 0,9999	$n = -0,000414 T + 1,5403$	$r^2$ 0,9998			
	$k_T = 7,47\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,2101 T + 131,05$	$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0080 T + 46,317$	$r^2$ 0,9952			
	$\alpha = 0,0011 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,573 T + 2292,3$	$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00014 T + 0,2430$	$r^2$ 0,9999			
	$C_{P,m} = 332 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0628 T + 41,86$	$r^2$ 0,9999	$\ln \eta = 22,877/RT - 7,852$	$r^2$ 0,9993			
	$C_{V,m} = 324 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0032 T + 0,940$	$r^2$ 0,9992	$\epsilon = -0,026 T + 14,094$	$r^2$ 0,9983			



Disolvente 3i03i. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,3-Bis(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-2-propanol ( <b>SF05F</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>10</sub>O<sub>3</sub></b> (30,4% C, 2,8% H, 53,3% F, 13,5% O)
<b>CAS</b>	935273-12-4



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,12 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, OH<sub>2</sub>), 4,13 (t, 4H, *J*<sub>H-F</sub> = 14,1 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,78 (sx, 1H, *J* = 5,2 Hz, H<sub>2</sub>), 3,58 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 10,4 Hz, *J* = 5,1 Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,54 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 10,3 Hz, *J* = 5,7 Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 118,6 (ct, CF<sub>3</sub>, *J*<sub>C-F</sub> = 284,5 Hz, *J*<sub>C-Fvec</sub> = 35,0 Hz, C<sub>5/5'</sub>), 113,4 (tc, CF<sub>2</sub>, *J*<sub>C-F</sub> = 252,0 Hz, *J*<sub>C-Fvec</sub> = 36,0 Hz, C<sub>4/4'</sub>), 73,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 68,3 (CH, C<sub>2</sub>), 66,9 (t, CH<sub>2</sub>, *J*<sub>C-F</sub> = 26,0 Hz, C<sub>3/3'</sub>)

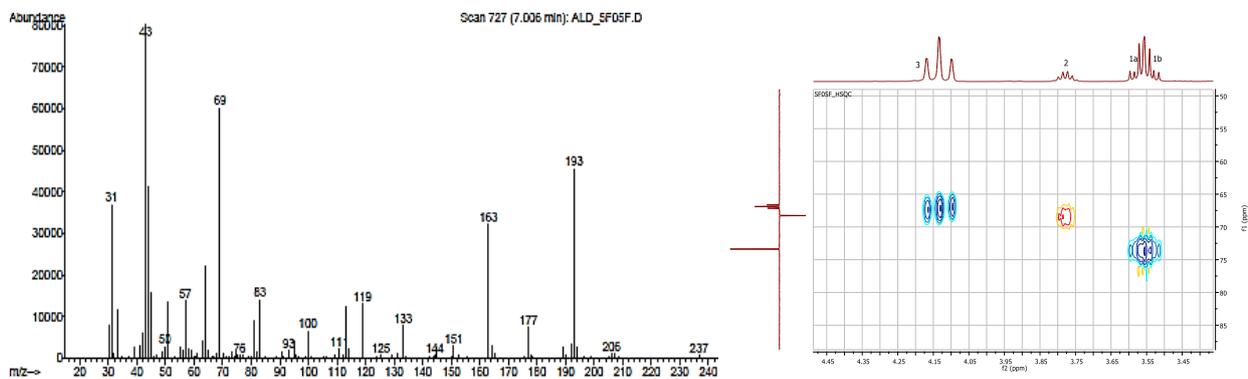
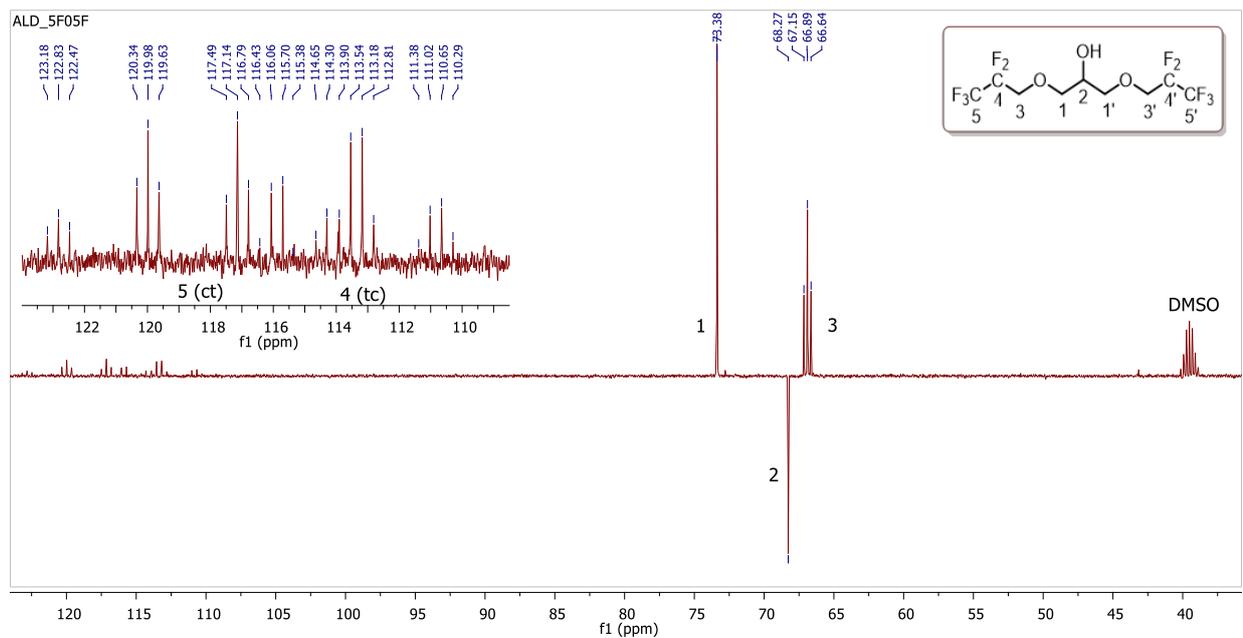
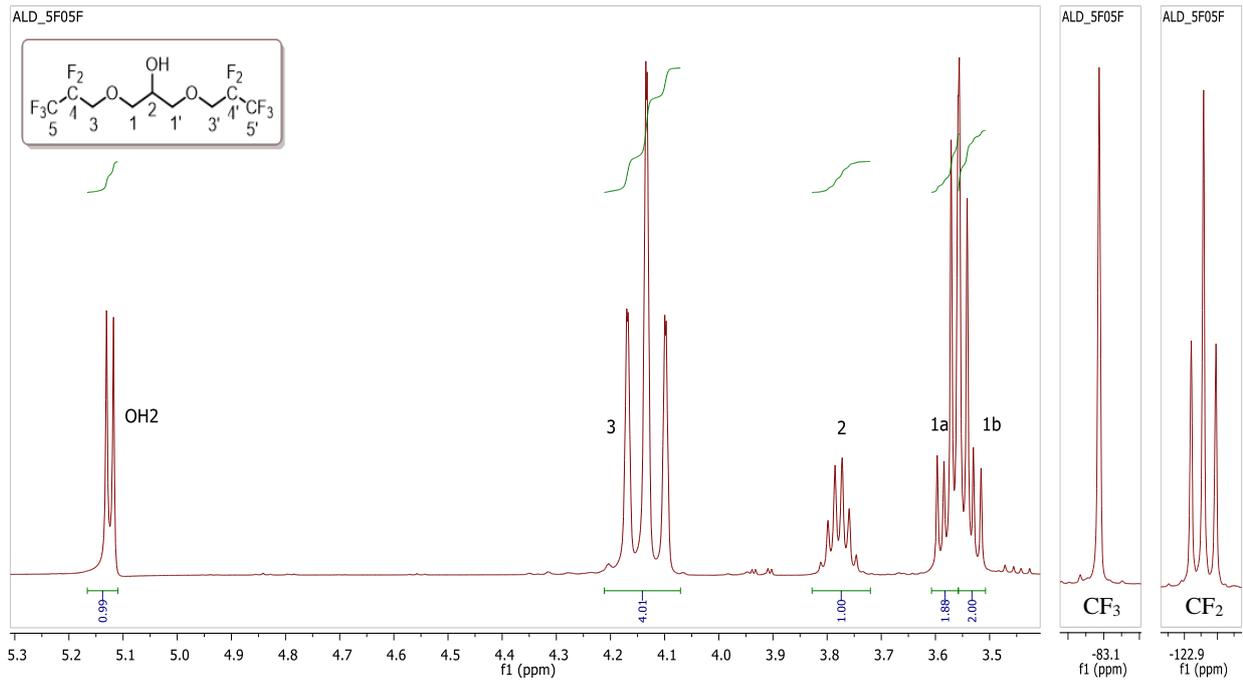
<sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ -83,1 (m, CF<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), -123,0 (t, CF<sub>2</sub>, *J* = 14,1 Hz, C<sub>4</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 379,0362, *m/z* experimental = 379,0374 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3435 (OH), 2937, 2893, 1475, 1353, 1283 (C-F st), 1192, 1133, 1024, 727 cm<sup>-1</sup>

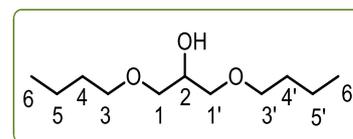
CG-MS (EI): *m/z*: 338 (M<sup>+</sup> -H<sub>2</sub>O), 193, 177, 163, 69, 44, 43 (100%), 31

M = 356,16 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
Densidad	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	-	1,47085	-	-	-	-	-		
Volumen molar	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	-	242,15	-	-	-	-	-		
Velocidad del sonido	u / m·s <sup>-1</sup>	-	894,9	-	-	-	-	-		
Viscosidad cinemát.	ν / cSt	-	9,812	-	-	-	-	-		
Viscosidad dinámica	η / cP	-	14,433	-	-	-	-	-		
Tensión superficial	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	20,60	-	-	-	-	-		
Índice de refracción	n <sub>D</sub>	-	1,3350	-	-	-	-	-		
Polarizabilidad y R <sub>m</sub>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	19,85 Å <sup>3</sup>	50,08	-	-	-	-	-		
Función dieléctrica	f(n)	-	0,207	-	-	-	-	-		
Calor específico	c <sub>P</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	1,486	1,492	1,500	1,515	1,529	1,547	1,563		
Polaridad	Permitividad ε	-	10,438	-	-	-	-	-		
	Función de Kirkwood g(ε)	0,43	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	532,8	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	307,25	α <sub>calc.</sub>	0,97	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	310,75
	Momento μ / D	3,95	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,71	π*	0,67	α	1,06	β	0,61
Volatilidad	p.eb. / °C / K	204 477	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	43,91	c MPa	171,12	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	13,08	P <sub>vap</sub> <sup>25</sup> mmHg	3·10 <sup>-1</sup>
Seguridad	“Combustible”	FP <sub>calc</sub>	69 °C	FP <sub>lit</sub>	n.d.	T <sub>10%</sub>	n.d.	T <sub>50%</sub>	n.d.	
Hidrofobia	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	2,407 0,049	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )			Inmiscible 0,0				
Solubilidad	Miscible con AcOEt, ACE, DCM, DE, DMSO, MeOH, THF y tolueno; parcialmente miscible con ACN, hidrocarburos (n-pentano) y alcoholes de cadena larga; inmiscible con agua.									
Toxicidad	Clasificación	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)		1,82	Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)		2,92			
	Passino & Smith <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)		1,26	Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)		3,69			
	“Pract. harmless”	Mutagenicidad		0,50	Tox. en el desarrollo		1,08 > 0,5			
Coeficientes y ajustes P-T	k <sub>S</sub> = 8,49·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	α = 0,0009 K <sup>-1</sup>			c <sub>P</sub> = 0,0016 T + 1,028		r <sup>2</sup> 0,9978			
	k <sub>T</sub> = 8,58·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	C <sub>P,m</sub> = 531 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>								



Disolvente 5F05F. Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>19</sup>F RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,3-Dibutoxi-2-propanol ( <b>404</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub></b> (64,67% C, 11,84% H, 23,49% O)
<b>CAS</b>	2216-77-5



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,69 (da, 1H, *J* = 5,0 Hz, OH<sub>2</sub>), 3,67 (sx, 1H, *J* = 5,1 Hz, H<sub>2</sub>), 3,36 (t, 4H, *J* = 6,5 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,32 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 9,8 Hz, *J* = 5,1 Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,26 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 9,8 Hz, *J* = 5,8 Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>), 1,45 (q, 4H, *J* = 6,2 Hz, H<sub>4/4'</sub>), 1,31 (sx, 4H, *J* = 7,2 Hz, H<sub>5/5'</sub>), 0,87 (t, 6H, *J* = 7,3 Hz, H<sub>6/6'</sub>)

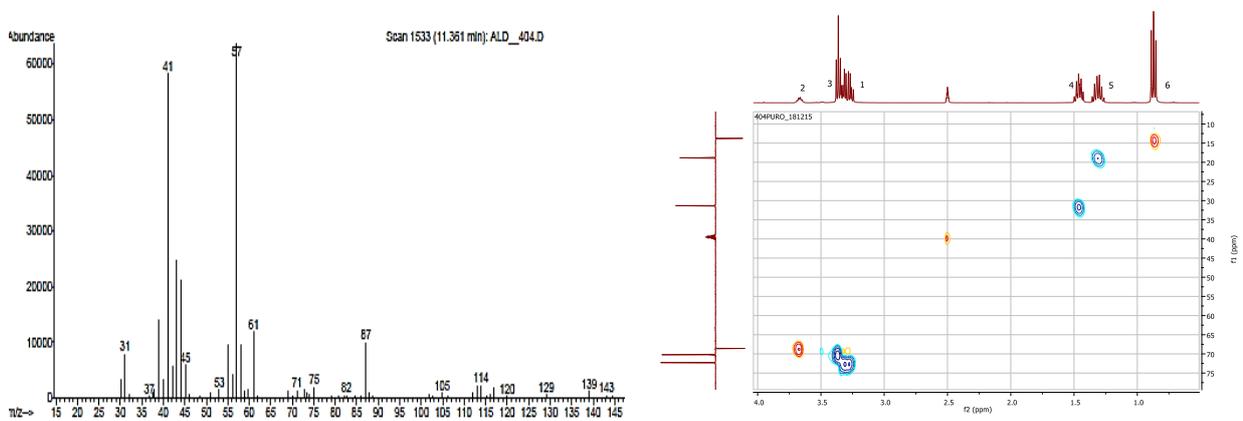
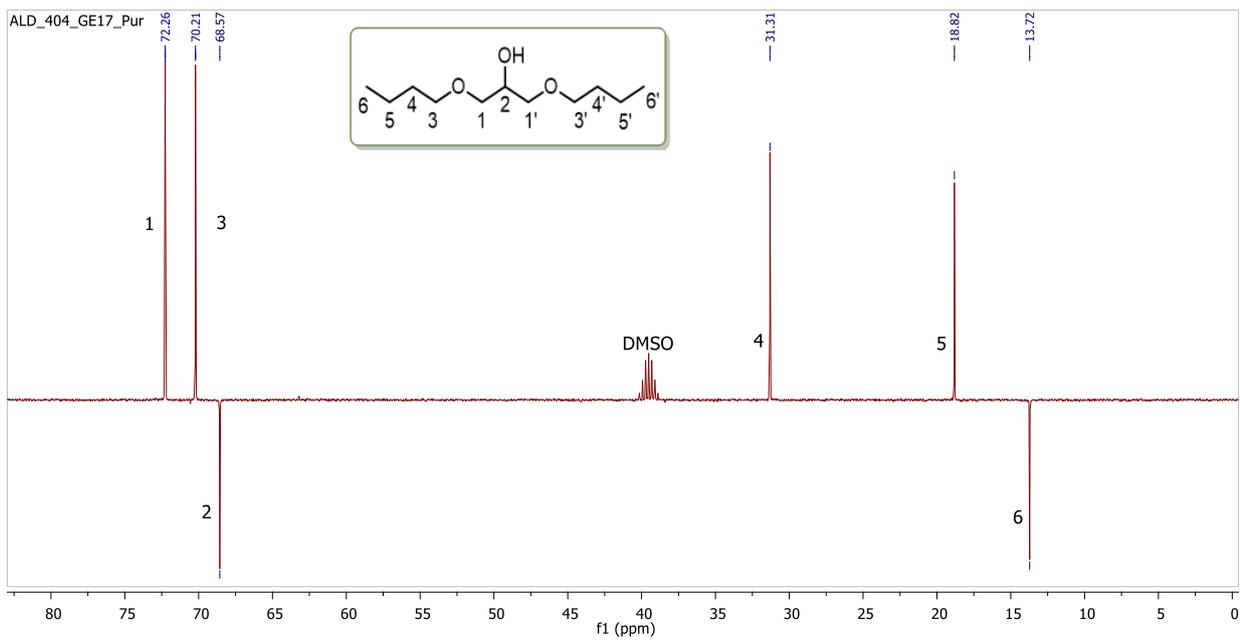
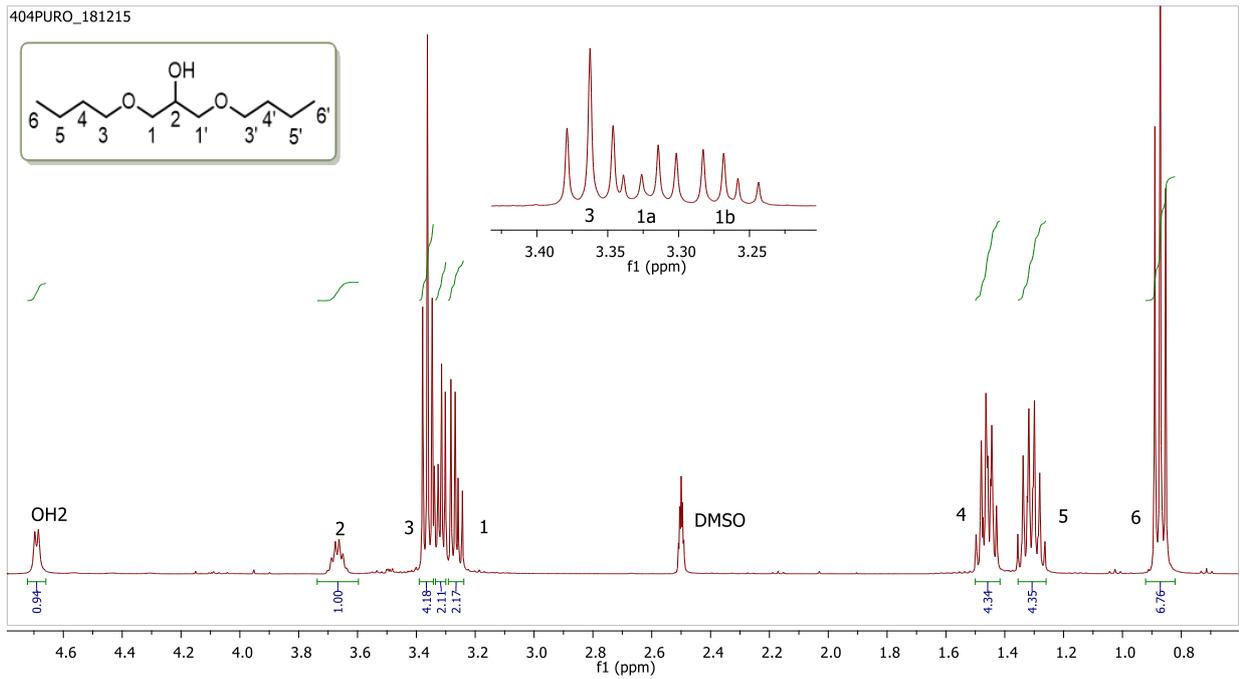
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 70,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 68,6 (CH, C<sub>2</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4/4'</sub>), 18,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5/5'</sub>), 13,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6/6'</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 227,1618, *m/z* experimental = 227,1609 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3450 (OH), 2958, 2931, 2864, 1460, 1377, 1324, 1112, 1056, 997 cm<sup>-1</sup>

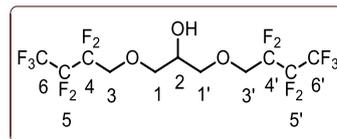
CG-MS (EI): *m/z*: 185, 87, 61, 57 (100%), 43, 41, 31

M = 204,31 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	0,91582	<b>0,91179</b>	0,90768	0,89891	0,89046	0,88198	-		
<b>Volumen molar</b>	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	223,09	<b>224,08</b>	225,10	227,29	229,44	231,65	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	u / m·s <sup>-1</sup>	1309,4	<b>1292,6</b>	1275,6	1241,5	1207,3	1173,1	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	ν / cSt	7,485	<b>6,194</b>	5,158	3,782	2,837	2,206	1,713		
<b>Viscosidad dinámica</b>	η / cP	6,855	<b>5,648</b>	4,682	3,399	2,527	1,946	-		
<b>Tensión superficial</b>	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>26,55</b>	26,23	25,61	24,93	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	n <sub>D</sub>	1,4305	<b>1,4284</b>	1,4265	1,4226	1,4186	1,4149	1,4111		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>22,87 Å<sup>3</sup></b>	<b>57,70</b>	57,73	57,83	57,89	58,00	58,08		
<b>Función dieléctrica</b>	f(n)	0,258	<b>0,257</b>	0,256	0,254	0,252	0,250	0,248		
<b>Calor específico</b>	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	2,040	<b>2,055</b>	2,074	2,112	2,155	2,208	2,266		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> ε	5,768	<b>5,642</b>	5,516	5,269	5,014	4,756	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,38	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	627,9	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	305,00	α <sub>calc.</sub>	0,51	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	311,50
	<b>Momento</b> μ / D	2,39	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,46	π*	0,57	α	0,28	β	0,69
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	248 521	ΔH <sub>vap</sub> / kJ·mol <sup>-1</sup>	47,93	c / MPa	202,84	δ <sub>H</sub> / MPa <sup>1/2</sup>	14,24	P <sub>25</sub> <sup>vap</sup> / mmHg	3·10 <sup>-2</sup>
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	FP <sub>calc</sub>	115 °C	FP <sub>lit</sub>	114 °C	T <sub>10%</sub>	n.d.	T <sub>50%</sub>	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	2,066 -0,236	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )			≤ 5 10,1				
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF, tolueno y numerosos alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH...); inmisible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)	2,22[2,39]	Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)	3,58					
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)	1,55	Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)	2,02					
	<b>“Harmless”</b>	Mutagenicidad	0,16 < 0,5	Tox. en el desarrollo	0,29 < 0,5					
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	k <sub>S</sub> = 6,56·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000854 T + 1,1664	r <sup>2</sup> 1,0000	n = -0,000388 T + 1,5442	r <sup>2</sup> 0,9998					
	k <sub>T</sub> = 6,69·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,2168 T + 159,39	r <sup>2</sup> 0,9999	R <sub>m</sub> = 0,0085 T + 55,1720	r <sup>2</sup> 0,9954					
	α = 0,0010 K <sup>-1</sup>	u = -3,415 T + 2310,8	r <sup>2</sup> 1,0000	f(n) = -0,00013 T + 0,2435	r <sup>2</sup> 0,9999					
	C <sub>P,m</sub> = 420 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0645 T + 45,78	r <sup>2</sup> 0,9997	ln η = 25,097/RT - 8,406	r <sup>2</sup> 0,9993					
	C <sub>V,m</sub> = 412 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0038 T + 0,917	r <sup>2</sup> 0,9972	ε = -0,025 T + 13,170	r <sup>2</sup> 0,9999					



Disolvente 404. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,3-Bis(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)-2-propanol ( <b>7F07F</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>14</sub>O<sub>3</sub></b> (29,0% C, 2,2% H, 58,3% F, 10,5% O)
<b>CAS</b>	1598-17-0



**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  5,13 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,11 (t, 4H,  $J_{H-F} = 14,4$  Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,80 (sx, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,60 (dd, 2H,  $J_{gem} = 10,4$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,56 (dd, 2H,  $J_{gem} = 10,4$  Hz,  $J = 5,7$  Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  117,6 (ct, CF<sub>3</sub>,  $J_{C-F} = 285,0$  Hz,  $J_{C-Fvec} = 33,5$  Hz, C<sub>6/6'</sub>), 115,1 (tt, CF<sub>2</sub>,  $J_{C-F} = 254,0$  Hz,  $J_{C-Fvec} = 30,0$  Hz, C<sub>4/4'</sub>), 109,1 (tct, CF<sub>2</sub>,  $J_{C-F} = 265,0$  Hz,  $J_{C-Fvec} = 34,0$  Hz,  $J_{C-Fvec} \sim 4,0$  Hz, C<sub>5/5'</sub>), 73,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 68,5 (CH, C<sub>2</sub>), 67,3 (t, CH<sub>2</sub>,  $J_{C-F} = 25,0$  Hz, C<sub>3/3'</sub>)

**<sup>19</sup>F RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  -81,6 (t, CF<sub>3</sub>,  $J = 9,3$  Hz, C<sub>6</sub>), -120,5 (m, CF<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), -128,0 (m, CF<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 479,0299,  $m/z$  experimental = 479,0302 (M+Na<sup>+</sup>)

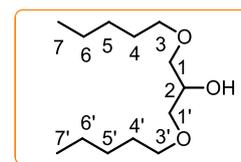
**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3414 (OH), 2937, 2890, 1471, 1357, 1295, 1215, 1177, 1115, 1009, 739 cm<sup>-1</sup>

**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 243 (100%), 227, 213, 119, 113, 95, 69, 43, 31

M = 456,17 g·mol <sup>-1</sup>			20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	-	1,55925	-	-	-	-	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	-	292,56	-	-	-	-	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	-	803,4	-	-	-	-	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	-	12,072	-	-	-	-	-		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	-	18,823	-	-	-	-	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	-	19,21	-	-	-	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	-	-	1,3292	-	-	-	-	-		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	23,61 Å <sup>3</sup>	59,55	-	-	-	-	-	-		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	-	-	0,204	-	-	-	-	-		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	1,223	1,230	1,238	1,253	1,267	1,281	1,293			
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b>	$\epsilon$	-	8,629	-	-	-	-	-		
	<b>Función de Kirkwood</b>	$g(\epsilon)$	0,42	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm <sup>-1</sup> )	529,5	$\lambda_{\text{NAni}}$ (cm <sup>-1</sup> )	306,60	$\alpha_{\text{calc}}$	1,01	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm <sup>-1</sup> )	309,65
	<b>Momento</b>	$\mu / \text{D}$	3,91	$E_T^N$	0,72	$\pi^*$	0,64	$\alpha$	1,10	$\beta$	0,59
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	184 457	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	57,57	<b>c</b> MPa	188,30	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	13,72	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	5·10 <sup>-1</sup>	
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$	85 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.		
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	3,390 0,030	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>				Inmiscible 0,0				
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, DCM, DE, DMSO, MeOH, THF y tolueno; parcialmente miscible con ACN, n-pentano y alcoholes de cadena larga (BuOH); inmiscible con agua.										
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{D.m, } 48 \text{ h})$	1,99	$\text{Log } LD_{50} (\text{rata, oral})$		2,82					
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50} (\text{F.m, } 96 \text{ h})$	1,90	$\text{Log } IGC_{50} (\text{T.p, } 48 \text{ h})$		3,69					
	“Pract. harmless”	<b>Mutagenicidad</b>	0,33 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>		0,55 > 0,5					
<b>Coefficientes y ajustes P-T</b>	$k_S = 9,94 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\alpha = 0,0009 \text{ K}^{-1}$				$c_P = 0,0014 \text{ T} + 0,809$		$r^2 0,9988$			
	$k_T = 1,00 \cdot 10^{-9} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$C_{P,m} = 561 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$									



<b>Nombre (código)</b>	1,3-Dipentiloxi-2-propanol ( <b>505</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub></b> (67,20% C, 12,15% H, 20,65% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,67 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, OH<sub>2</sub>), 3,67 (sx, 1H, *J* = 5,2 Hz, H<sub>2</sub>), 3,36 (t, 4H, *J* = 6,5 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,31 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 9,8 Hz, *J* = 4,7 Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,27 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 9,8 Hz, *J* = 5,8 Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>), 1,48 (q, 4H, *J* = 6,9 Hz, H<sub>4/4'</sub>), 1,22-1,34 (m, 8H, H<sub>5/5'</sub>, H<sub>6/6'</sub>), 0,86 (t, 6H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>7/7'</sub>)

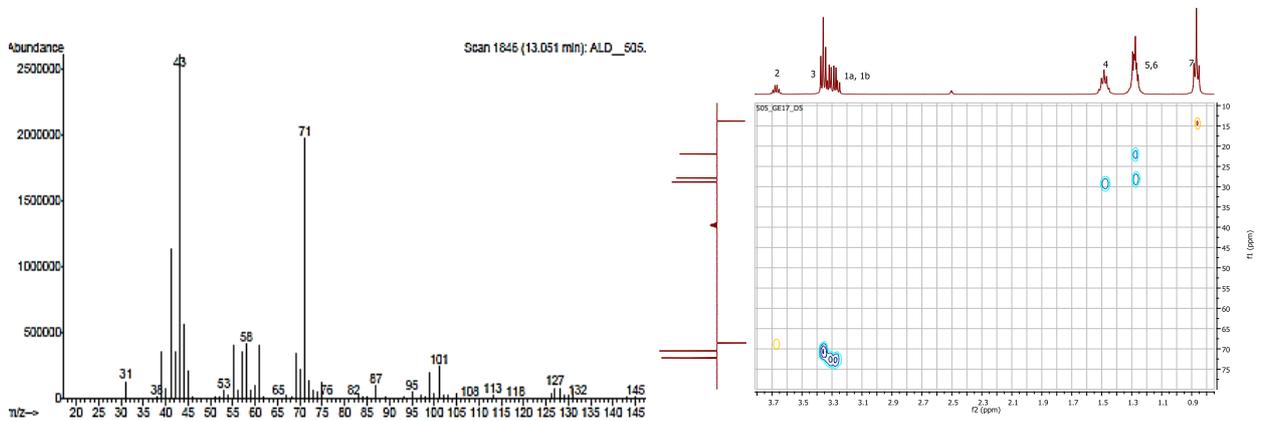
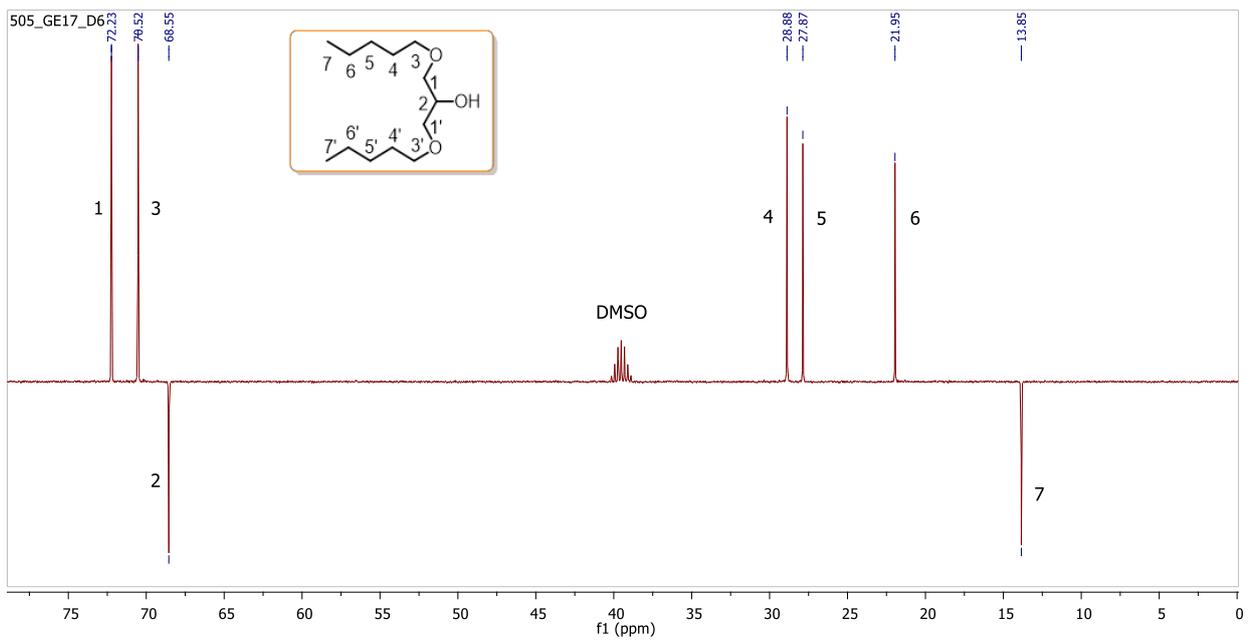
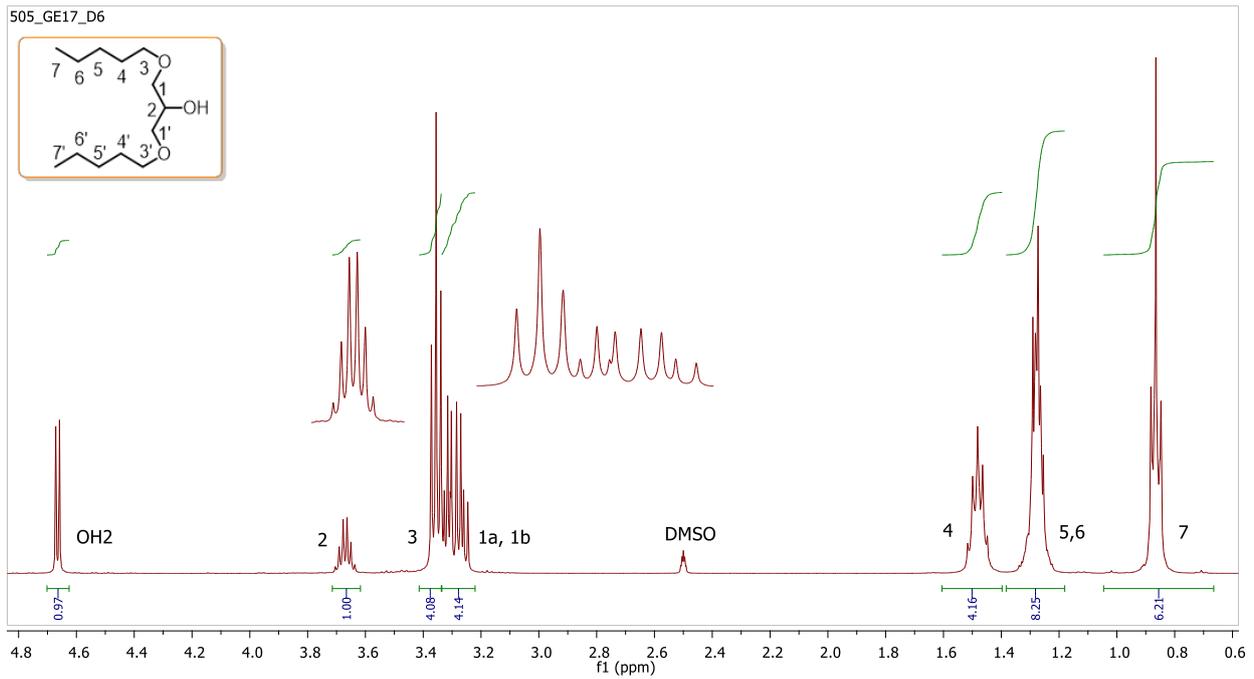
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 70,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 68,6 (CH, C<sub>2</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4/4'</sub>), 27,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5/5'</sub>), 22,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6/6'</sub>), 13,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7/7'</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 255,1931, *m/z* experimental = 255,1961 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3452 (OH), 2955, 2931, 2861, 1466, 1377, 1112, 986 cm<sup>-1</sup>

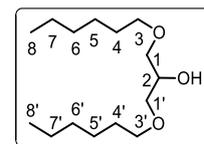
CG-MS (EI): *m/z*: 101, 71, 58, 43 (100%), 39, 31

M = 232,36 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	0,90552	<b>0,90147</b>	0,89740	0,88926	0,88108	0,87285	-		
<b>Volumen molar</b>	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	256,60	<b>257,76</b>	258,92	261,30	263,72	266,21	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	u / m·s <sup>-1</sup>	1335,2	<b>1317,6</b>	1300,1	1265,8	1232,1	1199,0	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	ν / cSt	10,125	<b>8,486</b>	6,967	4,993	3,703	2,789	2,209		
<b>Viscosidad dinámica</b>	η / cP	9,169	<b>7,650</b>	6,252	4,440	3,263	2,434	-		
<b>Tensión superficial</b>	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>27,50</b>	27,23	26,68	25,99	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	n <sub>D</sub>	1,4354	<b>1,4333</b>	1,4314	1,4280	1,4241	1,4201	1,4165		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>26,57 Å<sup>3</sup></b>	<b>67,03</b>	67,08	67,22	67,31	67,38	67,46		
<b>Función dieléctrica</b>	f(n)	0,261	<b>0,260</b>	0,259	0,257	0,255	0,253	0,251		
<b>Calor específico</b>	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	2,010	<b>2,029</b>	2,046	2,078	2,115	2,150	2,175		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> ε	4,667	<b>4,601</b>	4,533	4,415	4,297	4,173	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,35	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	639,75	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	304,60	α <sub>calc.</sub>	0,47	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	311,20
	<b>Momento</b> μ / D	2,19	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,43	π*	0,55	α	0,25	β	0,69
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	285 558	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	42,68	c MPa	155,98	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	12,49	P <sub>25</sub> <sup>vap</sup> mmHg	2·10 <sup>-4</sup>
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	FP <sub>calc</sub>	132 °C	FP <sub>lit</sub>	n.d.	T <sub>10%</sub>	n.d.	T <sub>50%</sub>	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	2,979 -0,291	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )			Casi inmisible 3,2				
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, hidrocarburos como n-pentano y n-hexano, THF, tolueno y alcoholes de cadena corta y larga; inmisible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)	1,37	Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)	3,60					
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)	1,53	Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)	1,36					
	<b>“Harmless”</b>	Mutagenicidad	0,27 < 0,5	Tox. en el desarrollo	0,35 < 0,5					
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	k <sub>S</sub> = 6,39·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000817 T + 1,1452	r <sup>2</sup> 1,0000	n = -0,000377 T + 1,5457	r <sup>2</sup> 0,9996					
	k <sub>T</sub> = 6,51·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,2413 T + 185,79	r <sup>2</sup> 0,9999	R <sub>m</sub> = 0,0104 T + 63,943	r <sup>2</sup> 0,9940					
	α = 0,0009 K <sup>-1</sup>	u = -3,389 T + 2327,4	r <sup>2</sup> 0,9999	f(n) = -0,00013 T + 0,2437	r <sup>2</sup> 0,9996					
	C <sub>P,m</sub> = 472 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0598 T + 45,36	r <sup>2</sup> 0,9960	ln η = 26,851/RT - 8,811	r <sup>2</sup> 0,9995					
	C <sub>V,m</sub> = 464 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0034 T + 1,024	r <sup>2</sup> 0,9981	ε = -0,012 T + 8,251	r <sup>2</sup> 0,9996					



Disolvente 505. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,3-Dihexiloxi-2-propanol ( <b>606</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	$C_{15}H_{32}O_3$ (69,18% C, 12,39% H, 18,43% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,68 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, OH<sub>2</sub>), 3,67 (sx, 1H,  $J = 5,3$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,35 (t, 4H,  $J = 6,2$  Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,32 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,8$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,26 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,8$  Hz,  $J = 5,8$  Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>), 1,42-1,52 (m, 4H, H<sub>4/4'</sub>), 1,20-1,34 (m, 12H, H<sub>5/5'</sub>, H<sub>6/6'</sub>, H<sub>7/7'</sub>), 0,86 (t, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H<sub>8/8'</sub>)

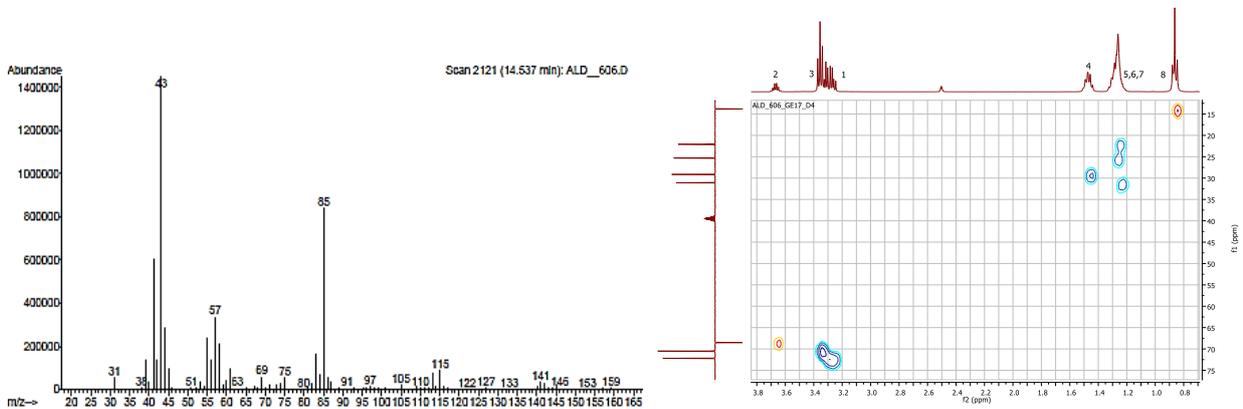
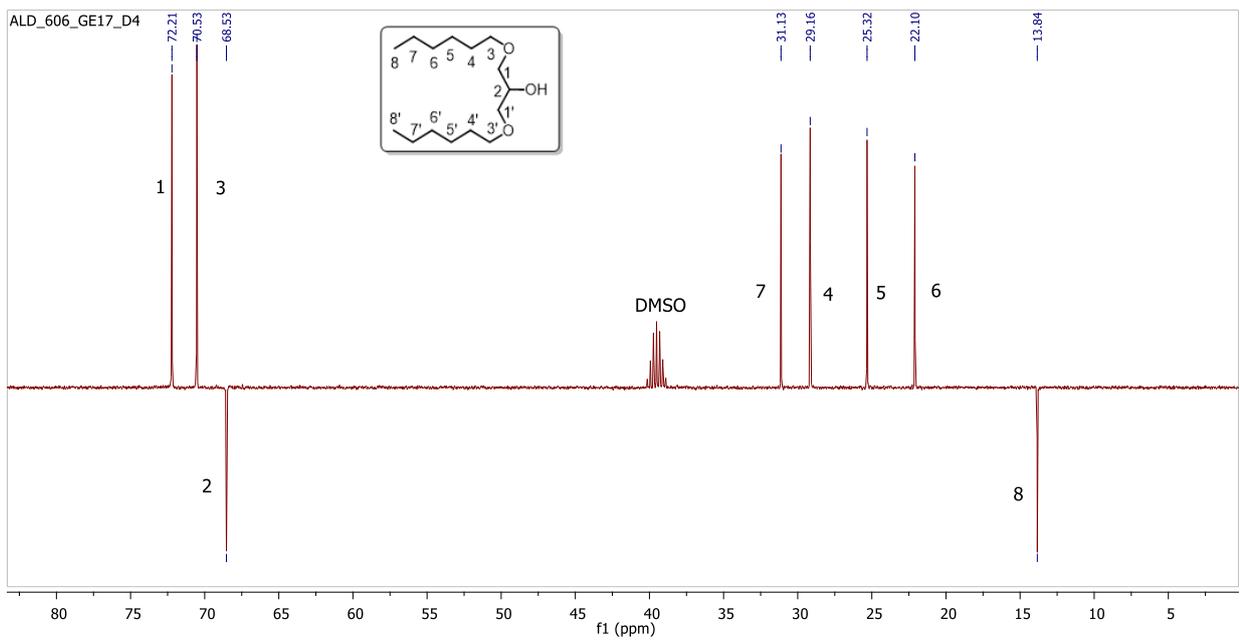
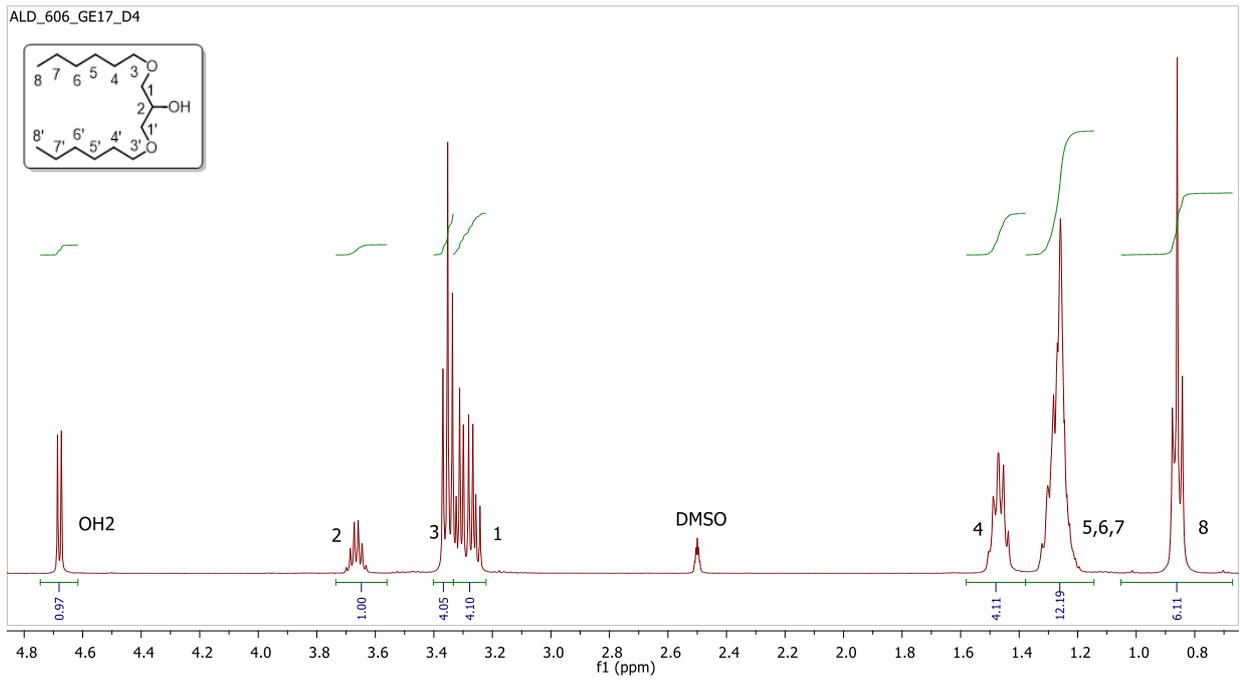
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 70,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 68,5 (CH, C<sub>2</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7/7'</sub>), 29,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4/4'</sub>), 25,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5/5'</sub>), 22,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6/6'</sub>), 13,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8/8'</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 283,2244,  $m/z$  experimental = 283,2256 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR):  $\nu_{max}$  3450 (OH), 2955, 2929, 2858, 1466, 1377, 1327, 1121  $\text{cm}^{-1}$

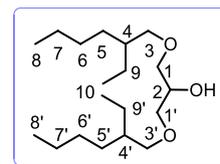
CG-MS (EI):  $m/z$ : 115, 85, 57, 43 (100%), 41

M = 260,41 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0,89607	<b>0,89215</b>	0,88821	0,88032	0,87241	0,86449	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	290,61	<b>291,89</b>	293,19	295,81	298,49	301,23	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1352,0	<b>1334,3</b>	1316,9	1282,7	1249,2	1216,2	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	13,123	<b>10,658</b>	8,553	6,048	4,379	3,191	2,451		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	11,759	<b>9,508</b>	7,597	5,324	3,820	2,759	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>27,86</b>	27,62	27,00	26,42	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4391	<b>1,4375</b>	1,4353	1,4315	1,4278	1,4244	1,4208		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>30,34</b> Å <sup>3</sup>	<b>76,54</b>	76,55	76,65	76,76	76,93	77,09		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,263	<b>0,262</b>	0,261	0,259	0,257	0,255	0,253		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,029	<b>2,043</b>	2,062	2,100	2,142	2,199	2,262		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	4,193	<b>4,137</b>	4,084	3,981	3,882	3,781	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> $g(\epsilon)$	0,34	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm <sup>-1</sup> )	649,35	$\lambda_{\text{Nani}}$ (cm <sup>-1</sup> )	303,80	$\alpha_{calc.}$	0,46	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm <sup>-1</sup> )	310,47
	<b>Momento</b> $\mu / \text{D}$	2,11	$E_T^N$	0,41	$\pi^*$	0,51	$\alpha$	0,23	$\beta$	0,69
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	316 589	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	45,47	<b>c</b> MPa	147,28	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	12,14	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	$4\cdot 10^{-5}$
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{calc}$	147 °C	$FP_{lit}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	3,891 -0,334	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>			Inmiscible 0,2				
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, hidrocarburos como n-pentano y n-hexano, THF, tolueno y alcoholes de cadena corta y larga; inmiscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50}$ (D.m, 48 h)	1,35	$\text{Log } LD_{50}$ (rata, oral)	3,93					
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50}$ (F.m, 96 h)	1,18	$\text{Log } IGC_{50}$ (T.p, 48 h)	0,91					
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	0,08 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>	0,27 < 0,5					
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 6,30\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000790 T + 1,1278$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000369 T + 1,5472$	$r^2$ 0,9994					
	$k_T = 6,41\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,2667 T + 212,33$	$r^2$ 0,9999	$R_m = 0,0116 T + 73,075$	$r^2$ 0,9862					
	$\alpha = 0,0009 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,374 T + 2339,8$	$r^2$ 0,9999	$f(n) = -0,00012 T + 0,2440$	$r^2$ 0,9993					
	$C_{p,m} = 532 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0585 T + 45,32$	$r^2$ 0,9988	$\ln \eta = 28,864/RT - 9,408$	$r^2$ 0,9994					
	$C_{v,m} = 523 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0038 T + 0,918$	$r^2$ 0,9973	$\epsilon = -0,010 T + 7,193$	$r^2$ 0,9997					



Disolvente 606. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,3-Bis(2-etilhexiloxi)-2-propanol ( <b>62062</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub></b> (72,10% C, 12,74% H, 15,16% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,63 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, OH<sub>2</sub>), 3,67 (sx, 1H, *J* = 5,4 Hz, H<sub>2</sub>), 3,26-3,35 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub>), 3,25 (d, 4H, *J* = 5,8 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 1,38-1,48 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>4'</sub>), 1,17-1,36 (m, 16H, H<sub>5</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>7'</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>9'</sub>), 0,86 (t, 6H, *J* = 6,4 Hz, H<sub>8</sub>, H<sub>8'</sub>), 0,83 (t, 6H, *J* = 7,4 Hz, H<sub>10</sub>, H<sub>10'</sub>)

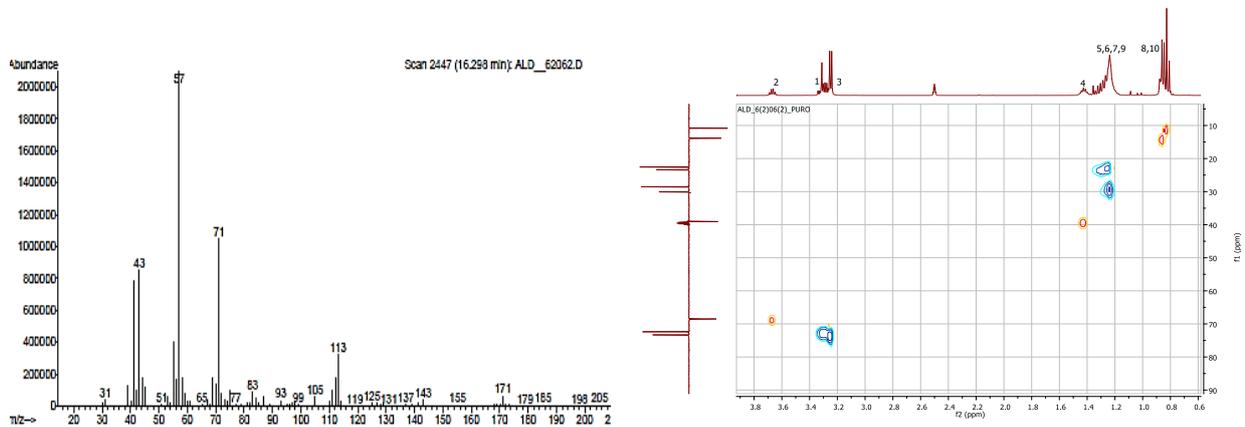
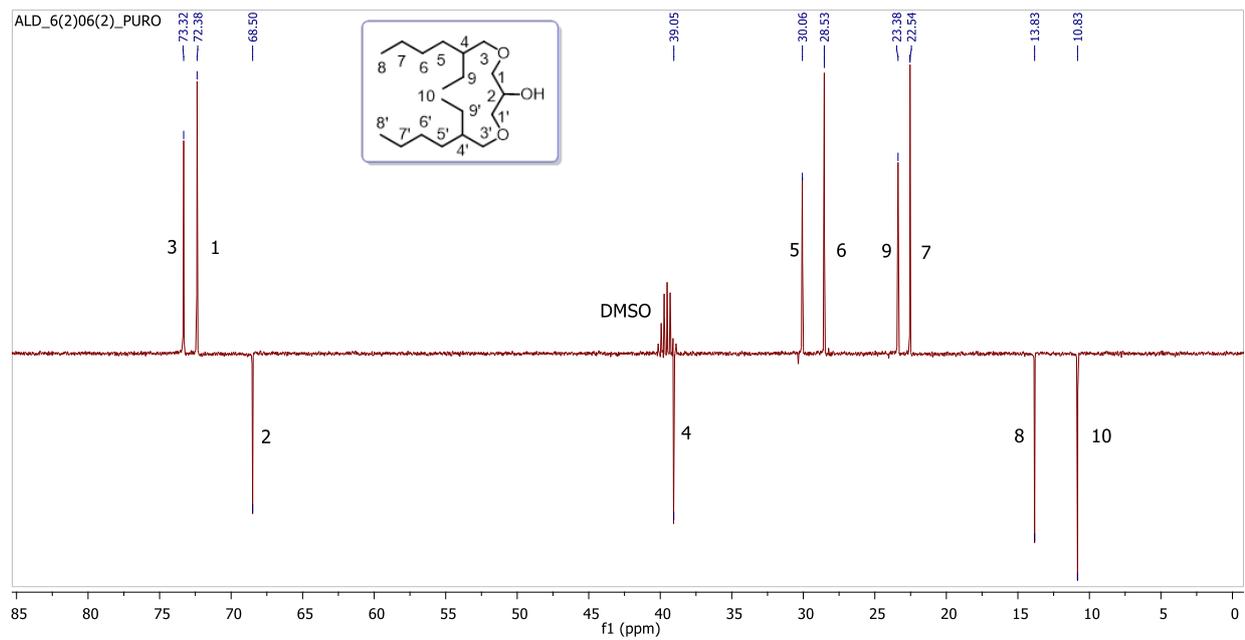
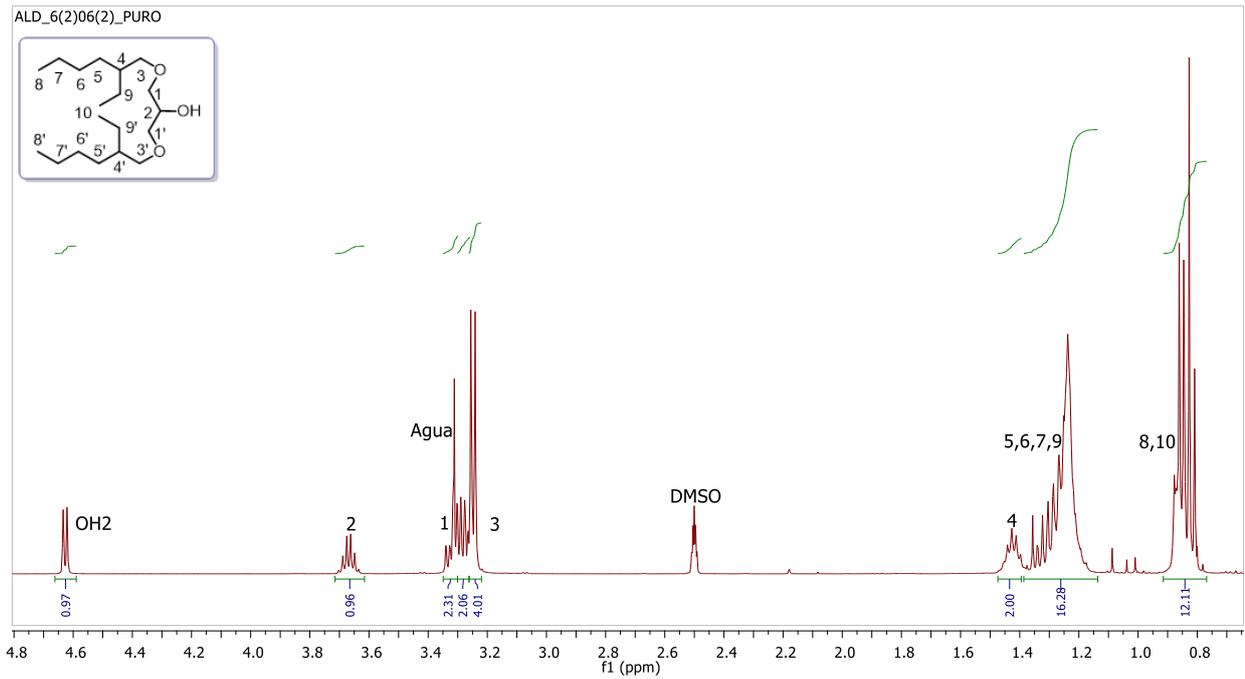
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 73,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 72,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 68,5 (CH, C<sub>2</sub>), 39,1 (CH, C<sub>4/4'</sub>), 30,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5/5'</sub>), 28,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6/6'</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9/9'</sub>), 22,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7/7'</sub>), 13,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8/8'</sub>), 10,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10/10'</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 339,2870, *m/z* experimental = 339,2881 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3450 (OH), 2958, 2926, 2861, 1463, 1377, 1324, 1110 cm<sup>-1</sup>

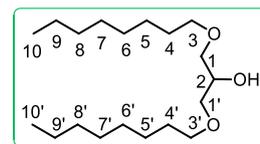
CG-MS (EI): *m/z*: 298, 171, 113, 71, 57 (100%), 43, 41

M = 316,52 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0,88847	<b>0,88463</b>	0,88078	0,87308	0,86540	0,85774	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	356,25	<b>357,80</b>	359,36	362,53	365,75	369,02	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1355,3	<b>1337,3</b>	1319,5	1284,8	1250,8	1217,6	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	21,778	<b>16,178</b>	12,235	7,707	4,986	3,365	2,435		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	19,349	<b>14,311</b>	10,776	6,729	4,315	2,886	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>27,76</b>	27,43	26,76	26,04	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4440	<b>1,4422</b>	1,4402	1,4368	1,4328	1,4291	1,4254		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>37,55 Å<sup>3</sup></b>	<b>94,72</b>	94,75	94,94	95,02	95,15	95,24		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,266	<b>0,265</b>	0,264	0,262	0,260	0,258	0,256		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	1,817	<b>1,830</b>	1,845	1,871	1,893	1,923	1,942		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad <math>\epsilon</math></b>	3,508	<b>3,476</b>	3,443	3,384	3,317	3,259	-		
	<b>Función de Kirkwood <math>g(\epsilon)</math></b>	0,31	$\lambda_{\text{Bet}} (\text{cm}^{-1})$	651,7	$\lambda_{\text{Nani}} (\text{cm}^{-1})$	301,70	$\alpha_{\text{calc}}$	0,52	$\lambda_{\text{NPhOH}} (\text{cm}^{-1})$	309,40
	<b>Momento <math>\mu / \text{D}</math></b>	1,95	$E_T^N$	0,41	$\pi^*$	0,42	$\alpha$	0,23	$\beta$	0,70
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb. / °C</b>	334	$\Delta H_{\text{vap}}$	86,29	<b>c</b>	234,23	$\delta_H$	15,30	$P_{\text{vap}}^{25}$	$2\cdot 10^{-5}$
	<b>/ K</b>	607	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$		<b>MPa</b>		<b>MPa<sup>1/2</sup></b>		<b>mmHg</b>	
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{\text{calc}}$	188 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$	5,442	<b>Miscibilidad con agua (%)</b>		Inmiscible		0,0			
	<b>Factor hidrofílico</b>	-0,399	<b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>							
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, hidrocarburos como n-pentano y n-hexano, THF, tolueno y alcoholes de cadena corta y larga; inmiscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{D.m, 48 h})$	0,78	$\text{Log } LD_{50} (\text{rata, oral})$	3,77					
	<b>Passino &amp; Smith <sup>a</sup></b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{F.m, 96 h})$	1,30	$\text{Log } IGC_{50} (\text{T.p, 48 h})$	0,20					
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	0,05 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>	0,46 < 0,5					
<b>Coefficientes y ajustes</b>	$k_S = 6,32\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000768 T + 1,1137$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000373 T + 1,5533$	$r^2$ 0,9998					
	$k_T = 6,44\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,3204 T + 262,25$	$r^2$ 0,9999	$R_m = 0,0128 T + 90,889$	$r^2$ 0,9962					
	$\alpha = 0,0009 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,420 T + 2356,4$	$r^2$ 0,9999	$f(n) = -0,00012 T + 0,2460$	$r^2$ 0,9997					
	$C_{p,m} = 579 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0688 T + 48,27$	$r^2$ 0,9997	$\ln \eta = 37,600/RT - 12,526$	$r^2$ 0,9995					
	$C_{v,m} = 568 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0025 T + 1,077$	$r^2$ 0,9977	$\epsilon = -0,006 T + 5,337$	$r^2$ 0,9996					



Disolvente 6<sub>2</sub>06<sub>2</sub>. Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,3-Dioctiloxi-2-propanol ( <b>808</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub></b> (72,10% C, 12,74% H, 15,16% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,69 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, OH<sub>2</sub>), 3,66 (sx, 1H, *J* = 5,4 Hz, H<sub>2</sub>), 3,35 (t, 4H, *J* = 6,6 Hz, H<sub>3/3'</sub>), 3,31 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 9,8 Hz, *J* = 5,7 Hz, H<sub>1a/1'a</sub>), 3,26 (dd, 2H, *J*<sub>gem</sub> = 9,8, *J* = 5,7 Hz, H<sub>1b/1'b</sub>), 1,42-1,51 (m, 4H, H<sub>4/4'</sub>), 1,17-1,33 (m, 20H, H<sub>5/5'</sub>, H<sub>6/6'</sub>, H<sub>7/7'</sub>, H<sub>8/8'</sub>, H<sub>9/9'</sub>), 0,86 (t, 6H, *J* = 6,9 Hz, H<sub>10/10'</sub>)

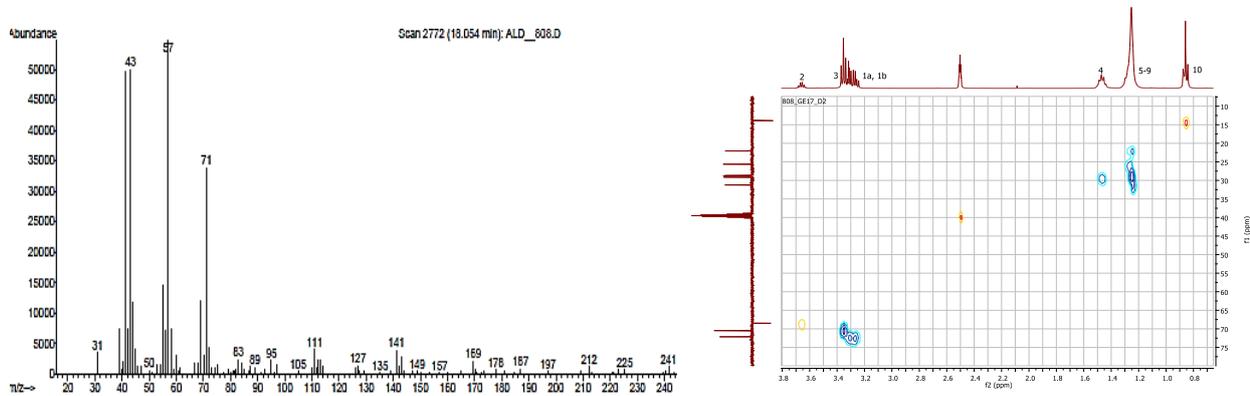
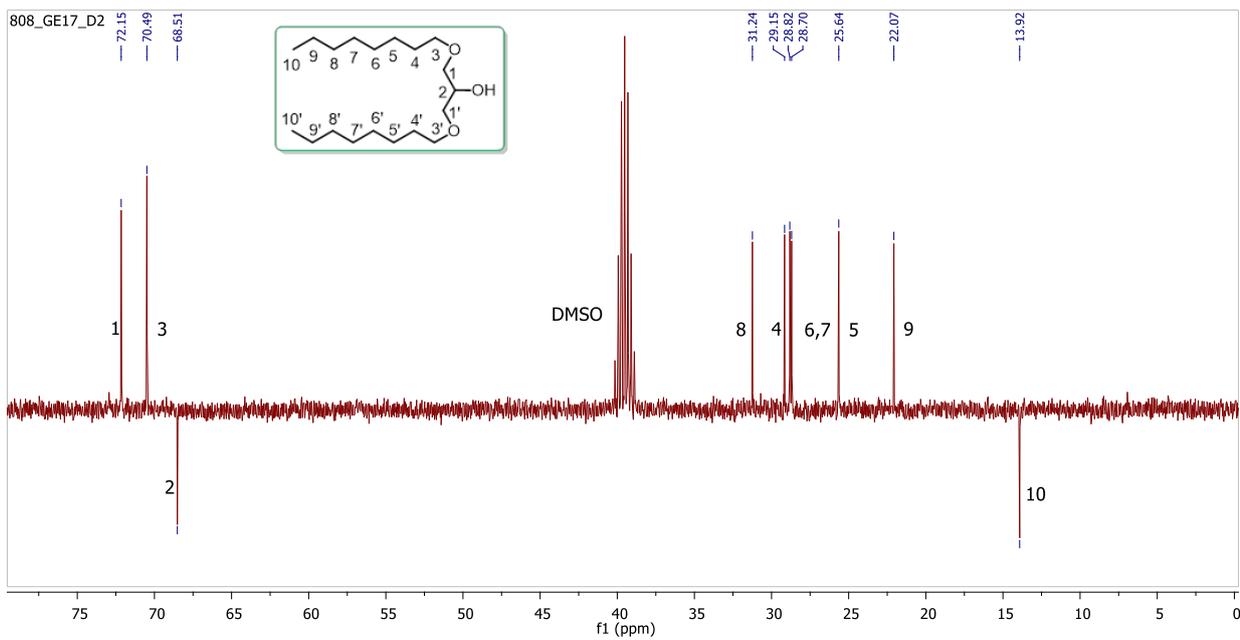
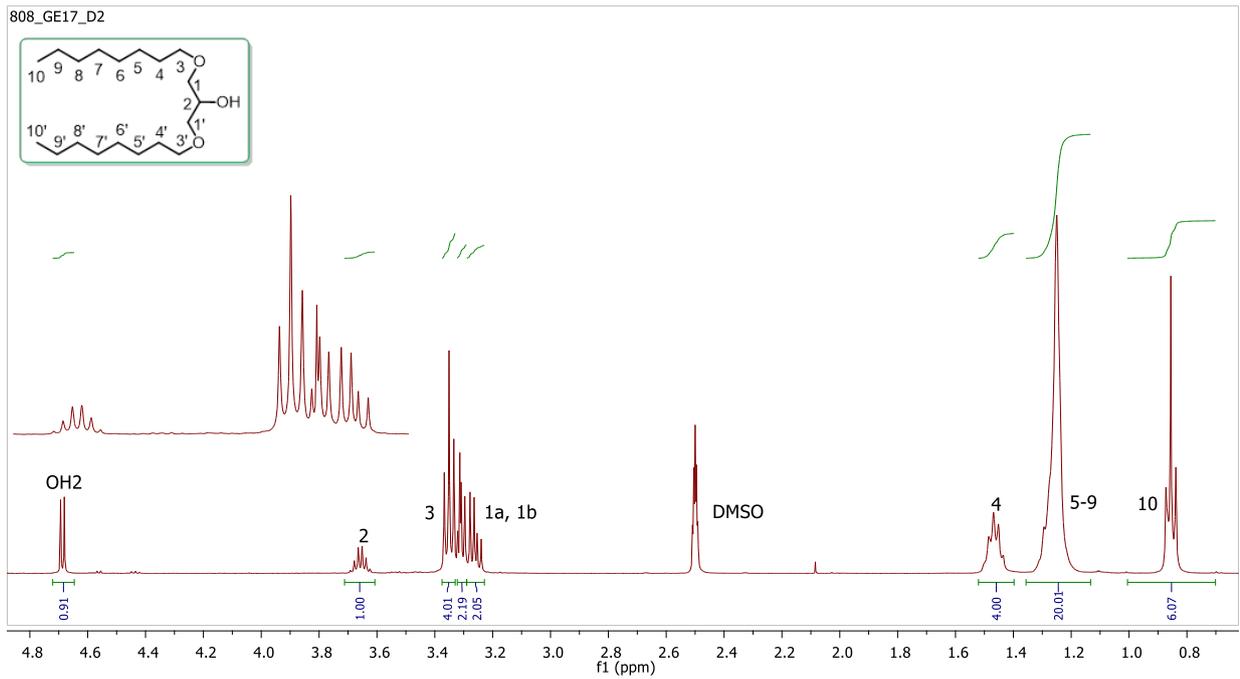
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 70,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 68,5 (CH, C<sub>2</sub>), 31,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8/8'</sub>), 29,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4/4'</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6/6'</sub>), 28,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7/7'</sub>), 25,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5/5'</sub>), 22,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9/9'</sub>), 13,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10/10'</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 339,2870, *m/z* experimental = 339,2883 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3450 (OH), 2955, 2923, 2855, 1466, 1377, 1115, 962 cm<sup>-1</sup>

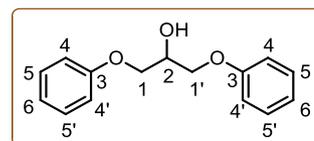
CG-MS (EI): *m/z*: 169, 141, 111, 71, 57 (100%), 43, 41, 31

M = 316,52 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
Densidad	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	0,89404	<b>0,89029</b>	0,88653	0,87902	0,87151	0,86398	-		
Volumen molar	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	354,03	<b>355,53</b>	357,03	360,08	363,19	366,35	-		
Velocidad del sonido	u / m·s <sup>-1</sup>	1387,5	<b>1370,0</b>	1352,8	1318,9	1285,8	1253,4	-		
Viscosidad cinemát.	ν / cSt	24,752	<b>19,393</b>	15,452	10,103	6,935	4,997	3,757		
Viscosidad dinámica	η / cP	22,129	<b>17,265</b>	13,699	8,881	6,044	4,317	-		
Tensión superficial	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>28,66</b>	28,40	27,84	27,28	-	-		
Índice de refracción	n <sub>D</sub>	1,4455	<b>1,4437</b>	1,4418	1,4383	1,4348	1,4314	1,4277		
Polarizabilidad y R <sub>m</sub>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>37,41 Å<sup>3</sup></b>	<b>94,38</b>	94,43	94,58	94,73	94,91	95,07		
Función dieléctrica	f(n)	0,266	<b>0,265</b>	0,264	0,263	0,261	0,259	0,257		
Calor específico	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	1,610	<b>1,626</b>	1,643	1,682	1,714	1,736	1,759		
Polaridad	Permitividad ε	3,923	<b>3,876</b>	3,826	3,742	3,647	3,557	-		
	Función de Kirkwood g(ε)	0,33	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	676,8	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	302,80	α <sub>calc.</sub>	0,37	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	310,25
	Momento μ / D	2,18	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,36	π*	0,47	α	0,21	β	0,71
Volatilidad	p.eb. / °C / K	344 617	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	72,39	c MPa	196,64	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	14,02	P <sub>25</sub> <sup>vap</sup> mmHg	5·10 <sup>-7</sup>
Seguridad	“No inflamable”	FP <sub>calc</sub>	164 °C	FP <sub>lit</sub>	n.d.	T <sub>10%</sub>	201	T <sub>50%</sub>	262 °C	
Hidrofobia	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	5,716 -0,399	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )			Inmiscible 0,0				
Solubilidad	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, hidrocarburos como n-pentano y n-hexano, THF, tolueno y alcoholes de cadena corta y larga; inmiscible con agua.									
Toxicidad	Clasificación	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)	0,74	Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)	3,89					
	Passino & Smith <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)	0,72	Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)	0,20					
	“Harmless”	Mutagenicidad	0,14 < 0,5	Tox. en el desarrollo	0,55 > 0,5					
Coeficientes y ajustes Parámetros-Temperatura	k <sub>S</sub> = 5,98·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000752 T + 1,1144	r <sup>2</sup> 1,0000	n = -0,000353 T + 1,5488	r <sup>2</sup> 0,9999					
	k <sub>T</sub> = 6,12·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,3091 T + 263,32	r <sup>2</sup> 0,9999	R <sub>m</sub> = 0,0152 T + 89,816	r <sup>2</sup> 0,9963					
	α = 0,0009 K <sup>-1</sup>	u = -3,333 T + 2363,2	r <sup>2</sup> 0,9999	f(n) = -0,00012 T + 0,2462	r <sup>2</sup> 0,9997					
	C <sub>P,m</sub> = 515 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0554 T + 45,20	r <sup>2</sup> 0,9999	ln η = 32,811/RT - 10,400	r <sup>2</sup> 0,9993					
	C <sub>V,m</sub> = 504 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0031 T + 0,725	r <sup>2</sup> 0,9868	ε = -0,009 T + 6,593	r <sup>2</sup> 0,9997					



Disolvente 808. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,3-Difenoxi-2-propanol ( <b>Ph0Ph</b> )
<b>Aspecto</b>	Sólido blanco
<b>Fórmula molecular</b>	$C_{15}H_{16}O_3$ (73,75% C, 6,60% H, 19,65% O)
<b>CAS</b>	622-04-8



$^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,28 (dd, 4H,  $J_{o(5-4)} = 8,8$  Hz,  $J_{o(5-6)} = 7,3$  Hz, H<sub>5</sub>), 6,95 (dd, 4H,  $J_{o(4-5)} = 8,8$  Hz,  $J_{m(4-6)} = 1,0$  Hz, H<sub>4</sub>), 6,92 (dd, 2H,  $J_{o(6-5)} = 7,3$  Hz,  $J_{m(6-4)} = 1,0$  Hz, H<sub>6</sub>), 5,40 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,15 (sx, 1H,  $J = 5,4$  Hz, H<sub>2</sub>), 4,06 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,9$  Hz,  $J = 4,7$  Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 4,01 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,9$  Hz,  $J = 5,8$  Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>)

$^{13}\text{C RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  158,1 (C<sup>4</sup>, C<sub>3</sub>), 129,5 (CH, C<sub>5</sub>), 120,7 (CH, C<sub>6</sub>), 114,5 (CH, C<sub>4</sub>), 69,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 67,5 (CH, C<sub>2</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 267,0992,  $m/z$  experimental = 267,0994 (M+Na<sup>+</sup>)

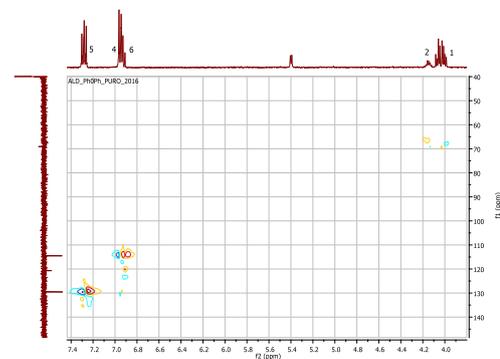
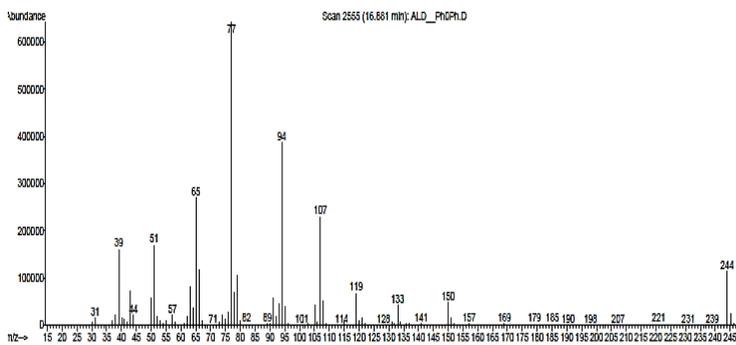
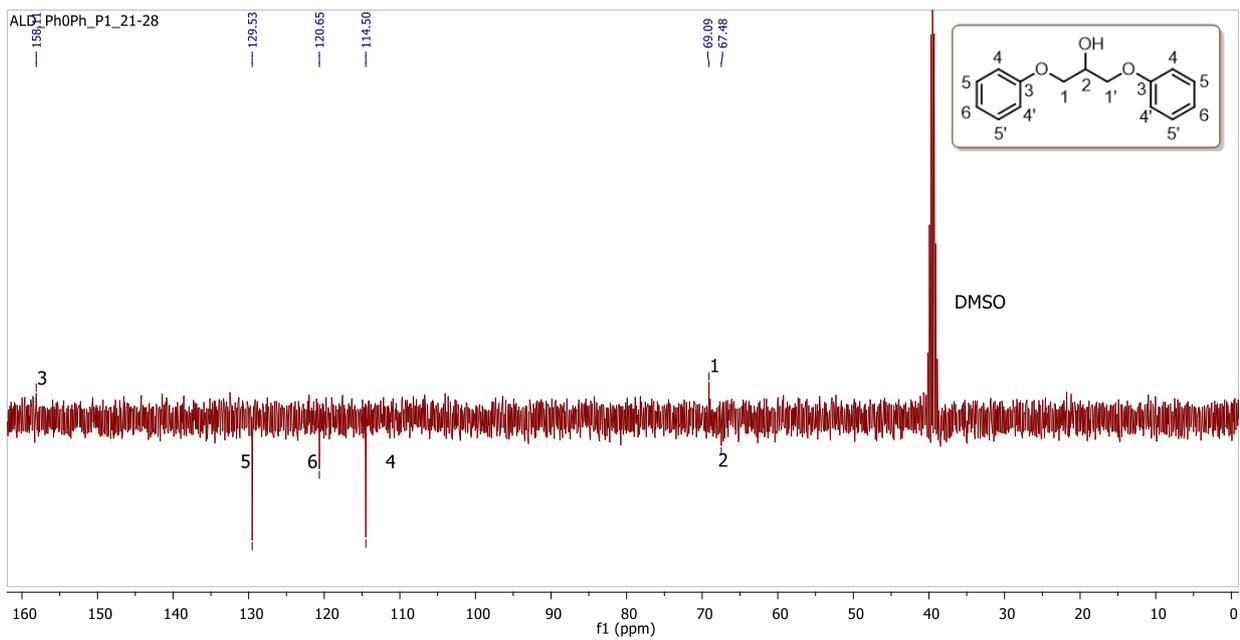
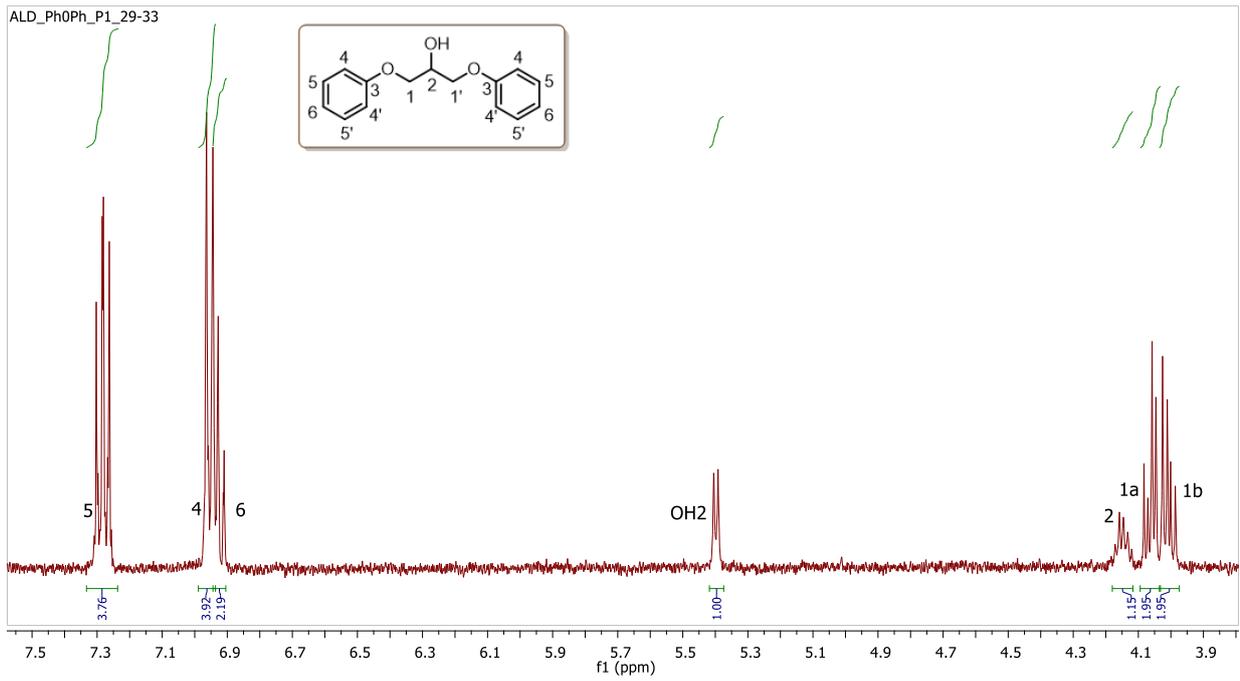
**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3517 (OH), 3040, 2943, 2928, 2873, 1598, 1586, 1495, 1457, 1442, 1400, 1324, 1239, 1174, 1112, 1033, 1012, 903, 815, 747, 691  $\text{cm}^{-1}$

**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 244 [M<sup>+</sup>], 150, 133, 119, 107, 94, 77 (100%), 65, 51, 39

**p.f.** (T<sub>onset</sub>): 81,1 °C (lit.: p.f. 80-83 °C); **T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): -32,0 °C

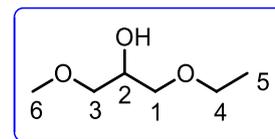
M = 244,29  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

			20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C	
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$		-	1,150	-	-	-	-	-	
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$		-	212,43	-	-	-	-	-	
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$		-	-	-	-	-	-	-	
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$		-	41,53	-	-	-	-	-	
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$		-	1,5710	-	-	-	-	-	
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$		27,71 Å <sup>3</sup>	69,90	-	-	-	-	-	
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$		-	0,329	-	-	-	-	-	
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$		0,600	0,650	0,700	0,799	0,890	0,940	1,000	
<b>Polaridad</b>	Momento $\mu / \text{D}$	n.d.	$E_T^N$	n.d.	$\pi^*$	n.d.	$\alpha$	n.d.	$\beta$	n.d.
<b>Volatilidad</b>	p.eb. / °C / K	397 670	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	68,25	$c$ MPa	296,16	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	17,21	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	$5\cdot 10^{-6}$
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”		$FP_{\text{calc}}$	179 °C	$FP_{\text{lit}}$	194 °C	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ Factor hidrofílico		2,935 -0,334	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> Solubilidad en agua ( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )			Inmiscible 0,0			
<b>Solubilidad</b>	Soluble en AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, tolueno y alcoholes (MeOH, BuOH); parcialmente soluble en hidrocarburos (n-pentano), insoluble en agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b> Passino & Smith <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50}$ (D.m, 48 h)	1,10	$\text{Log } LD_{50}$ (rata, oral)	3,32					
		$\text{Log } LC_{50}$ (F.m, 96 h)	0,34	$\text{Log } IGC_{50}$ (T.p, 48 h)	1,40					
	“Harmless”	<b>Mutagenicidad</b>	-0,07 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>	0,49 < 0,5					
<b>Coefficientes</b>	$C_{P,m} = 159 \text{ J mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0098 \text{ T} - 2,267$	$r^2 0,9992$							



Derivado PhOPh. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 1-Etoxi-3-metoxi-2-propanol (**102**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_6H_{14}O_3$  (53,71% C, 10,52% H, 35,77% O)  
**CAS** ¡Nuevo!



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,76 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>2</sub>), 3,68 (sx, 1H,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,42 (c, 2H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,24 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 3,20-3,33 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 1,09 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>5</sub>)

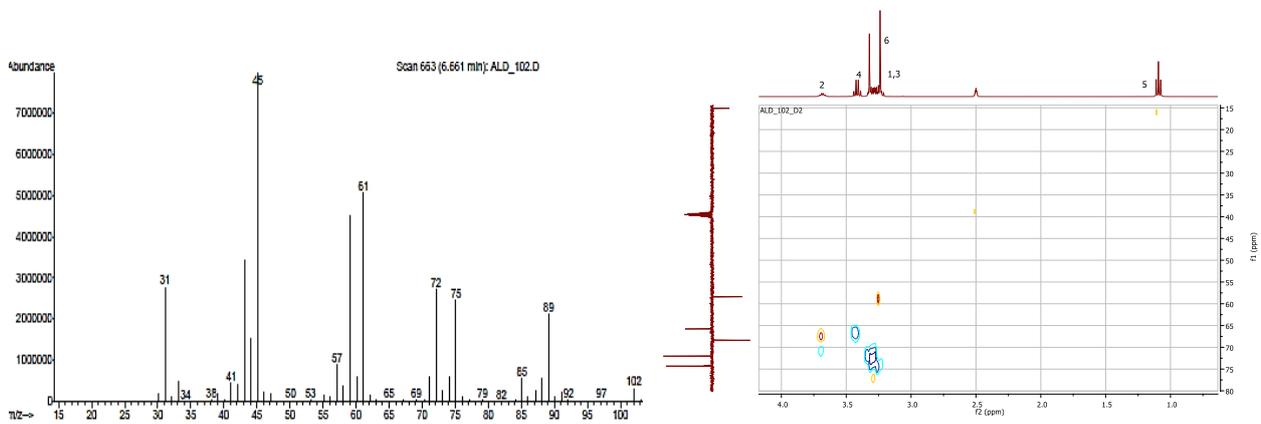
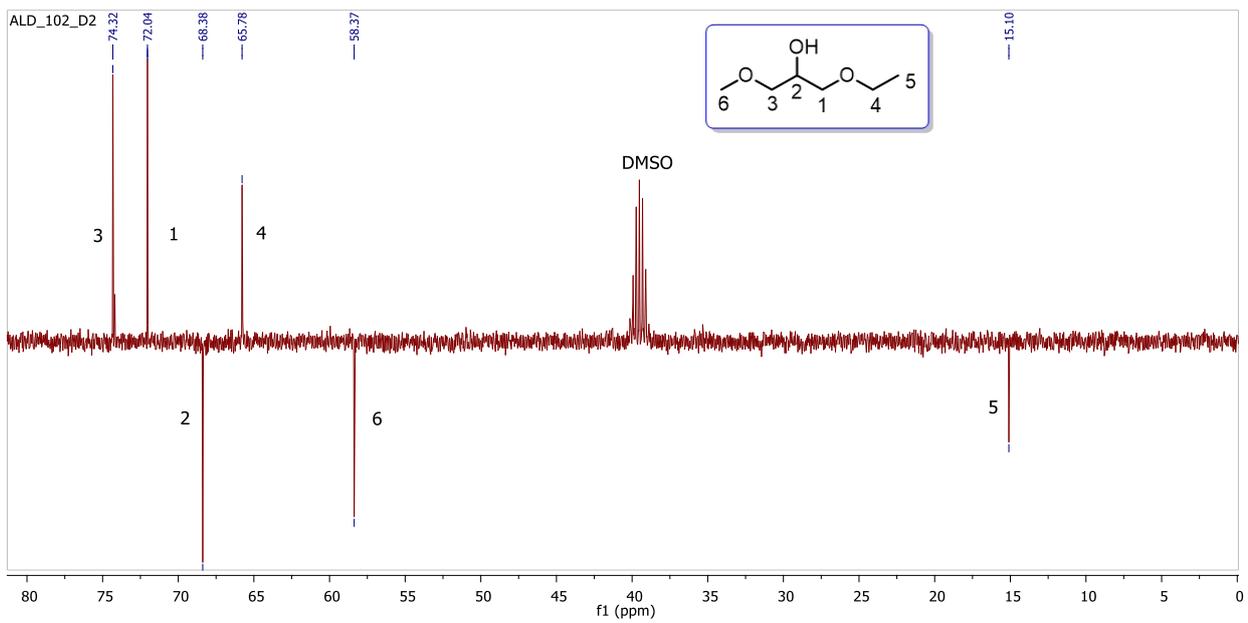
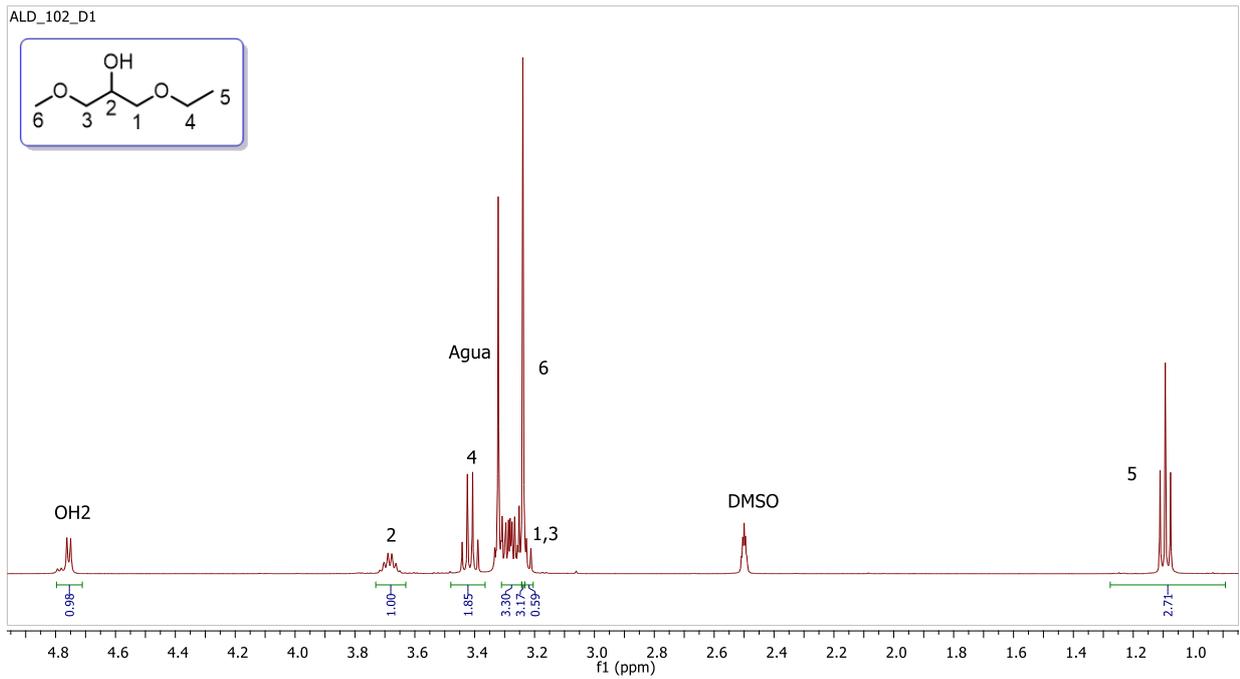
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  74,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 72,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 68,4 (CH, C<sub>2</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 58,4 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 15,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 157,0835,  $m/z$  experimental = 157,0844 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3444 (OH), 2976, 2929, 2876, 1454, 1380, 1327, 1198, 1112  $\text{cm}^{-1}$

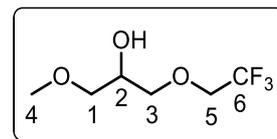
**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 102, 89, 75, 72, 61, 59, 45 (100%), 43, 31

$M = 134,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	<b>0,98322</b>	0,97848	0,96888	0,95925	0,94952	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	<b>136,46</b>	137,12	138,48	139,87	141,30	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	<b>1305,4</b>	1287,5	1251,5	1216,0	1180,8	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>3,388</b>	2,939	2,321	1,853	1,496	1,235		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	<b>3,331</b>	2,876	2,249	1,778	1,421	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>28,65</b>	28,21	27,28	26,37	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4196	<b>1,4178</b>	1,4159	1,4119	1,4079	1,4037	1,3997		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>13,63</b> Å <sup>3</sup>	<b>34,37</b>	34,40	34,45	34,50	34,54	34,59		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,253	<b>0,252</b>	0,251	0,249	0,247	0,244	0,242		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,245	<b>2,258</b>	2,278	2,316	2,354	2,389	2,422		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	-	<b>9,044</b>	8,942	8,699	8,462	8,241	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> $g(\epsilon)$	0,42	$\lambda_{\text{Bet}}^{\text{cm}^{-1}}$	592,1	$\lambda_{\text{NAni}}^{\text{cm}^{-1}}$	307,87	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,60	$\lambda_{\text{NPhOH}}^{\text{cm}^{-1}}$	312,50
	<b>Momento</b> $\mu / \text{D}$	2,55	$E_T^N$	0,54	$\pi^*$	0,70	$\alpha$	0,40	$\beta$	0,65
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	179 452	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	23,88	<b>c</b> MPa	156,27	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	12,50	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	$6\cdot 10^{-1}$
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$	67 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	-0,242 -0,001	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (<math>\text{g}\cdot\text{L}^{-1}</math>)</b>				100 442,6			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, acetona, ACN, DCM, dietil éter, DMSO, n-pentano, THF, tolueno, diversos alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH) y agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{D.m.}, 48 \text{ h})$	3,19	$\text{Log } LD_{50} (\text{rata}, \text{oral})$	3,81					
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50} (\text{F.m.}, 96 \text{ h})$	4,07	$\text{Log } IGC_{50} (\text{T.p.}, 48 \text{ h})$	3,22					
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	0,20 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>	0,53 > 0,5					
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 5,97\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000963 T + 1,2704$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000403 T + 1,5380$	$r^2$ 0,9999					
	$k_T = 6,08\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1383 T + 95,19$	$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0046 T + 32,993$	$r^2$ 0,9982					
	$\alpha = 0,0010 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,562 T + 2367,4$	$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00014 T + 0,2424$	$r^2$ 0,9999					
	$C_{P,m} = 303 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0915 T + 55,95$	$r^2$ 0,9999	$\ln \eta = 19,962/RT - 6,856$	$r^2$ 0,9998					
	$C_{V,m} = 297 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0036 T + 1,179$	$r^2$ 0,9985	$\epsilon = -0,023 T + 15,967$	$r^2$ 0,9996					



Disolvente 102. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 1-Metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol (**103F**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_6H_{11}F_3O_3$  (38,3% C, 5,9% H, 30,3% F, 25,5% O)  
**CAS** ¡Nuevo!



$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,51 (s<sub>a</sub>, 1H, OH<sub>2</sub>), 4,04 (c, 2H,  $J_{H-F}$  = 9,4 Hz, H<sub>5</sub>), 3,73 (q, 1H,  $J$  = 5,6 Hz, H<sub>2</sub>), 3,57 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 10,3 Hz,  $J$  = 4,5 Hz, H<sub>3a</sub>), 3,50 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 10,2 Hz,  $J$  = 6,0 Hz, H<sub>3b</sub>), 3,27 (dd, 2H,  $J$  = 5,5 Hz,  $J$  = 1,9 Hz, H<sub>1</sub>), 3,24 (s, 3H, H<sub>4</sub>)

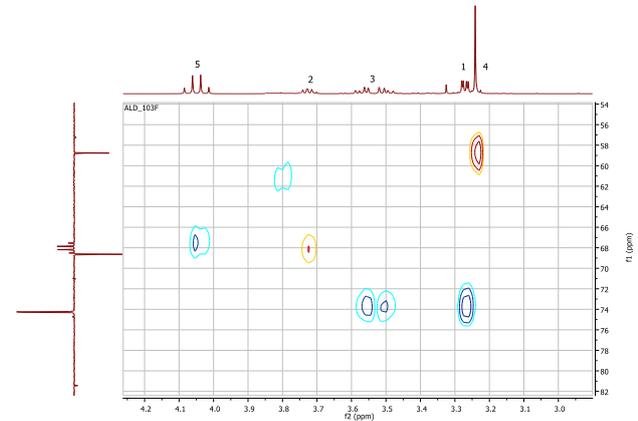
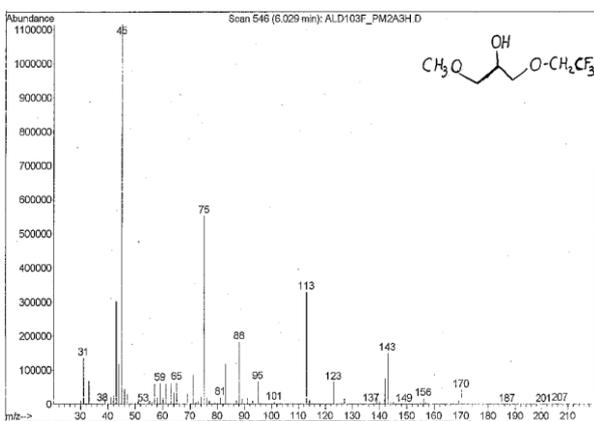
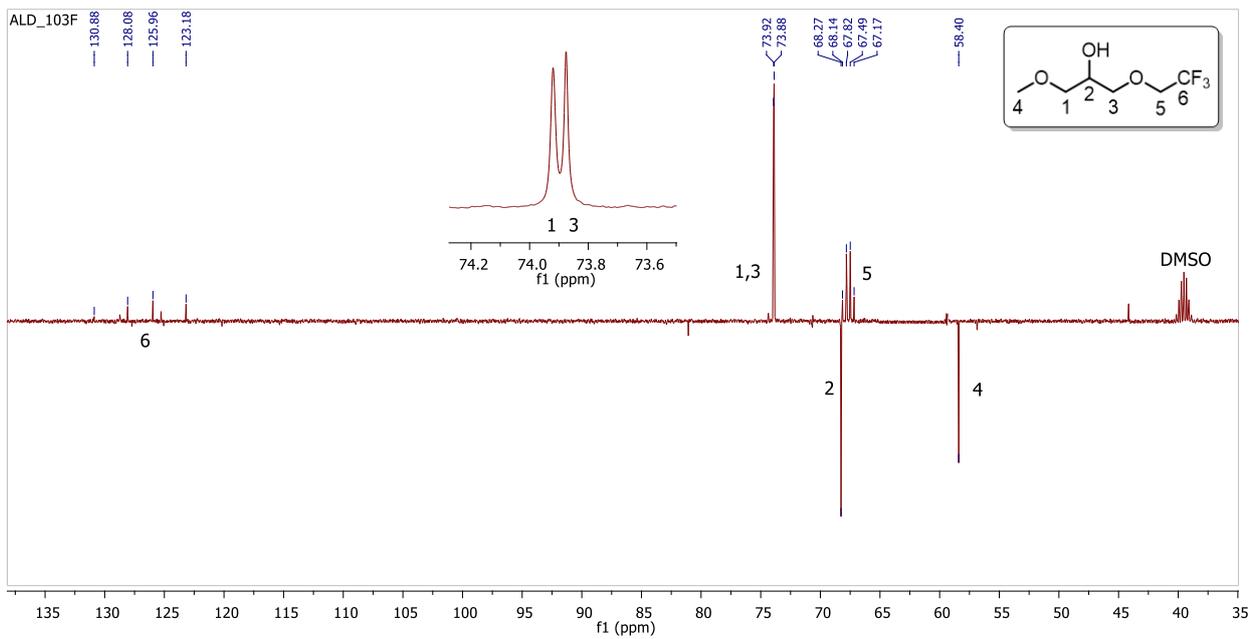
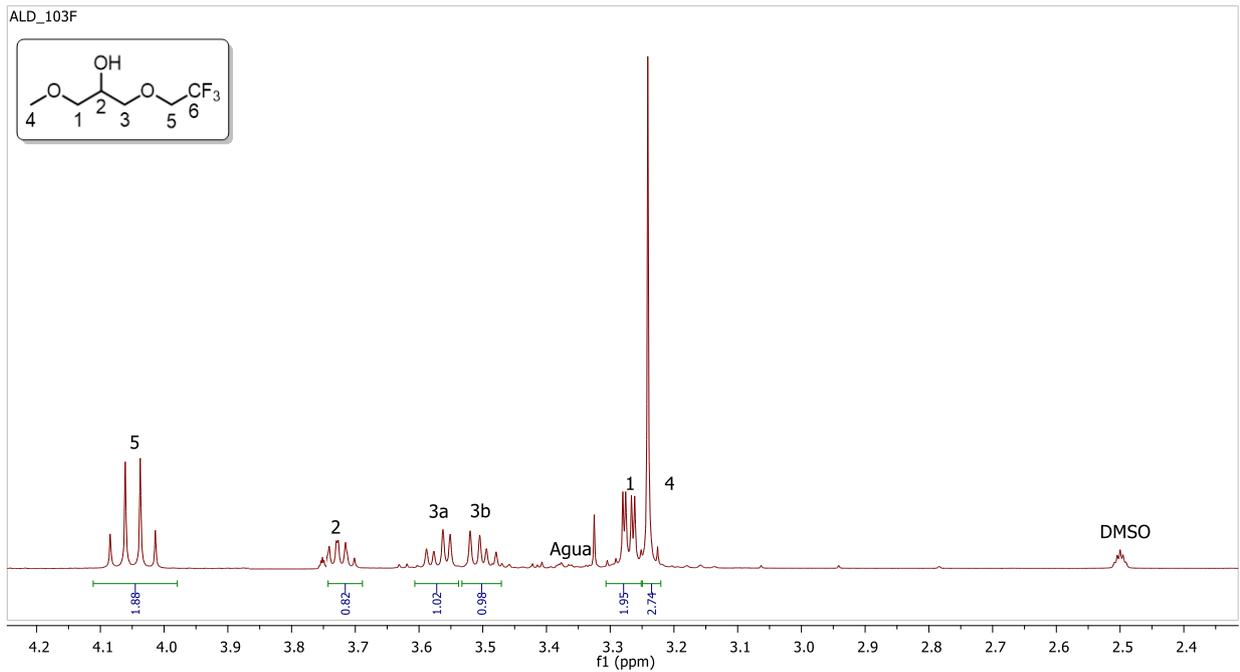
$^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  127,2 (c, CF<sub>3</sub>,  $J$  = 282,5 Hz, C<sub>6</sub>), 73,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 73,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 68,3 (CH, C<sub>2</sub>), 67,6 (c, CH<sub>2</sub>,  $J$  = 32,6 Hz, C<sub>5</sub>), 58,4 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 211,0552,  $m/z$  experimental = 211,0556 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3455 (OH), 2987, 2937, 2896, 1457, 1277 (C–F st), 1157, 959, 827  $cm^{-1}$

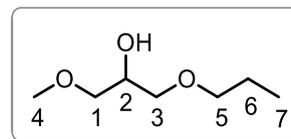
**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 170 (M+H<sup>+</sup>–F<sup>-</sup>), 143, 123, 113, 88, 83, 75, 45 (100%), 31

M = 188,14 g·mol <sup>-1</sup>			20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C	
<b>Densidad</b>	$\rho$ / g·cm <sup>-3</sup>	-	-	1,175	-	-	-	-	-	
<b>Volumen molar</b>	$V_m$ /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	-	-	160,12	-	-	-	-	-	
<b>Velocidad del sonido</b>	$u$ / m·s <sup>-1</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu$ / cSt	-	-	4,242	-	-	-	-	-	
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta$ / cP	-	-	4,984	-	-	-	-	-	
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma$ / mN·m <sup>-1</sup>	-	-	24,81	-	-	-	-	-	
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,3843	1,3827	1,3808	1,3771	1,3735	1,3698	1,3661		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m$ /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	14,80 Å <sup>3</sup>	37,32	-	-	-	-	-		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,234	0,233	0,232	0,230	0,228	0,226	0,224		
<b>Calor específico</b>	$c_p$ / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	-	-	-	-	-	-	-		
<b>Polaridad</b>	Momento $\mu$ / D	n.d.	$E_T^N$	n.d.	$\pi^*$	n.d.	$\alpha$	n.d.	$\beta$	n.d.
<b>Volatilidad</b>	p.eb. / °C / K	168 441	$\Delta H_{vap}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	n.d.	$c$ MPa	n.d.	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	~11,5	$P_{vap}^{25}$ mmHg	3·10 <sup>-1</sup>
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{calc}$	57 °C	$FP_{lit}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \log P^{298}$ Factor hidrofílico	0,416 0,079	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )			Casi inmisible 4,3				
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, tolueno y alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH); parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano); prácticamente inmisible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\log LC_{50}$ (D.m, 48 h)	3,25	$\log LD_{50}$ (rata, oral)		3,84				
	<b>Passino &amp; Smith<sup>a</sup></b>	$\log LC_{50}$ (F.m, 96 h)	3,32	$\log IGC_{50}$ (T.p, 48 h)		n.d.				
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	0,22 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>		0,46 < 0,5				
<b>Coefficientes de ajuste propiedad-T</b>		$n = -0,000368 T + 1,4924$	$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00013 T + 0,2287$		$r^2$ 1,0000				



Disolvente 103F. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 1-Metoxi-3-propoxi-2-propanol (**103**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_7H_{16}O_3$  (56,73% C, 10,88% H, 32,39% O)  
**CAS** 53146-33-1



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,74 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz, OH<sub>2</sub>), 3,68 (sx, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,32 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz, H<sub>5</sub>), 3,24 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 3,21-3,32 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 1,49 (sx, 2H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>6</sub>), 0,85 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H<sub>7</sub>)

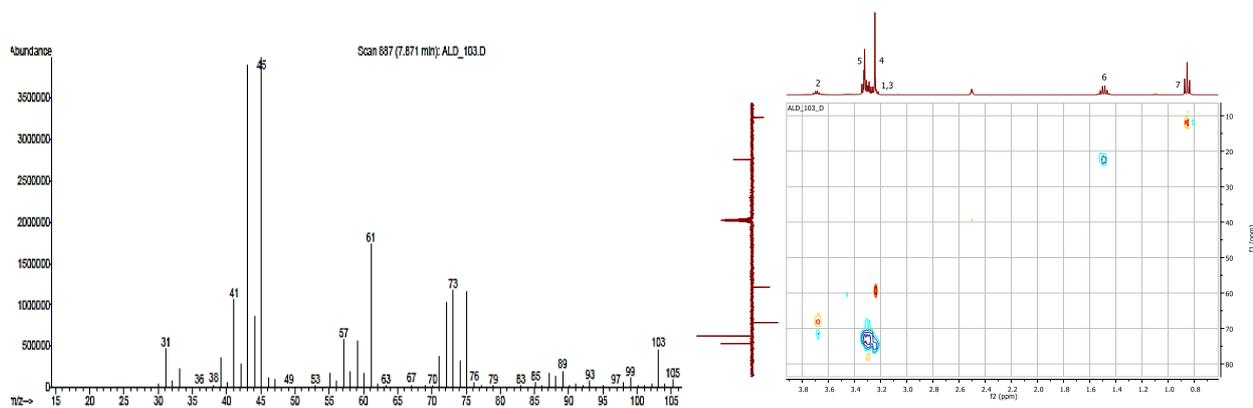
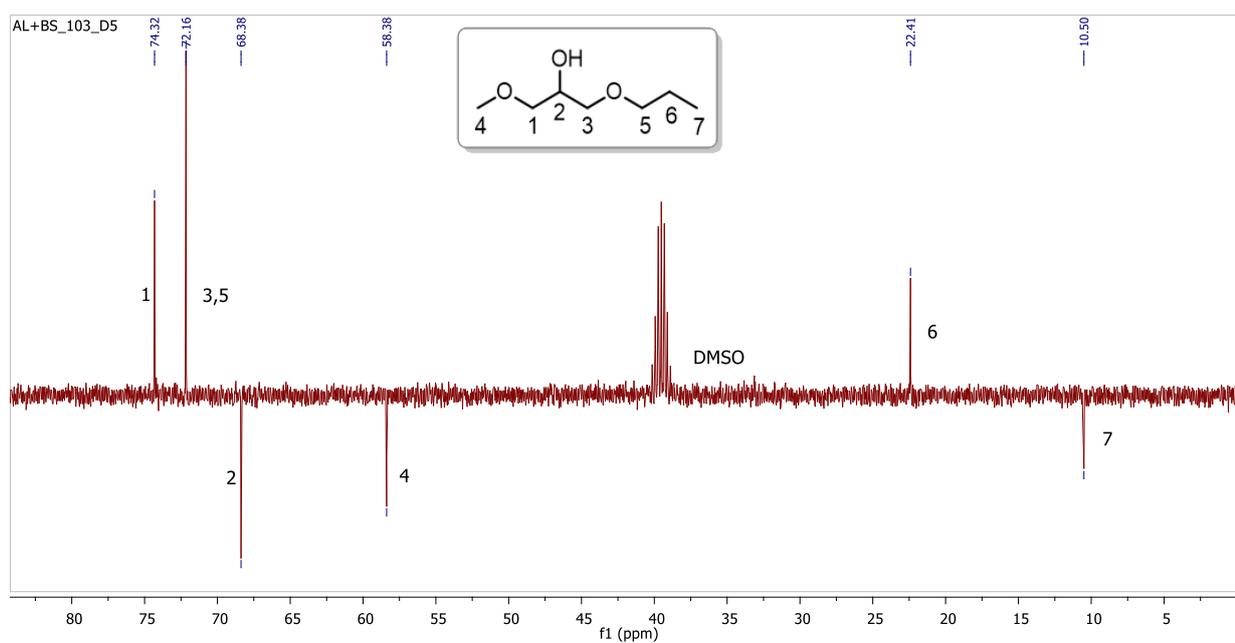
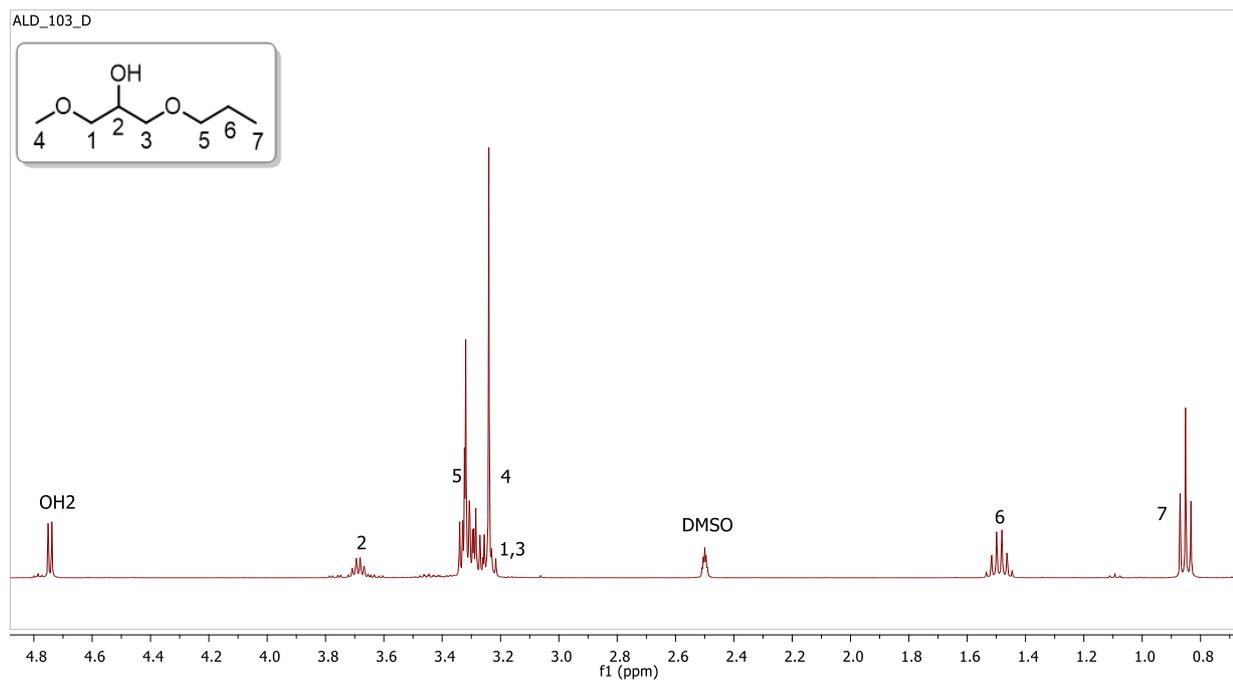
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  74,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 68,4 (CH, C<sub>2</sub>), 58,4 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 22,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 10,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 171,0992,  $m/z$  experimental = 171,0997 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3441 (OH), 2961, 2926, 2873, 1457, 1380, 1327, 1195, 1110, 968  $\text{cm}^{-1}$

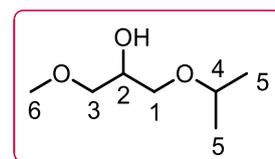
**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 103, 75, 73, 61, 45 (100%), 43, 41, 31

M = 148,20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	<b>0,96469</b>	0,96011	0,95086	0,94149	0,93206	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	<b>153,62</b>	154,36	155,86	157,41	159,00	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	<b>1298,9</b>	1281,3	1246,0	1210,9	1176,4	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>3,989</b>	3,405	2,606	2,079	1,675	1,350		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	<b>3,848</b>	3,269	2,478	1,958	1,561	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>27,92</b>	27,54	26,78	25,95	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4216	<b>1,4198</b>	1,4179	1,4140	1,4101	1,4061	1,4023		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>15,41</b> Å <sup>3</sup>	<b>38,86</b>	38,89	38,94	39,01	39,06	39,13		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,254	<b>0,253</b>	0,252	0,250	0,248	0,246	0,244		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,177	<b>2,189</b>	2,206	2,244	2,278	2,309	2,340		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad <math>\epsilon</math></b>	-	<b>8,017</b>	7,856	7,569	7,267	6,947	-		
	<b>Función de Kirkwood <math>g(\epsilon)</math></b>	0,41	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm <sup>-1</sup> )	596,7	$\lambda_{\text{Nani}}$ (cm <sup>-1</sup> )	307,70	$\alpha_{\text{calc}}$	0,58	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm <sup>-1</sup> )	312,65
	<b>Momento <math>\mu / \text{D}</math></b>	2,51	$E_T^N$	0,53	$\pi^*$	0,69	$\alpha$	0,39	$\beta$	0,66
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb. / °C</b> / <b>K</b>	191 464	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	30,07	<b>c</b> MPa	178,35	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	13,35	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	$2\cdot 10^{-1}$
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$	73 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	0,281 -0,065	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (<math>\text{g}\cdot\text{L}^{-1}</math>)</b>				100 460,3			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con agua, AcOEt, acetona, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF, tolueno y diversos alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH).									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (D.m, 48 h)$	3,05	$\text{Log } LD_{50} (rata, oral)$	3,74					
	<b>Passino &amp; Smith <sup>a</sup></b>	$\text{Log } LC_{50} (F.m, 96 h)$	3,77	$\text{Log } IGC_{50} (T.p, 48 h)$	3,18					
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	<b>0,13 &lt; 0,5</b>	<b>Tox. en el desarrollo</b>	<b>0,69 &gt; 0,5</b>					
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 6,14\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000932 T + 1,2427$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000390 T + 1,5361$	$r^2$ 1,0000					
	$k_T = 6,26\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1536 T + 107,80$	$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0058 T + 37,118$	$r^2$ 0,9993					
	$\alpha = 0,0010 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,504 T + 2343,4$	$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00013 T + 0,2416$	$r^2$ 1,0000					
	$C_{p,m} = 324 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0785 T + 51,33$	$r^2$ 0,9993	$\ln \eta = 21,148/RT - 7,199$	$r^2$ 0,9988					
	$C_{v,m} = 318 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0033 T + 1,195$	$r^2$ 0,9986	$\epsilon = -0,030 T + 17,056$	$r^2$ 0,9996					



Disolvente 103. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1-Isopropoxi-3-metoxi-2-propanol ( <b>103i</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub></b> (56,73% C, 10,88% H, 32,39% O)
<b>CAS</b>	53146-34-2



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,70 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz, OH<sub>2</sub>), 3,64 (sx, 1H, *J* = 5,5 Hz, H<sub>2</sub>), 3,51 (sp, 1H, *J* = 5,9 Hz, H<sub>4</sub>), 3,24 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 3,20-3,35 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 1,06 (d, 6H, *J* = 6,1 Hz, H<sub>5</sub>)

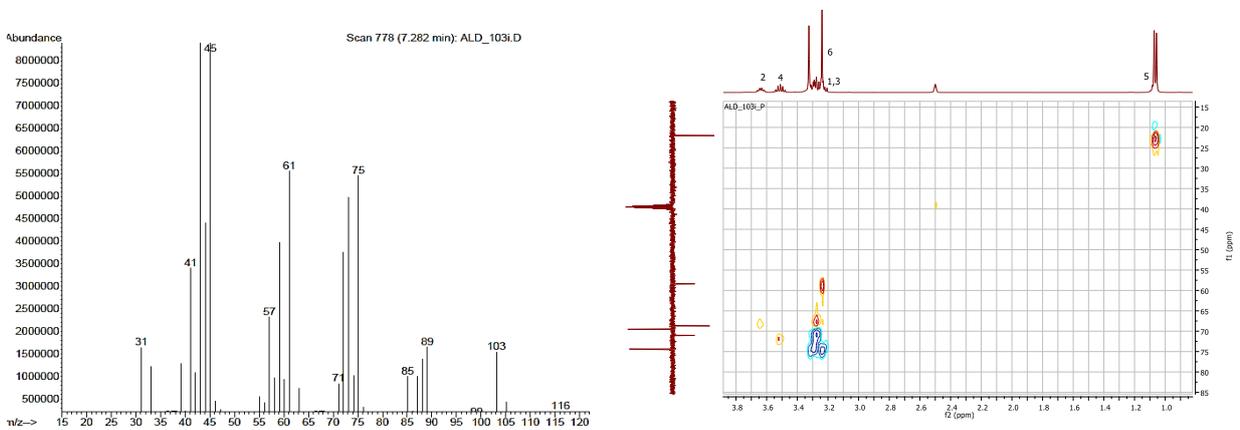
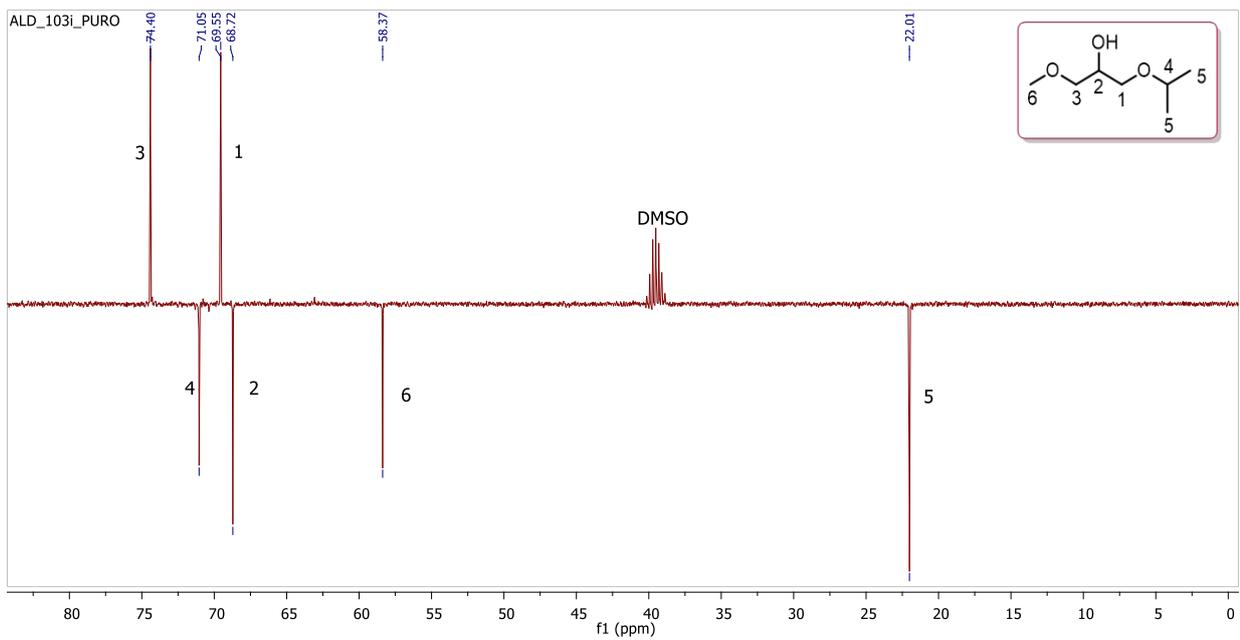
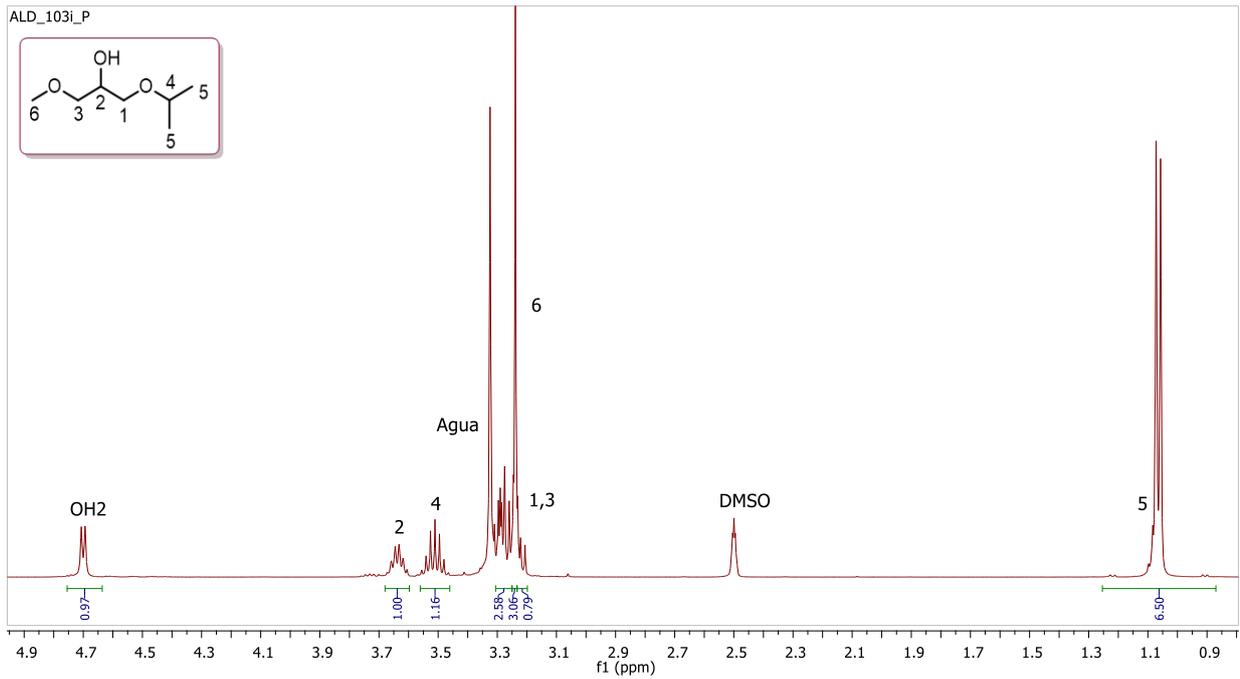
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 74,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 71,0 (CH, C<sub>4</sub>), 69,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 68,7 (CH, C<sub>2</sub>), 58,4 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 22,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 171,0992, *m/z* experimental = 171,0994 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3432 (OH), 2973, 2929, 2876, 1457, 1368, 1336, 1124, 1079 cm<sup>-1</sup>

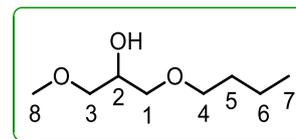
CG-MS (EI): *m/z*: 103, 89, 75, 73, 61, 59, 57, 45 (100%), 43, 41, 31

M = 148,20 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	<b>0,95447</b>	0,94976	0,94026	0,93068	0,92103	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	<b>155,27</b>	156,04	157,62	159,24	160,91	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	<b>1275,3</b>	1257,4	1221,6	1186,2	1151,2	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>3,554</b>	3,056	2,408	1,886	1,527	1,268		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	<b>3,392</b>	2,903	2,264	1,755	1,407	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>26,70</b>	26,30	25,52	24,76	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4179	<b>1,4162</b>	1,4141	1,4101	1,4061	1,4020	1,3979		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>15,45 Å<sup>3</sup></b>	<b>38,98</b>	39,00	39,06	39,12	39,18	39,24		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,252	<b>0,251</b>	0,250	0,248	0,246	0,243	0,241		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	1,715	<b>1,731</b>	1,752	1,804	1,895	2,168	2,514		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad <math>\epsilon</math></b>	-	<b>7,901</b>	-	-	-	-	-		
	<b>Función de Kirkwood <math>g(\epsilon)</math></b>	0,41	$\lambda_{\text{Bet}}^{\text{cm}^{-1}}$	616,1	$\lambda_{\text{NAni}}^{\text{cm}^{-1}}$	308,30	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,46	$\lambda_{\text{NPhOH}}^{\text{cm}^{-1}}$	312,15
	<b>Momento <math>\mu / \text{D}</math></b>	2,51	$E_T^N$	0,48	$\pi^*$	0,72	$\alpha$	0,48	$\beta$	0,63
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb. / °C</b>	184	$\Delta H_{\text{vap}}$	24,00	<b>c</b>	137,30	$\delta_H$	11,72	$P_{\text{vap}}^{25}$	$7\cdot 10^{-1}$
	<b>/ K</b>	457	<b>kJ·mol<sup>-1</sup></b>		<b>MPa</b>		<b>MPa<sup>1/2</sup></b>		<b>mmHg</b>	
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$	80 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$	0,135	<b>Miscibilidad con agua (%)</b>	<b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>				100		
	<b>Factor hidrofílico</b>	-0,065						232,7		
<b>Solubilidad</b>	Miscible con agua, AcOEt, acetona, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF, tolueno y diversos alcoholes (MeOH, EtOH, <sup>i</sup> PrOH, BuOH).									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{D.m.}, 48 \text{ h})$	3,28[3,68]	$\text{Log } LD_{50} (\text{rata}, \text{oral})$		3,99				
	<b>Passino &amp; Smith <sup>a</sup></b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{F.m.}, 96 \text{ h})$	3,60	$\text{Log } IGC_{50} (\text{T.p.}, 48 \text{ h})$		3,37				
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>	<b>0,62 &gt; 0,5</b>	<b>Tox. en el desarrollo</b>		<b>0,79 &gt; 0,5</b>				
<b>Coefficientes y ajustes</b>	$k_S = 6,44\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000955 T + 1,2394$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000406 T + 1,5372$		$r^2$ 1,0000				
	$k_T = 6,60\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1610 T + 107,24$	$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0058 T + 37,256$		$r^2$ 0,9986				
	$\alpha = 0,0010 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,548 T + 2332,9$	$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00014 T + 0,2422$		$r^2$ 0,9999				
	$C_{p,m} = 257 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0775 T + 49,80$	$r^2$ 0,9999	$\ln \eta = 20,672/RT - 7,126$		$r^2$ 0,9996				
	$C_{v,m} = 250 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0048 T + 0,312$	$r^2$ 0,9904	$\epsilon$		n.d.				



Disolvente 103i. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1-Butoxi-3-metoxi-2-propanol ( <b>104</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub></b> (59,23% C, 11,18% H, 29,59% O)
<b>CAS</b>	13021-51-7



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,76 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, OH<sub>2</sub>), 3,68 (sx, 1H, *J* = 5,2 Hz, H<sub>2</sub>), 3,36 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz, H<sub>4</sub>), 3,20-3,32 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 3,24 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1,46 (q, 2H, *J* = 6,8 Hz, H<sub>5</sub>), 1,31 (sx, 2H, *J* = 7,2 Hz, H<sub>6</sub>), 0,87 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, H<sub>7</sub>)

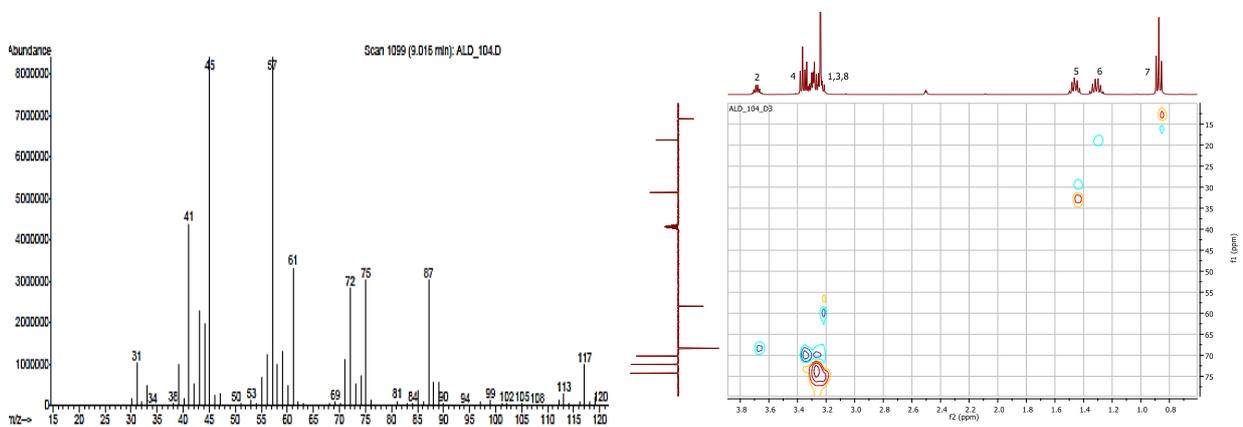
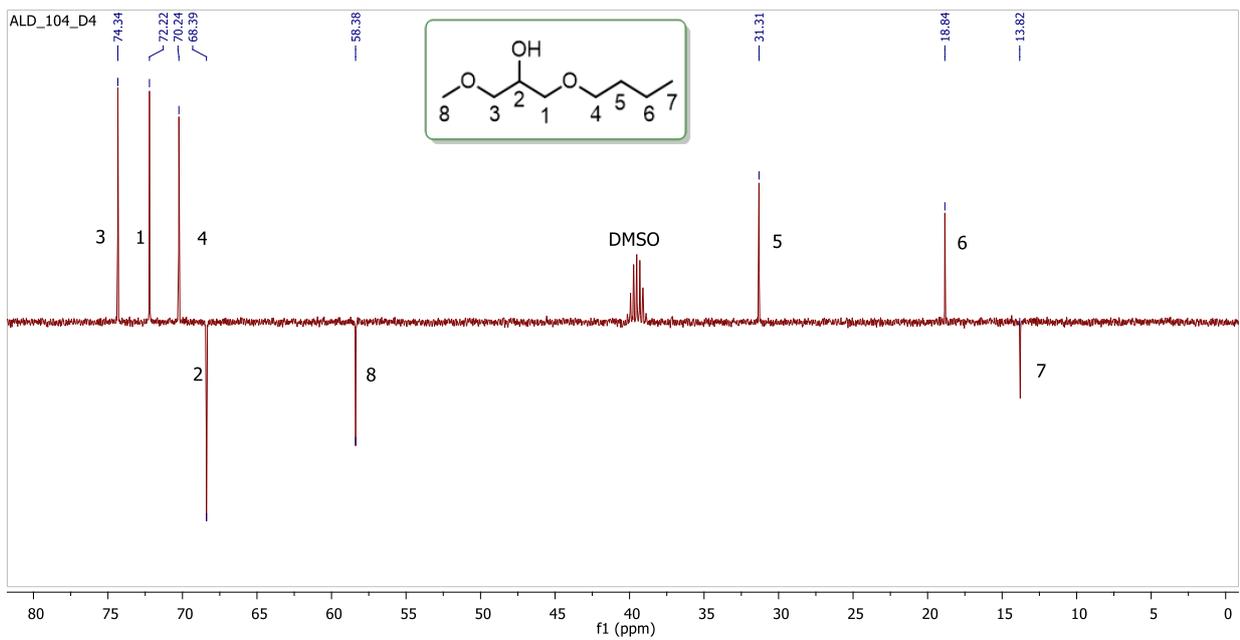
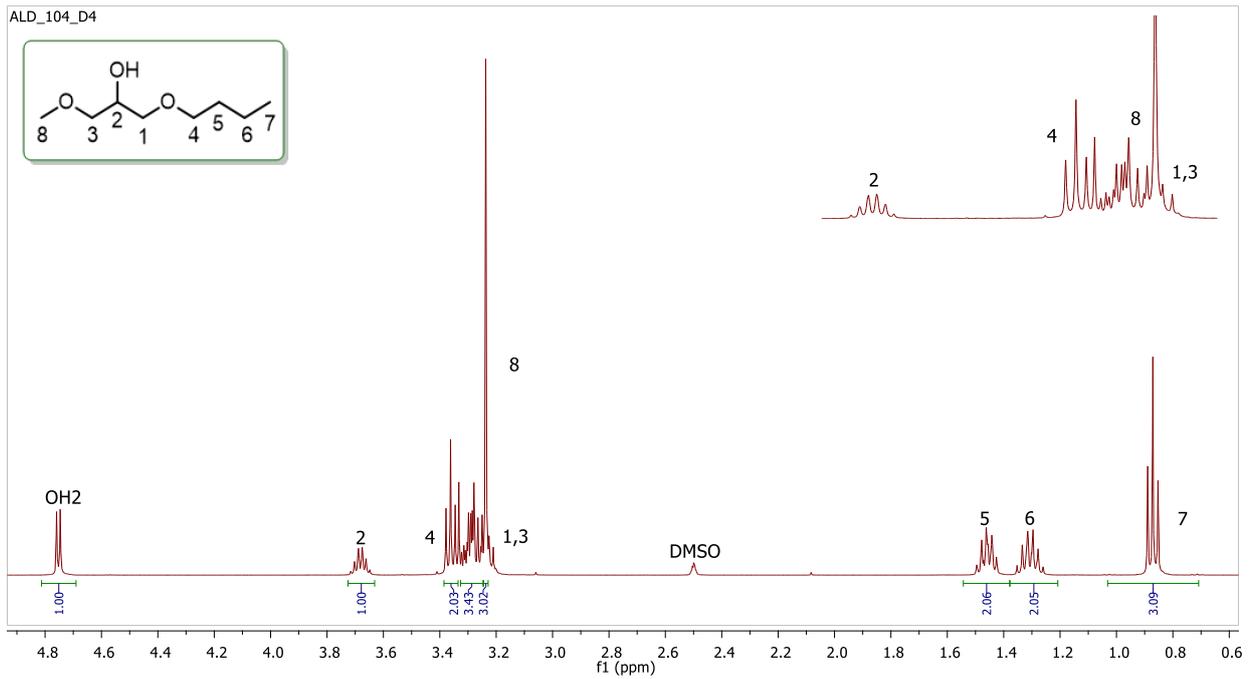
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 74,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 70,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 68,4 (CH, C<sub>2</sub>), 58,4 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 18,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 13,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 185,1148, *m/z* experimental = 185,1151 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3450 (OH), 2958, 2931, 2870, 1460, 1377, 1330, 1195, 1115 cm<sup>-1</sup>

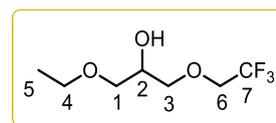
CG-MS (EI): *m/z*: 117, 87, 75, 72, 61, 57 (100%), 45, 41, 31

M = 162,23 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	-	<b>0,93802</b>	0,93359	0,92465	0,91564	0,90655	-		
<b>Volumen molar</b>	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	-	<b>172,95</b>	173,77	175,45	177,18	178,95	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	u / m·s <sup>-1</sup>	-	<b>1298,2</b>	1280,8	1245,9	1211,2	1176,9	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	v / cSt	-	<b>4,369</b>	3,663	2,850	2,225	1,777	1,435		
<b>Viscosidad dinámica</b>	η / cP	-	<b>4,098</b>	3,420	2,635	2,037	1,611	-		
<b>Tensión superficial</b>	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>27,62</b>	27,27	26,52	25,71	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	n <sub>D</sub>	1,4240	<b>1,4221</b>	1,4200	1,4163	1,4123	1,4086	1,4048		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>17,43 Å<sup>3</sup></b>	<b>43,96</b>	43,99	44,06	44,11	44,20	44,28		
<b>Función dieléctrica</b>	f(n)	0,255	<b>0,254</b>	0,253	0,251	0,249	0,247	0,245		
<b>Calor específico</b>	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup>	2,131	<b>2,152</b>	2,176	2,223	2,266	2,307	2,345		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> ε	-	<b>6,374</b>	6,250	5,998	5,737	5,463	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,39	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	617,25	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	307,50	α <sub>calc.</sub>	0,48	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	312,75
	<b>Momento</b> μ / D	2,30	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,48	π*	0,68	α	0,38	β	0,67
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	213 486	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	56,93	c MPa	314,62	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	17,74	P <sub>vap</sub> <sup>25</sup> mmHg	4·10 <sup>-2</sup>
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	FP <sub>calc</sub>	94 °C	FP <sub>lit</sub>	n.d.	T <sub>10%</sub>	n.d.	T <sub>50%</sub>	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	0,738 -0,119	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )				~100 84,5			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, tolueno, diversos alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH) y prácticamente con agua y n-pentano.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)	3,22[3,38]	Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)	3,67					
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)	2,87	Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)	2,77					
	<b>“Harmless”</b>	Mutagenicidad	-0,13<0,5	Tox. en el desarrollo	0,67 > 0,5					
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	k <sub>S</sub> = 6,33·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000899 T + 1,2061	r <sup>2</sup> 1,0000	n = -0,000384 T + 1,5365	r <sup>2</sup> 0,9998					
	k <sub>T</sub> = 6,45·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,1714 T + 121,80	r <sup>2</sup> 0,9998	R <sub>m</sub> = 0,0069 T + 41,888	r <sup>2</sup> 0,9912					
	α = 0,0010 K <sup>-1</sup>	u = -3,468 T + 2332,2	r <sup>2</sup> 1,0000	f(n) = -0,00013 T + 0,2416	r <sup>2</sup> 0,9999					
	C <sub>P,m</sub> = 349 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0762 T + 50,36	r <sup>2</sup> 0,9991	ln η = 21,750/RT - 7,381	r <sup>2</sup> 0,9988					
	C <sub>V,m</sub> = 343 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0043 T + 0,866	r <sup>2</sup> 0,9985	ε = -0,026 T + 14,125	r <sup>2</sup> 0,9996					



Disolvente 104. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1-Etoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol ( <b>203F</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub></b> (41,6% C, 6,5% H, 28,2% F, 23,7% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



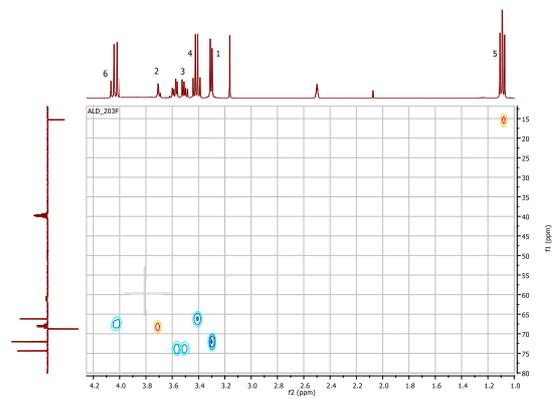
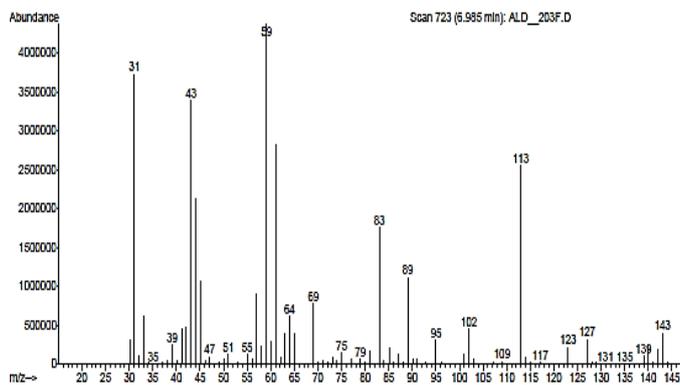
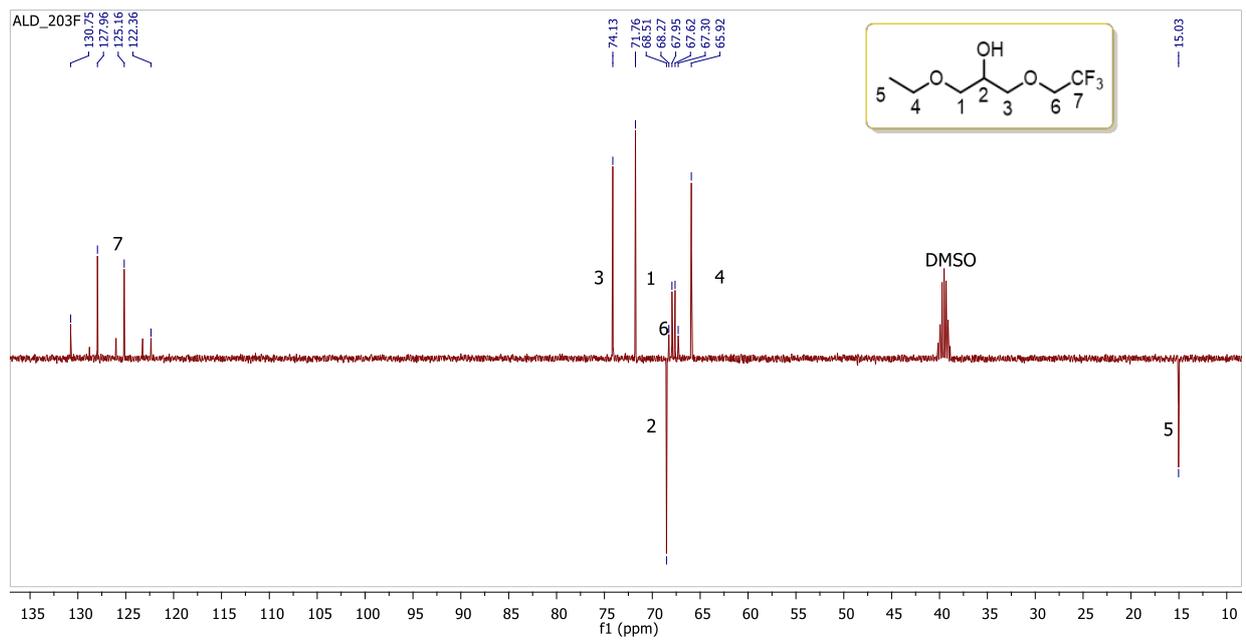
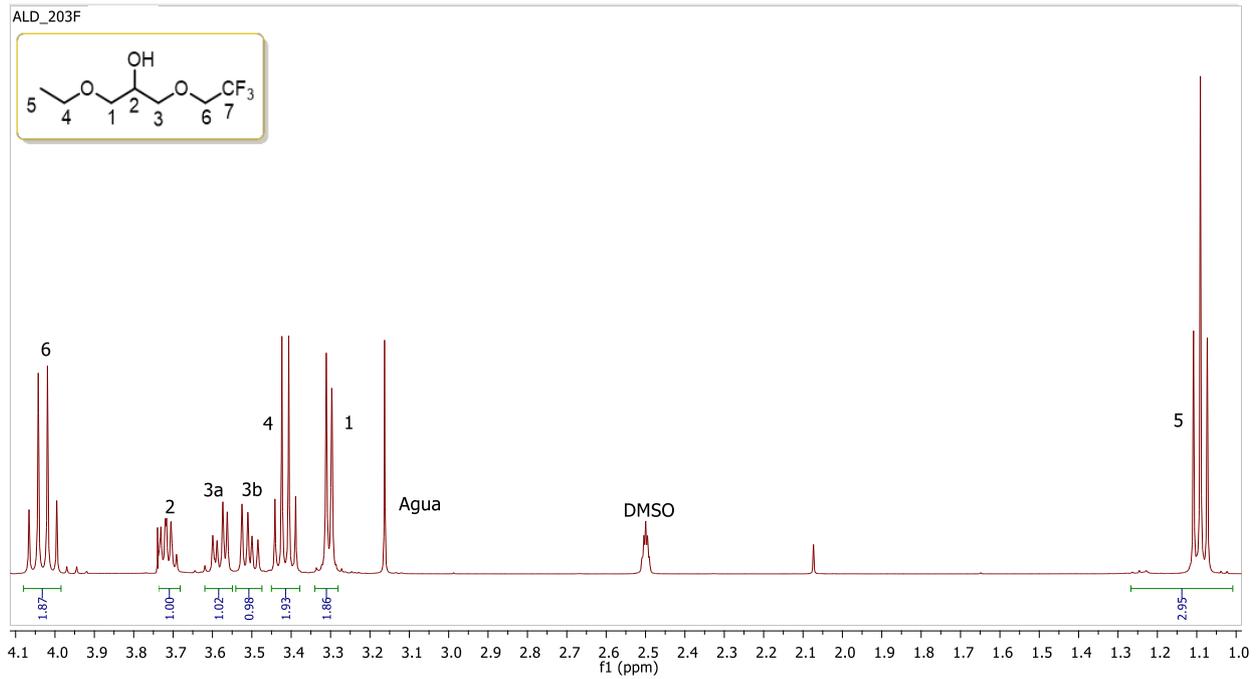
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 6,95 (s, 1H, OH<sub>2</sub>), 4,03 (c, 2H,  $J_{H-F}$  = 9,4 Hz, H<sub>6</sub>), 3,73 (q, 1H,  $J$  = 5,6 Hz, H<sub>2</sub>), 3,58 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 10,2 Hz,  $J$  = 4,4 Hz, H<sub>3a</sub>), 3,50 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 10,2 Hz,  $J$  = 6,0 Hz, H<sub>3b</sub>), 3,41 (c, 2H,  $J$  = 7,0 Hz, H<sub>4</sub>), 3,30 (d, 2H,  $J$  = 5,6 Hz, H<sub>1</sub>), 1,09 (t, 3H,  $J$  = 7,0 Hz, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 126,5 (c, CF<sub>3</sub>,  $J$  = 281,4 Hz, C<sub>7</sub>), 74,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 71,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 68,5 (CH, C<sub>2</sub>), 67,8 (c, CH<sub>2</sub>,  $J$  = 32,7 Hz, C<sub>6</sub>), 65,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 15,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{max}$  3402 (OH), 2982, 2943, 2876, 1454, 1274 (C–F st), 1174, 1159, 824 cm<sup>-1</sup>

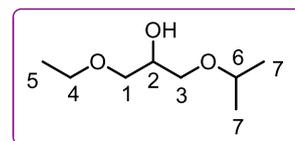
CG-MS (EI):  $m/z$ : 143, 113, 89, 83, 61, 59 (100%), 44, 43, 31

M = 202,17 g·mol <sup>-1</sup>			20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C	
<b>Densidad</b>	$\rho$ / g·cm <sup>-3</sup>		-	<b>1,140</b>	-	-	-	-	-	
<b>Volumen molar</b>	$V_m$ /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>		-	<b>177,34</b>	-	-	-	-	-	
<b>Velocidad del sonido</b>	$u$ / m·s <sup>-1</sup>		-	-	-	-	-	-	-	
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu$ / cSt		-	<b>4,853</b>	-	-	-	-	-	
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta$ / cP		-	<b>5,532</b>	-	-	-	-	-	
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma$ / mN·m <sup>-1</sup>		-	<b>21,55</b>	-	-	-	-	-	
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$		1,3872	<b>1,3856</b>	1,3837	1,3800	1,3764	1,3728	1,3693	
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m$ /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>		<b>16,50</b> Å <sup>3</sup>	<b>41,61</b>	-	-	-	-	-	
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$		0,236	<b>0,235</b>	0,234	0,232	0,230	0,228	0,226	
<b>Calor específico</b>	$c_p$ / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>		-	-	-	-	-	-	-	
<b>Polaridad</b>	Momento $\mu$ / D	n.d.	$E_T^N$	n.d.	$\pi^*$	n.d.	$\alpha$	n.d.	$\beta$	n.d.
<b>Volatilidad</b>	p.eb. / °C / K	176 449	$\Delta H_{vap}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	n.d.	$c$ MPa	n.d.	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	~14	$P_{vap}^{25}$ mmHg	$5 \cdot 10^{-2}$
<b>Seguridad</b>	“Combustible”		$FP_{calc}$	74 °C	$FP_{lit}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \log P^{298}$ Factor hidrofílico		0,765 0,022		<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>			Inmiscible 1,2		
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, tolueno y alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH); parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano); prácticamente inmiscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>		$\log LC_{50}$ (D.m, 48 h)		2,78	$\log LD_{50}$ (rata, oral)		3,48		
	<b>Passino &amp; Smith<sup>a</sup></b>		$\log LC_{50}$ (F.m, 96 h)		3,29	$\log IGC_{50}$ (T.p, 48 h)		2,14		
	<b>“Harmless”</b>		<b>Mutagenicidad</b>		<b>0,43 &lt; 0,5</b>	<b>Tox. en el desarrollo</b>		<b>0,37 &lt; 0,5</b>		
<b>Coefficientes de ajuste propiedad-T</b>			$n = -0,000362 T + 1,4933$		$r^2$ 0,9999	$f(n) = -0,00013 T + 0,2288$		$r^2$ 1,0000		



Disolvente 203F. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1-Etoxi-3-isopropoxi-2-propanol ( <b>203i</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub></b> (59,23% C, 11,18% H, 29,59% O)
<b>CAS</b>	13021-50-6



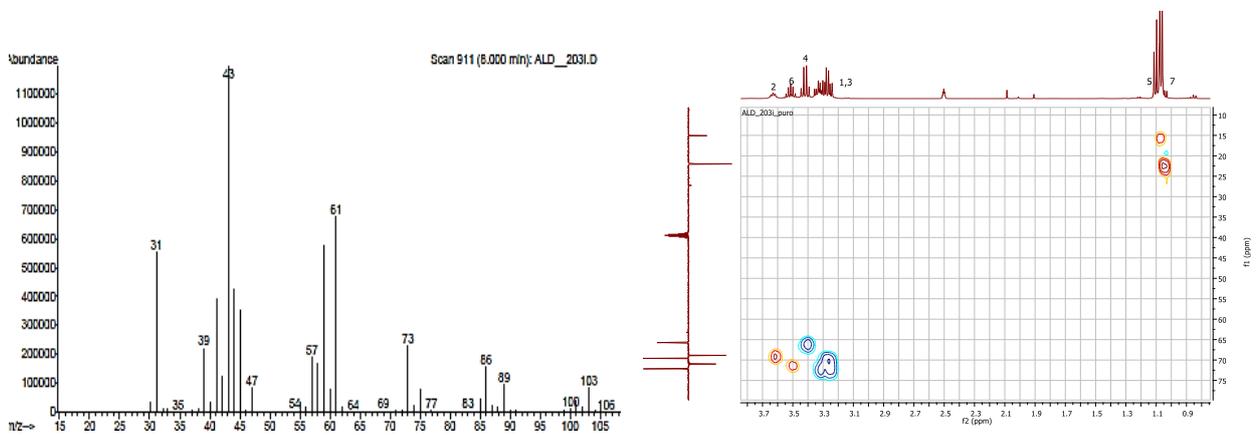
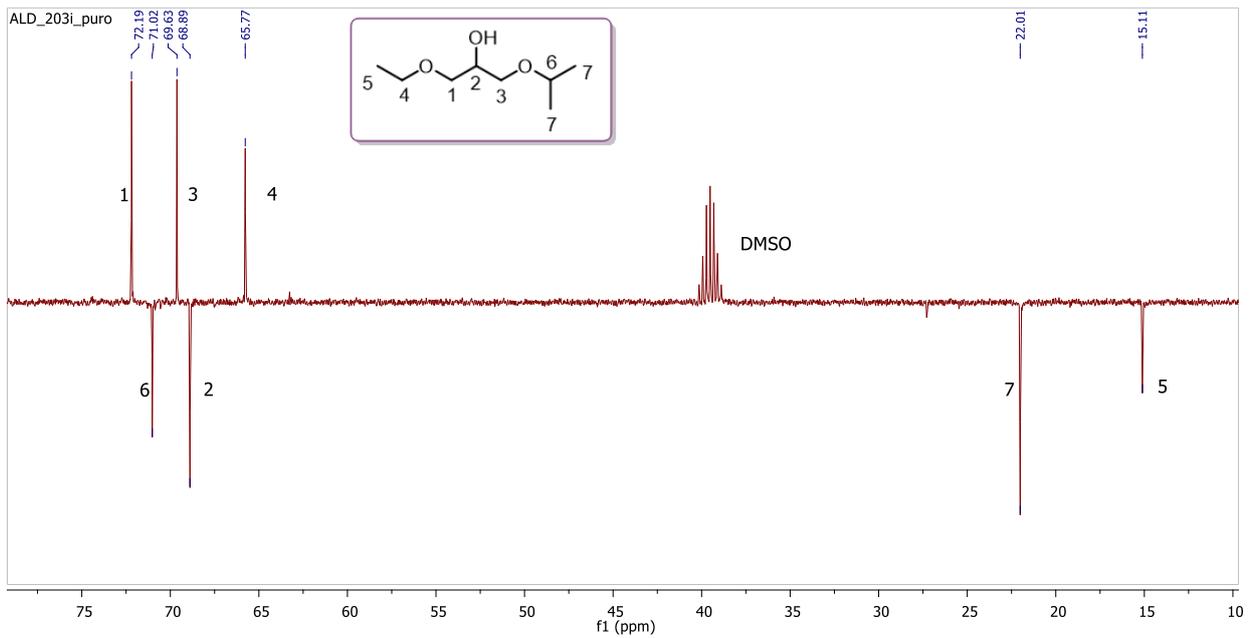
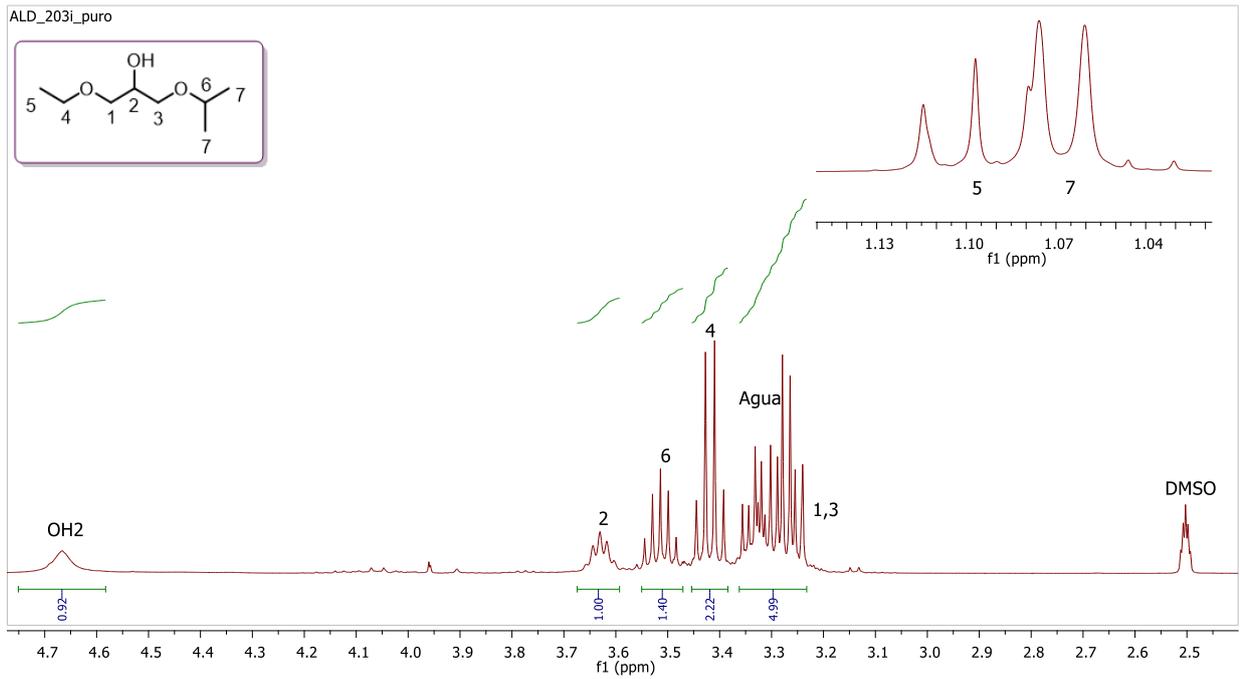
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,67 (s<sub>a</sub>, 1H, OH<sub>2</sub>), 3,59-3,67 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3,51 (sp, 1H, *J* = 6,1 Hz, H<sub>6</sub>), 3,42 (c, 2H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>4</sub>), 3,23-3,36 (m, 4H, H<sub>1,3</sub>), 1,10 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>5</sub>), 1,07 (d, 6H, *J* = 6,1 Hz, H<sub>7</sub>)  
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 71,0 (CH, C<sub>6</sub>), 69,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 68,9 (CH, C<sub>2</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 22,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 15,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 185,1148, *m/z* experimental = 185,1136 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3450 (OH), 2973, 2931, 2873, 1471, 1383, 1280, 1177, 1112 cm<sup>-1</sup>

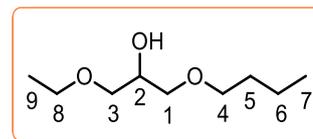
CG-MS (EI): *m/z*: 103, 86, 73, 61, 59, 43 (100%), 41, 31

M = 162,23 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	<b>0,93183</b>	0,92690	0,91736	0,90813	0,89846	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	<b>174,10</b>	175,02	176,84	178,64	180,56	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	<b>1254,8</b>	1237,3	1202,5	1168,0	1134,1	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>4,044</b>	3,462	2,658	2,074	1,669	1,367		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	<b>3,768</b>	3,209	2,438	1,884	1,499	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>25,15</b>	-	-	-	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4186	<b>1,4170</b>	1,4148	1,4109	1,4069	1,4030	1,3990		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>17,36</b> Å <sup>3</sup>	<b>43,79</b>	43,81	43,90	43,97	44,07	44,16		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,252	<b>0,251</b>	0,250	0,248	0,246	0,243	0,241		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	1,649	<b>1,669</b>	1,691	1,743	1,801	1,860	2,007		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	-	<b>7,368</b>	-	-	-	-	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,40	$\lambda_{\text{Bet}}^{\text{cm}^{-1}}$	626,6	$\lambda_{\text{NAni}}^{\text{cm}^{-1}}$	307,40	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,45	$\lambda_{\text{NPhOH}}^{\text{cm}^{-1}}$	312,30
	<b>Momento</b> μ / D	2,54	$E_T^N$	0,46	$\pi^*$	0,68	$\alpha$	0,49	$\beta$	0,66
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	187 460	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	26,18	<b>c</b> MPa	136,16	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	11,67	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	1·10 <sup>-1</sup>
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$	87 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	0,484 -0,119	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>				100 278,9			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF, tolueno, alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH) y agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} \text{ (D.m, 48 h)}$		2,93	$\text{Log } LD_{50} \text{ (rata, oral)}$		3,70			
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50} \text{ (F.m, 96 h)}$		3,01	$\text{Log } IGC_{50} \text{ (T.p, 48 h)}$		3,12			
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>		0,24 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>		0,57 > 0,5			
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 6,82\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000950 T + 1,2148$		$r^2$ 0,9999	$n = -0,000398 T + 1,5355$		$r^2$ 0,9999			
	$k_T = 7,00\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1839 T + 119,25$		$r^2$ 0,9999	$R_m = 0,0081 T + 41,374$		$r^2$ 0,9953			
	$\alpha = 0,0011 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,451 T + 2283,4$		$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00014 T + 0,2416$		$r^2$ 0,9999			
	$C_{P,m} = 271 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0049 T + 0,208$		$r^2$ 0,9963	$\ln \eta = 21,703/RT - 7,438$		$r^2$ 0,9995			
	$C_{V,m} = 264 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma$		n.d.	$\epsilon$		n.d.			



Disolvente 203i. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 1-Butoxi-3-etoxi-2-propanol (**204**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular**  $C_9H_{20}O_3$  (61,33% C, 11,44% H, 27,23% O)  
**CAS** ¡Nuevo!



$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,70 (s, 1H, OH<sub>2</sub>), 3,67 (q, 1H,  $J = 5,5$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,42 (c, 2H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>8</sub>), 3,37 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,23-3,35 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 1,46 (q, 2H,  $J = 6,3$  Hz, H<sub>5</sub>), 1,31 (sx, 2H,  $J = 7,6$  Hz, H<sub>6</sub>), 1,10 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>9</sub>), 0,87 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H<sub>7</sub>)

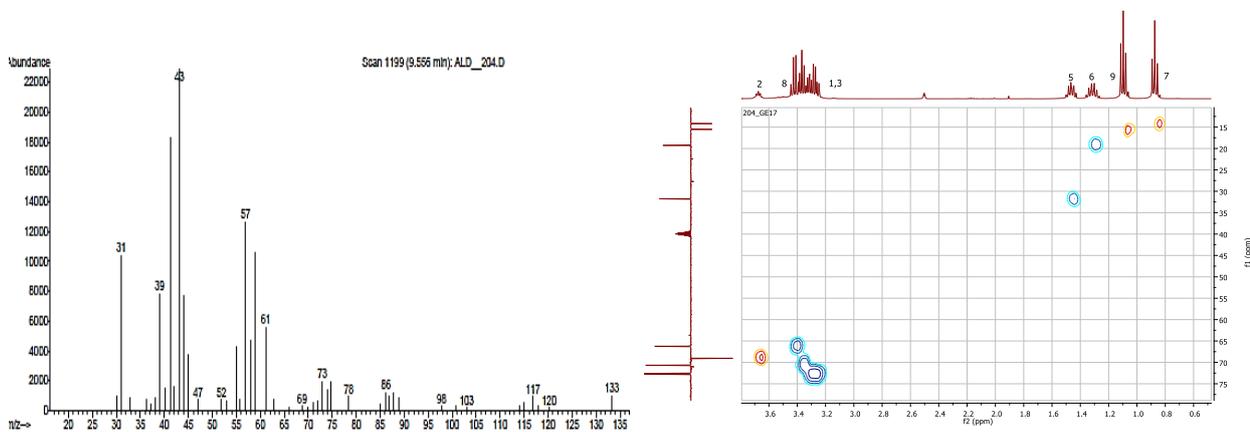
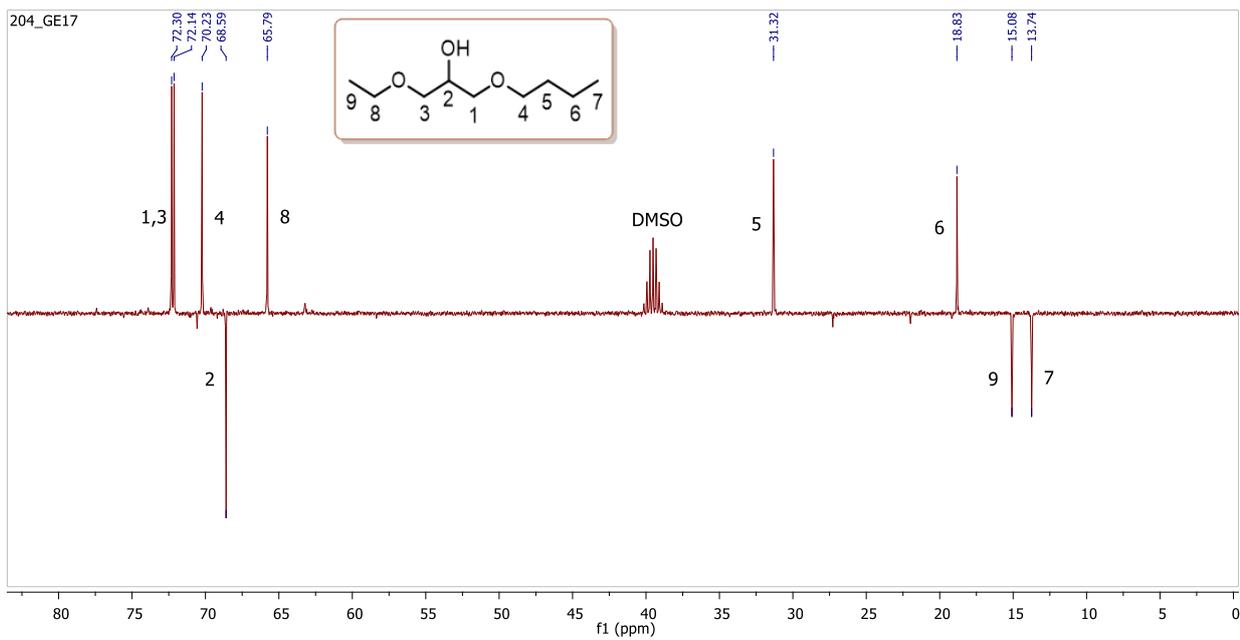
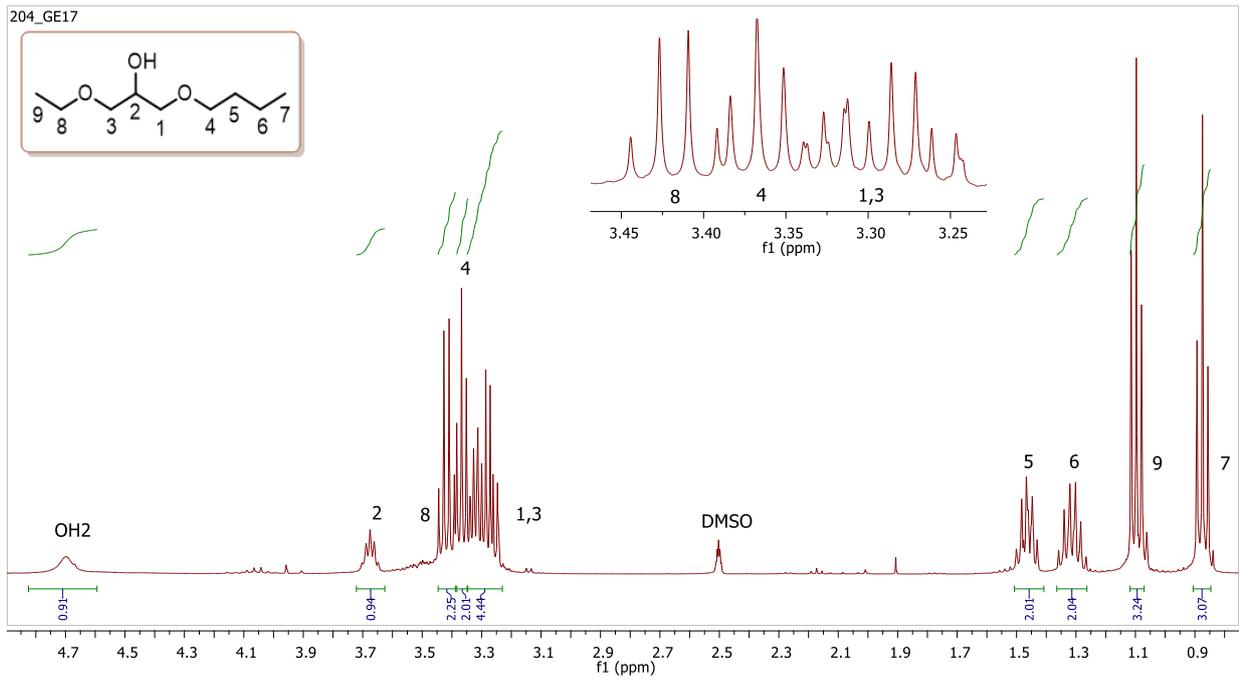
$^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 72,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 70,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 68,6 (CH, C<sub>2</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 18,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 15,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 13,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 199,1305,  $m/z$  experimental = 199,1341 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3438 (OH), 2961, 2934, 2867, 1460, 1380, 1115  $cm^{-1}$

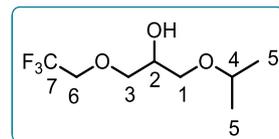
**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 133, 73, 61, 57, 43 (100%), 41, 39, 31

M = 176,25 $g \cdot mol^{-1}$		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
Densidad	$\rho / g \cdot cm^{-3}$	-	<b>0,92292</b>	-	-	-	-	-		
Volumen molar	$V_m / cm^3 \cdot mol^{-1}$	-	<b>190,97</b>	191,84	193,63	195,50	197,40	-		
Velocidad del sonido	$u / m \cdot s^{-1}$	-	<b>1292,0</b>	-	-	-	-	-		
Viscosidad cinemát.	$\nu / cSt$	-	<b>5,283</b>	4,398	3,295	2,497	1,959	1,527		
Viscosidad dinámica	$\eta / cP$	-	<b>4,876</b>	-	-	-	-	-		
Tensión superficial	$\gamma / mN \cdot m^{-1}$	-	<b>26,74</b>	-	-	-	-	-		
Índice de refracción	$n_D$	1,4246	<b>1,4228</b>	1,4208	1,4169	1,4131	1,4094	1,4058		
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / cm^3 \cdot mol^{-1}$	<b>19,27</b> Å <sup>3</sup>	<b>48,61</b>	48,63	48,68	48,76	48,85	48,93		
Función dieléctrica	$f(n)$	0,255	<b>0,255</b>	0,253	0,251	0,249	0,247	0,246		
Calor específico	$c_p / J \cdot g^{-1} K^{-1}$	1,382	<b>1,435</b>	1,481	1,562	1,637	1,711	1,796		
Polaridad	Permitividad $\epsilon$	-	<b>6,280</b>	-	-	-	-	-		
	Función de Kirkwood $g(\epsilon)$	0,39	$\lambda_{Bet}$ (cm <sup>-1</sup> )	629,4	$\lambda_{NAni}$ (cm <sup>-1</sup> )	307,00	$\alpha_{calc.}$	0,44	$\lambda_{NPhOH}$ (cm <sup>-1</sup> )	312,50
	Momento $\mu / D$	2,39	$E_T^N$	0,45	$\pi^*$	0,66	$\alpha$	0,32	$\beta$	0,68
Volatilidad	p.eb. / °C / K	220 493	$\Delta H_{vap}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	44,01	$c$ MPa	217,47	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	14,75	$P_{vap}^{25}$ mmHg	$3 \cdot 10^{-2}$
Seguridad	“No inflamable”	$FP_{calc}$	96 °C	$FP_{lit}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
Hidrofobia	$\Delta \log P^{298}$ Factor hidrofílico	1,086 -0,164	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua ( $g \cdot L^{-1}$ )				~20 34,9			
Solubilidad	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF, tolueno y varios alcoholes; prácticamente inmisible con agua.									
Toxicidad	Clasificación	$\log LC_{50}$ (D.m, 48 h)	2,85	$\log LD_{50}$ (rata, oral)		3,57				
	Passino & Smith <sup>a</sup>	$\log LC_{50}$ (F.m, 96 h)	2,54	$\log IGC_{50}$ (T.p, 48 h)		2,73				
	“Harmless”	Mutagenicidad	0,02 < 0,5	Tox. en el desarrollo		0,50				
Coeficientes y ajustes Parámetros-Temperatura	$k_S = 6,49 \cdot 10^{-10} ms^2 kg^{-1}$	$V_m = 0,1838 T + 136,12$		$r^2$ 0,9998	$n = -0,000378 T + 1,5354$		$r^2$ 0,9997			
	$k_T = 6,65 \cdot 10^{-10} ms^2 kg^{-1}$	$\gamma$		n.d.	$R_m = 0,0068 T + 46,579$		$r^2$ 0,9852			
	$\alpha = 0,0010 K^{-1}$	$c_p = 0,0081 T - 0,976$		$r^2$ 0,9981	$f(n) = -0,00013 T + 0,2411$		$r^2$ 0,9998			
	$C_{p,m} = 253 J mol^{-1} K^{-1}$	$\epsilon$		n.d.	$\eta$		n.d.			



Disolvente 204. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1-Isopropoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol ( <b>3F03i</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub></b> (44,4% C, 7,0% H, 26,4% F, 22,2% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  4,71 (s<sub>a</sub>, 1H, OH<sub>2</sub>), 4,05 (c, 2H,  $J_{H-F}$  = 9,4 Hz, H<sub>6</sub>), 3,68 (q, 1H,  $J$  = 5,7 Hz, H<sub>2</sub>), 3,60 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 10,2 Hz,  $J$  = 4,2 Hz, H<sub>3a</sub>), 3,48-3,55 (m, 2H, H<sub>3b</sub>, H<sub>4</sub>), 3,30 (d, 2H,  $J$  = 5,6 Hz, H<sub>1</sub>), 1,07 (d, 6H,  $J$  = 6,1 Hz, H<sub>5</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  124,5 (c, CF<sub>3</sub>,  $J$  = 279,8 Hz, C<sub>7</sub>), 74,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 71,2 (CH, C<sub>4</sub>), 69,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 68,8 (CH, C<sub>2</sub>), 67,7 (c, CH<sub>2</sub>,  $J$  = 32,6 Hz, C<sub>6</sub>), 21,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

**<sup>19</sup>F RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  -72,8 (t, CF<sub>3</sub>,  $J$  = 9,3 Hz, C<sub>7</sub>)

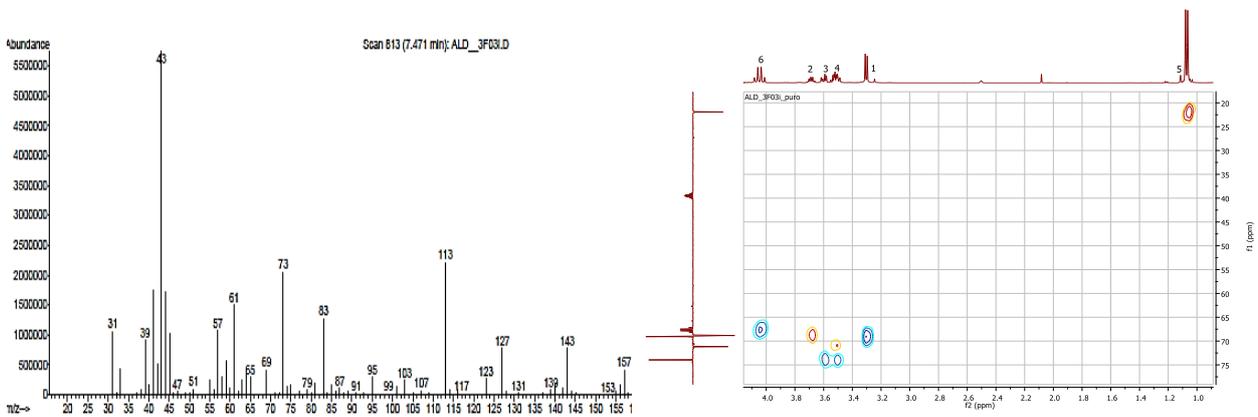
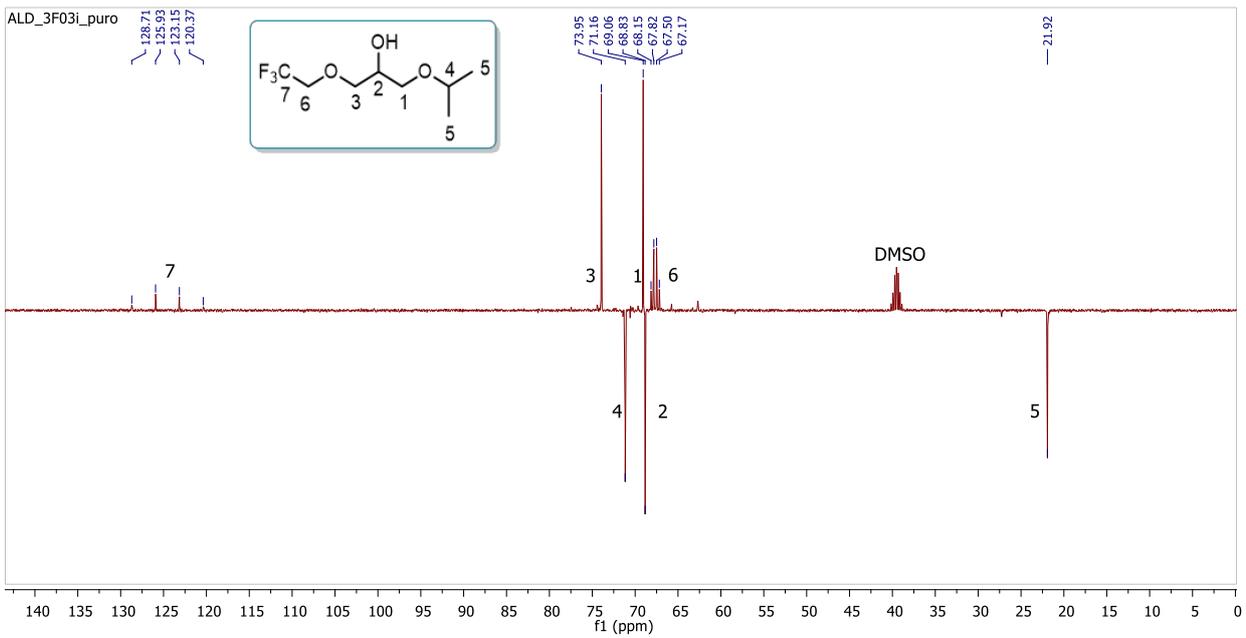
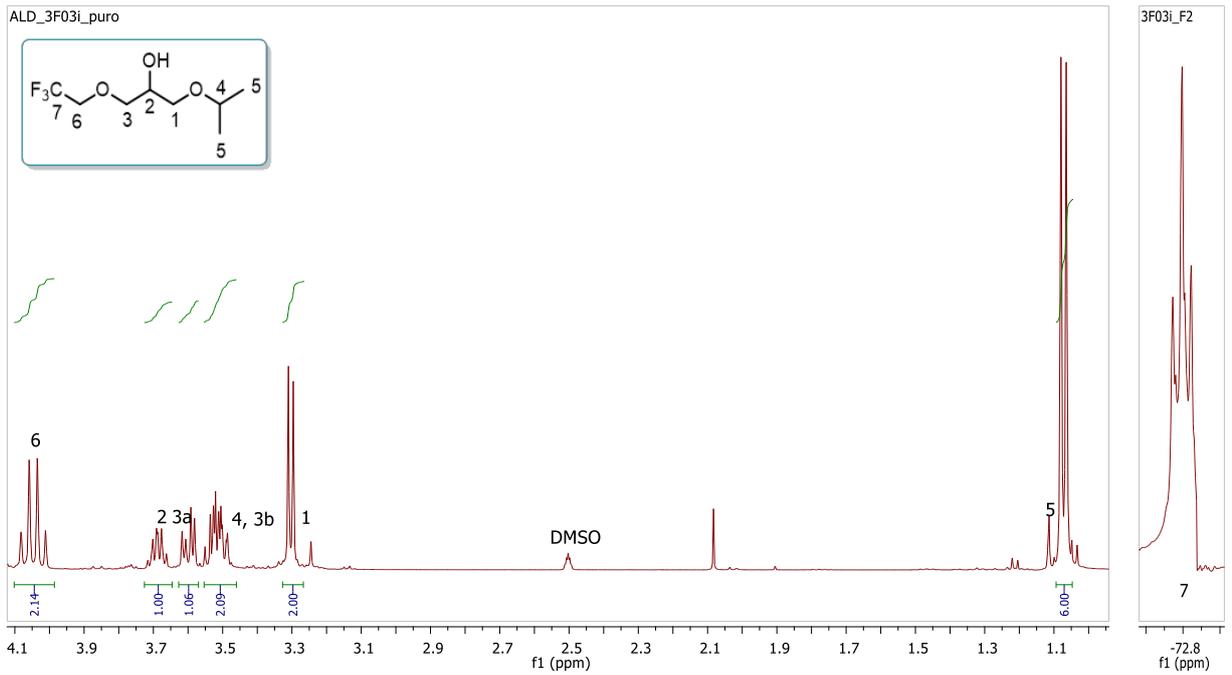
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 239,0866,  $m/z$  experimental = 239,0852 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3432 (OH), 2976, 2934, 2876, 1472, 1371, 1280 (C-F st), 1159, 827 cm<sup>-1</sup>

**CG-MS** (EI):  $m/z$ : 201, 157, 143, 127, 113, 83, 73, 61, 43 (100%), 31

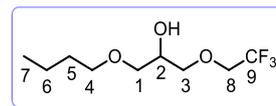
**M** = 216,20 g·mol<sup>-1</sup>

		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho$ / g·cm <sup>-3</sup>	-	<b>1,35360</b>	1,34784	1,33509	1,32287	1,31056	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m$ /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	-	<b>159,72</b>	160,40	161,94	163,43	164,97	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u$ / m·s <sup>-1</sup>	-	<b>1078,5</b>	1061,1	1028,8	996,7	964,8	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu$ / cSt	-	<b>5,064</b>	4,167	2,973	2,207	1,665	1,337		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta$ / cP	-	<b>6,854</b>	5,617	3,969	2,919	2,182	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma$ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>26,94</b>	-	-	-	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,3834	<b>1,3818</b>	1,3799	1,3762	1,3726	1,3690	1,3654		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m$ /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>14,73 Å<sup>3</sup></b>	<b>37,15</b>	37,15	37,18	37,20	37,22	37,24		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,234	<b>0,233</b>	0,232	0,230	0,228	0,226	0,224		
<b>Calor específico</b>	$c_p$ / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	1,838	<b>1,858</b>	1,881	1,924	1,963	2,001	2,037		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	11,919	<b>11,759</b>	11,601	11,243	10,896	10,540	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g( $\epsilon$ )	0,44	$\lambda_{Bet}$ (cm <sup>-1</sup> )	584,33	$\lambda_{NAni}$ (cm <sup>-1</sup> )	307,80	$\alpha_{calc.}$	0,64	$\lambda_{NPhOH}$ (cm <sup>-1</sup> )	313,00
	<b>Momento</b> $\mu$ / D	3,30	$E_T^N$	0,56	$\pi^*$	0,70	$\alpha$	0,78	$\beta$	0,67
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	180 453	$\Delta H_{vap}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	39,37	<b>c</b> MPa	230,97	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	15,20	$P_{vap}^{25}$ mmHg	$7 \cdot 10^{-2}$
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{calc}$	96 °C	$FP_{lit}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \log P^{298}$ <b>Factor hidrofílico</b>	1,143 -0,027	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>			Inmiscible 1,8				
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, tolueno y alcoholes convencionales (MeOH, EtOH, BuOH); parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano); inmiscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b> <b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\log LC_{50}$ (D.m, 48 h)		2,29	$\log LD_{50}$ (rata, oral)		3,16			
		$\log LC_{50}$ (F.m, 96 h)		2,85	$\log IGC_{50}$ (T.p, 48 h)		n.d.			
	<b>“Harmless”</b>	<b>Mutagenicidad</b>		<b>0,69 &gt; 0,5</b>	<b>Tox. en el desarrollo</b>		<b>0,52 ~ 0,5</b>			
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 6,35 \cdot 10^{-10}$ ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	$\rho = -0,001235 T + 1,7219$		$r^2$ 0,9999	$n = -0,000364 T + 1,4902$		$r^2$ 0,9999			
	$k_T = 6,44 \cdot 10^{-10}$ ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	$V_m = 0,1504 T + 114,84$		$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0022 T + 36,497$		$r^2$ 0,9591			
	$\alpha = 0,0009$ K <sup>-1</sup>	$u = -3,238 T + 2043,3$		$r^2$ 0,9999	$f(n) = -0,00013 T + 0,2279$		$r^2$ 1,0000			
	$C_{P,m} = 402$ J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	$\gamma$		n.d.	$\ln \eta = 26,882/RT - 8,933$		$r^2$ 0,9995			
	$C_{V,m} = 396$ J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	$c_p = 0,0040 T + 0,672$		$r^2$ 0,9986	$\epsilon = -0,035 T + 22,193$		$r^2$ 0,9998			



Disolvente 3F03i. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{19}\text{F}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1-Butoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol ( <b>403F</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	$C_9H_{17}F_3O_3$ (47,0% C, 7,4% H, 24,8% F, 20,9% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



$^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  4,90 (s, 1H, OH<sub>2</sub>), 4,03 (c, 2H,  $J_{H-F}$  = 9,4 Hz, H<sub>8</sub>), 3,73 (q, 1H,  $J$  = 5,8 Hz, H<sub>2</sub>), 3,60 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 10,2 Hz,  $J$  = 4,3 Hz, H<sub>3a</sub>), 3,51 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 10,2 Hz,  $J$  = 6,1 Hz, H<sub>3b</sub>), 3,37 (t, 2H,  $J$  = 6,5 Hz, H<sub>4</sub>), 3,31 (d, 2H,  $J$  = 5,8 Hz, H<sub>1</sub>), 1,47 (q, 2H,  $J$  = 6,3 Hz, H<sub>5</sub>), 1,31 (sx, 2H,  $J$  = 7,6 Hz, H<sub>6</sub>), 0,87 (t, 3H,  $J$  = 7,4 Hz, H<sub>7</sub>)

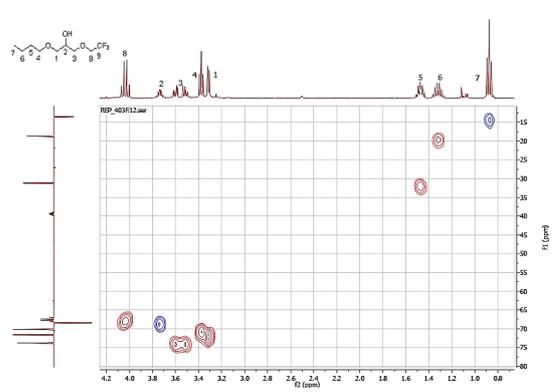
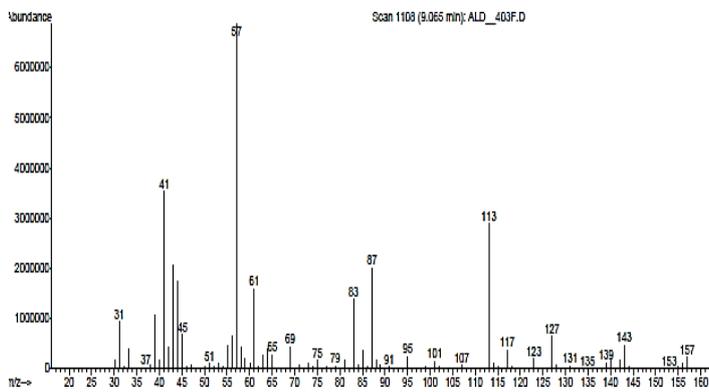
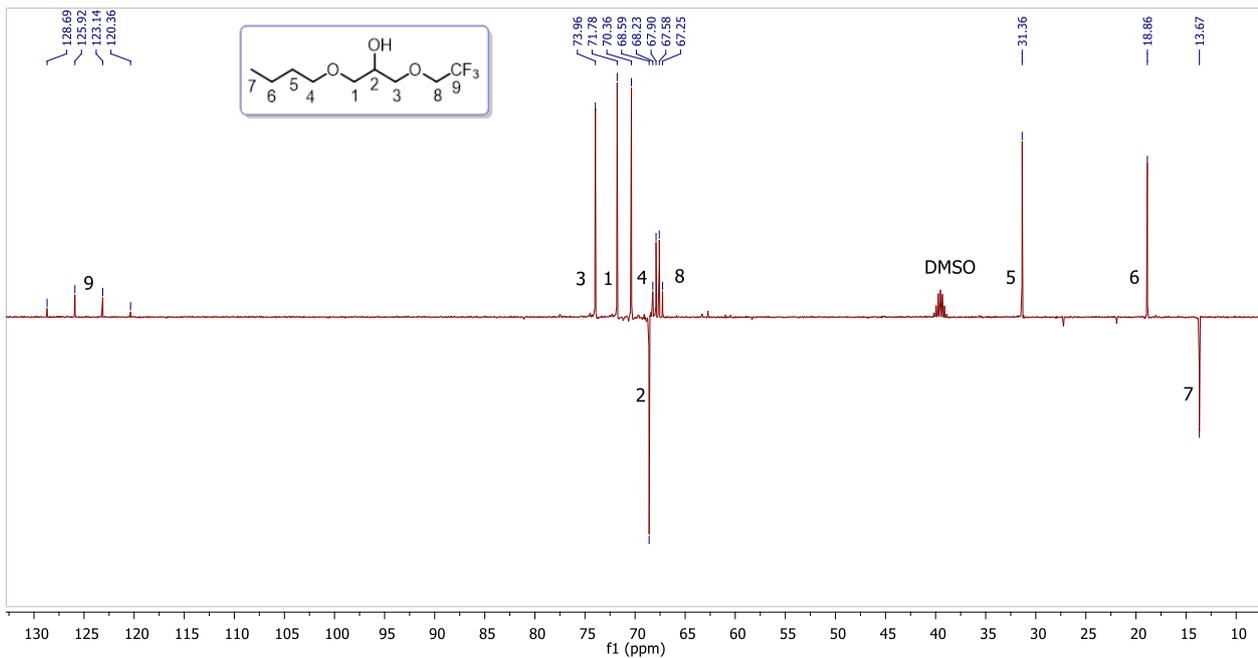
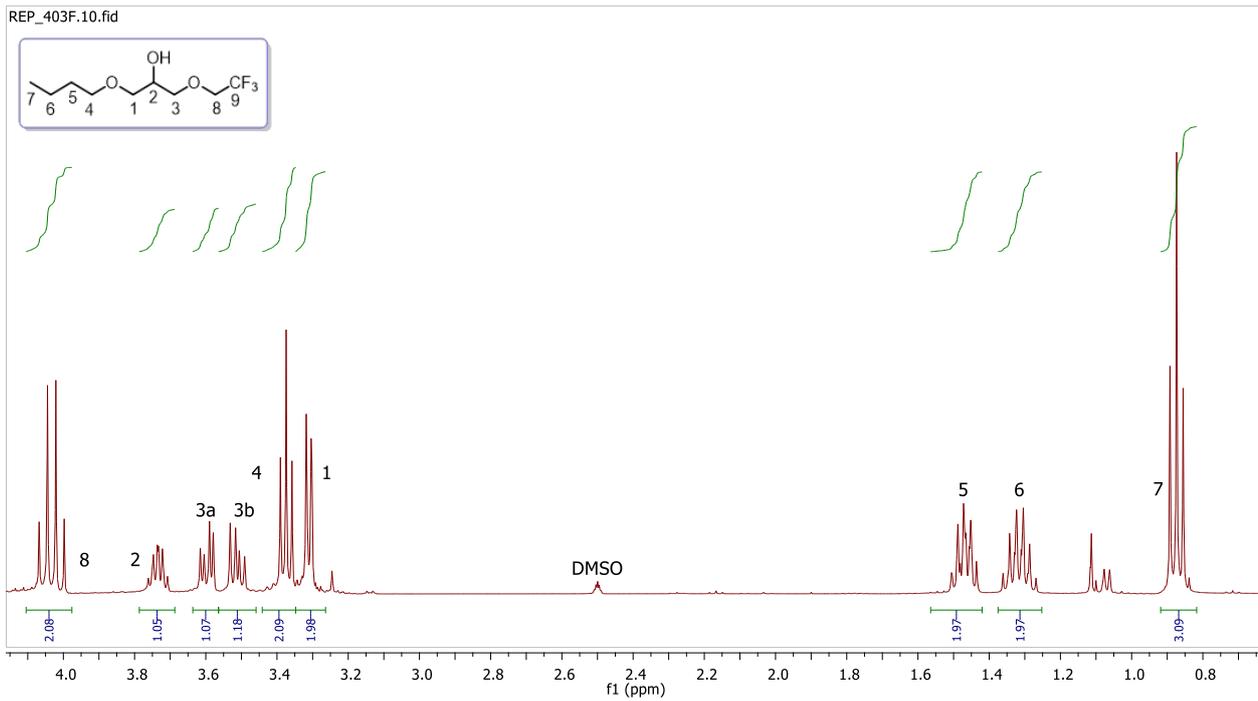
$^{13}C$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  124,5 (c, CF<sub>3</sub>,  $J$  = 279,6 Hz, C<sub>9</sub>), 74,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 71,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 70,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 68,6 (CH, C<sub>2</sub>), 67,7 (c, CH<sub>2</sub>,  $J$  = 32,7 Hz, C<sub>8</sub>), 31,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 18,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 13,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 253,1022,  $m/z$  experimental = 253,1030 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR):  $\nu_{max}$  3435 (OH), 2961, 2937, 2876, 1463, 1380, 1277 (C-F st), 1159, 1112, 968, 827  $cm^{-1}$

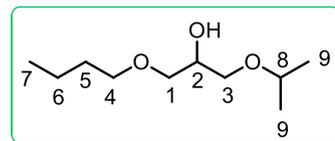
CG-MS (EI):  $m/z$ : 157, 127, 113, 87, 83, 61, 57 (100%), 41, 31

M = 230,22 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / g \cdot cm^{-3}$	-	<b>1,11308</b>	1,10809	1,09752	1,08701	1,07650	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / cm^3 \cdot mol^{-1}$	-	<b>206,83</b>	207,76	209,76	211,79	213,86	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / m \cdot s^{-1}$	-	<b>1056,2</b>	1039,6	1007,3	974,1	941,4	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / cSt$	-	<b>6,402</b>	5,285	3,850	2,865	2,217	1,726		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / cP$	-	<b>7,126</b>	5,856	4,225	3,114	2,386	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / mN \cdot m^{-1}$	-	<b>24,19</b>	23,88	23,20	22,58	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,3911	<b>1,3895</b>	1,3876	1,3840	1,3805	1,3770	1,3735		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / cm^3 \cdot mol^{-1}$	<b>19,41 Å<sup>3</sup></b>	<b>48,97</b>	48,98	49,04	49,11	49,19	49,26		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,238	<b>0,237</b>	0,236	0,234	0,232	0,230	0,228		
<b>Calor específico</b>	$c_p / J \cdot g^{-1} K^{-1}$	2,247	<b>2,275</b>	2,305	2,361	2,409	2,459	2,505		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> $\epsilon$	10,298	<b>10,142</b>	9,992	9,636	9,276	8,914	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> $g(\epsilon)$	0,43	$\lambda_{Bet}$ (cm <sup>-1</sup> )	587,2	$\lambda_{NAni}$ (cm <sup>-1</sup> )	308,30	$\alpha_{calc.}$	0,61	$\lambda_{NPhOH}$ (cm <sup>-1</sup> )	312,30
	<b>Momento</b> $\mu / D$	3,43	$E_T^N$	0,56	$\pi^*$	0,72	$\alpha$	0,72	$\beta$	0,64
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	207 480	$\Delta H_{vap}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	39,81	<b>c</b> MPa	180,47	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	13,43	$P_{vap}^{25}$ mmHg	$5 \cdot 10^{-3}$
<b>Seguridad</b>	“No inflamable”	$FP_{calc}$	101 °C	$FP_{lit}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \log P^{298}$ <i>Factor hidrofílico</i>	1,745 -0,694	<i>Miscibilidad con agua (%)</i> <i>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</i>			Inmiscible 0,7				
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, THF, tolueno y alcoholes convencionales (MeOH, EtOH, BuOH); parcialmente miscible con hidrocarburos (n-pentano); inmiscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	$\log LC_{50}$ (D.m, 48 h)	2,27	$\log LD_{50}$ (rata, oral)	2,99					
		$\log LC_{50}$ (F.m, 96 h)	2,33	$\log IGC_{50}$ (T.p, 48 h)	2,69					
	“Pract. harmless”	<i>Mutagenicidad</i>	0,59 > 0,5	<i>Tox. en el desarrollo</i>	0,48 < 0,5					
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 8,05 \cdot 10^{-10} ms^2kg^{-1}$	$\rho = -0,001048 T + 1,4256$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000355 T + 1,4951$	$r^2$ 0,9999					
	$k_T = 8,15 \cdot 10^{-10} ms^2kg^{-1}$	$V_m = 0,2012 T + 146,78$	$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0063 T + 47,070$	$r^2$ 0,9848					
	$\alpha = 0,0010 K^{-1}$	$u = -3,279 T + 2033,7$	$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00013 T + 0,2292$	$r^2$ 0,9999					
	$C_{P,m} = 524 J mol^{-1}K^{-1}$	$\gamma = -0,0649 T + 43,55$	$r^2$ 0,9994	$\ln \eta = 25,744/RT - 8,437$	$r^2$ 0,9992					
	$C_{V,m} = 518 J mol^{-1}K^{-1}$	$c_p = 0,0051 T + 0,744$	$r^2$ 0,9979	$\epsilon = -0,035 T + 20,691$	$r^2$ 0,9995					



Disolvente 403F. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1-Butoxi-3-isopropoxi-2-propanol ( <b>403i</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub></b> (63,12% C, 11,65% H, 25,22% O)
<b>CAS</b>	53146-43-3



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,70 (s, 1H, OH<sub>2</sub>), 3,63 (q, 1H, *J* = 5,2 Hz, H<sub>2</sub>), 3,51 (sp, 1H, *J* = 6,1 Hz, H<sub>8</sub>), 3,36 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz, H<sub>4</sub>), 3,22-3,34 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 1,46 (q, 2H, *J* = 6,3 Hz, H<sub>5</sub>), 1,31 (sx, 2H, *J* = 7,6 Hz, H<sub>6</sub>), 1,06 (d, 6H, *J* = 6,1 Hz, H<sub>9</sub>), 0,87 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, H<sub>7</sub>)

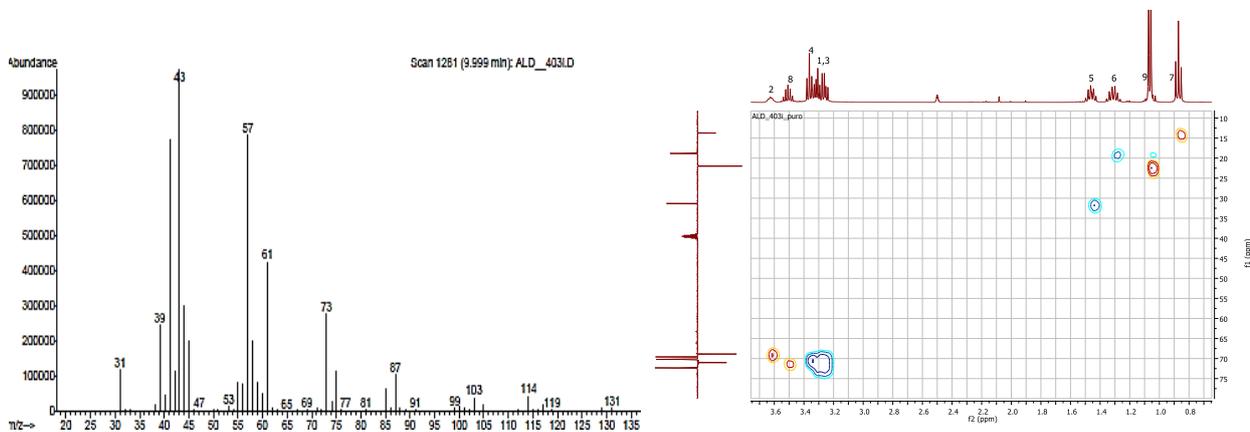
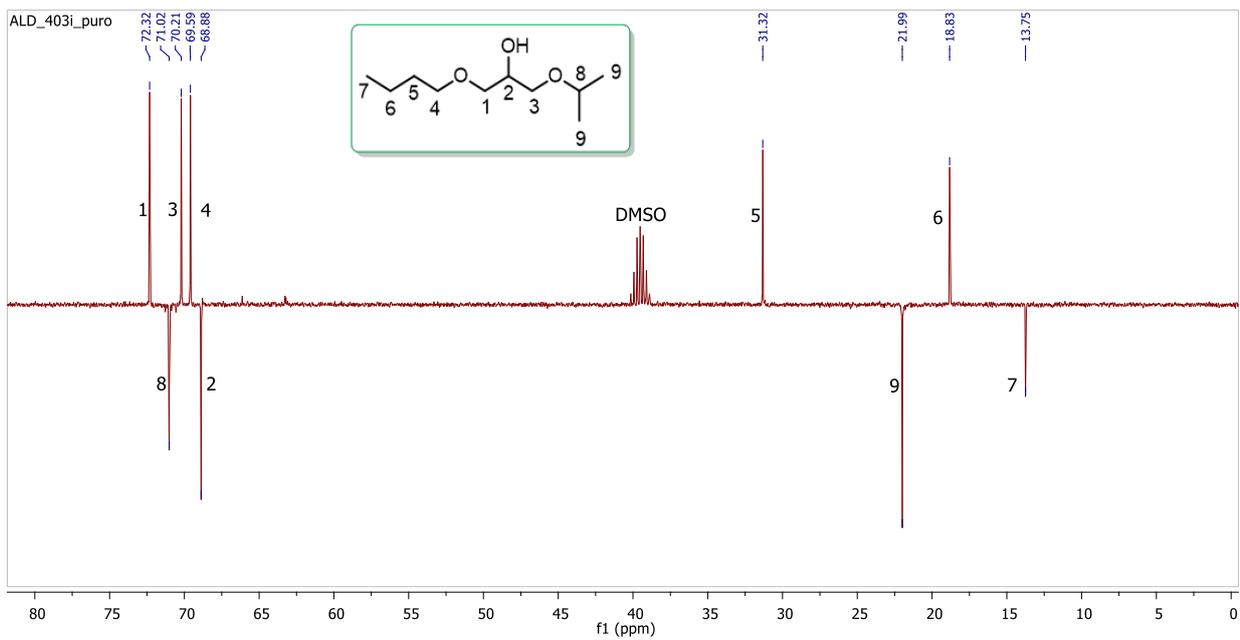
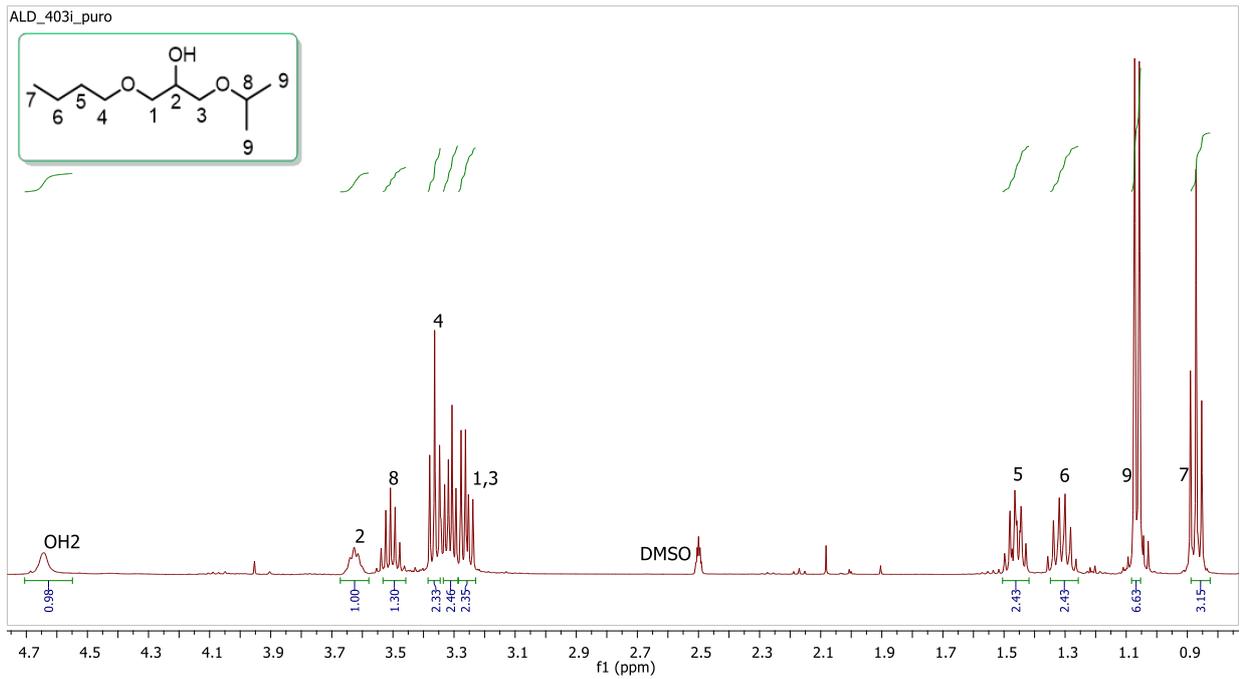
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 71,0 (CH, C<sub>8</sub>), 70,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 69,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 68,9 (CH, C<sub>2</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 22,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 18,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 13,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 213,1461, *m/z* experimental = 213,1439 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3435 (OH), 2964, 2932, 2870, 1466, 1380, 1177, 1121 cm<sup>-1</sup>

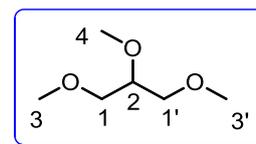
CG-MS (EI): *m/z*: 114, 87, 73, 61, 57, 43 (100%), 41, 39, 31

M = 190,28 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	-	<b>0,90630</b>	0,90158	0,89271	0,88387	0,87524	-		
<b>Volumen molar</b>	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	-	<b>209,95</b>	211,05	213,15	215,28	217,40	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	u / m·s <sup>-1</sup>	-	<b>1248,2</b>	1231,0	1196,5	1162,4	1129,9	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	ν / cSt	-	<b>5,053</b>	4,276	3,239	2,487	1,986	1,610		
<b>Viscosidad dinámica</b>	η / cP	-	<b>4,580</b>	3,855	2,891	2,198	1,738	-		
<b>Tensión superficial</b>	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>23,90</b>	-	-	-	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	n <sub>D</sub>	1,4242	<b>1,4225</b>	1,4204	1,4166	1,4128	1,4090	1,4052		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>21,17</b> Å <sup>3</sup>	<b>53,41</b>	53,45	53,56	53,66	53,75	53,84		
<b>Función dieléctrica</b>	f(n)	0,255	<b>0,254</b>	0,253	0,251	0,249	0,247	0,245		
<b>Calor específico</b>	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	2,021	<b>2,049</b>	2,081	2,140	2,192	2,242	2,295		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> ε	-	<b>5,649</b>	-	-	-	-	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,38	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	639,55	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	305,21	α <sub>calc.</sub>	0,45	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	311,30
	<b>Momento</b> μ / D	2,33	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,43	π*	0,58	α	0,47	β	0,68
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	223 496	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	56,93	c MPa	259,36	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	16,10	P <sub>25</sub> <sup>vap</sup> mmHg	1·10 <sup>-2</sup>
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	FP <sub>calc</sub>	87 °C	FP <sub>lit</sub>	n.d.	T <sub>10%</sub>	n.d.	T <sub>50%</sub>	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	1,464 -0,202	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )			Casi inmisible 17,2				
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, n-hexano, n-pentano, THF, tolueno y alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH...); casi inmisible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)		2,41	Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)		3,49			
	<b>Passino &amp; Smith</b> <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)		1,96	Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)		2,70			
	<b>“Harmless”</b>	Mutagenicidad		0,12 < 0,5	Tox. en el desarrollo		0,46 < 0,5			
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	k <sub>S</sub> = 7,08·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000886 T + 1,1702		r <sup>2</sup> 0,9999	n = -0,000383 T + 1,5366		r <sup>2</sup> 0,9999			
	k <sub>T</sub> = 7,22·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,2124 T + 146,63		r <sup>2</sup> 1,0000	R <sub>m</sub> = 0,0098 T + 50,477		r <sup>2</sup> 0,9991			
	α = 0,0010 K <sup>-1</sup>	u = -3,389 T + 2258,3		r <sup>2</sup> 0,9999	f(n) = -0,00013 T + 0,2415		r <sup>2</sup> 0,9999			
	C <sub>P,m</sub> = 390 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0054 T + 0,431		r <sup>2</sup> 0,9982	ln η = 22,818/RT - 7,696		r <sup>2</sup> 0,9993			
	C <sub>V,m</sub> = 382 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ		n.d.	ε		n.d.			



Disolvente 403i. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

Nombre (código)	1,2,3-Trimetoxipropano (111)
Aspecto	Líquido incoloro
Fórmula molecular	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> (53,71% C, 10,52% H, 35,77% O)
CAS	20637-49-4



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3,39-3,43 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3,32-3,39 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub>), 3,31 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 3,25 (s, 6H, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>)

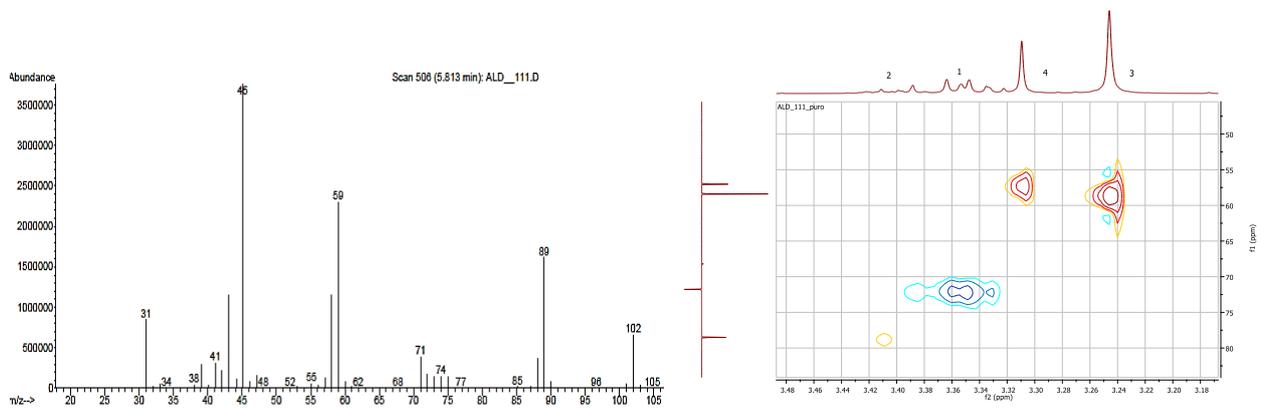
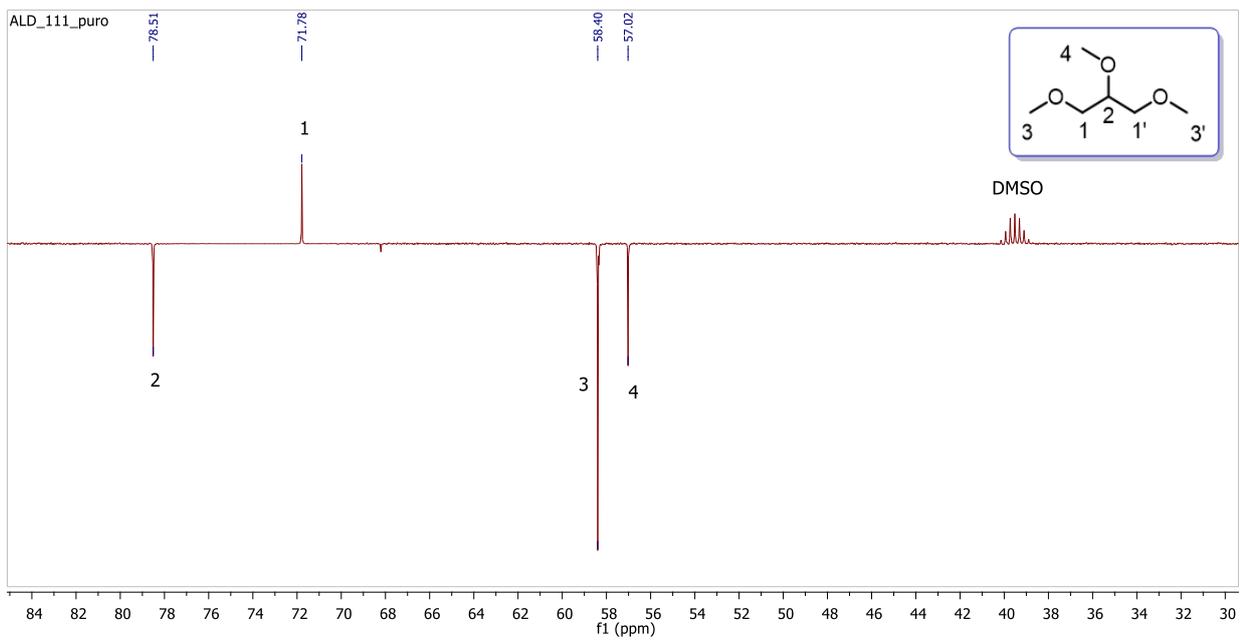
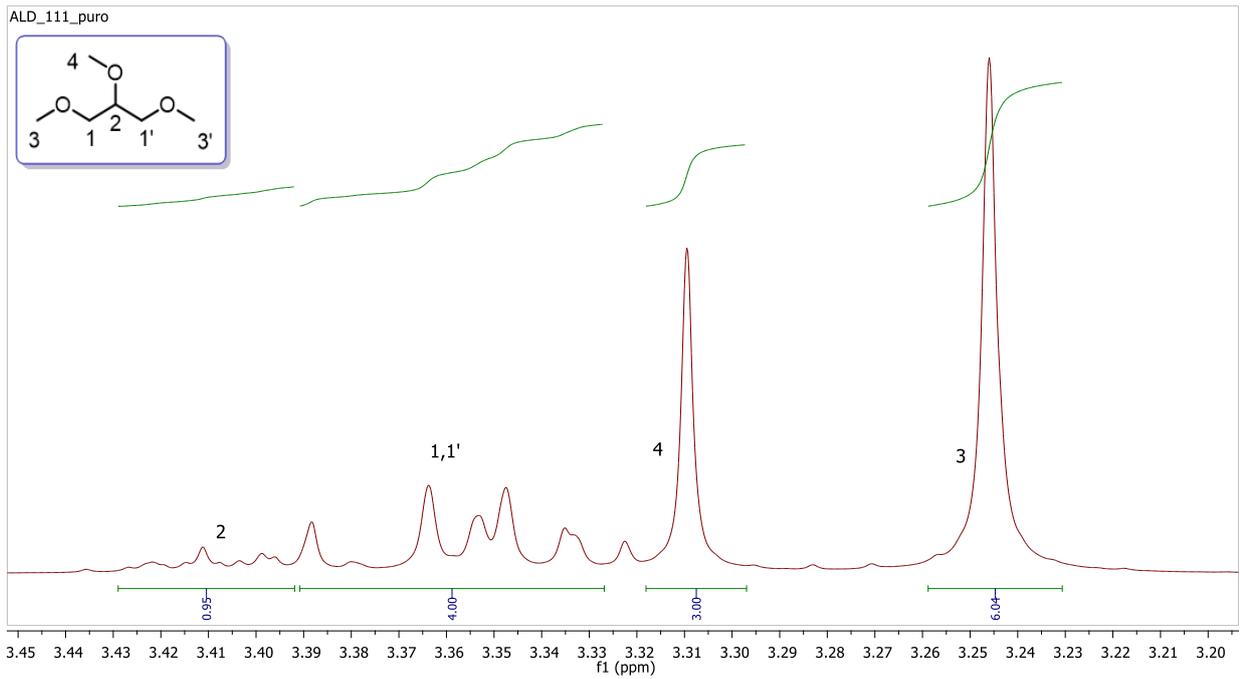
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 78,5 (CH, C<sub>2</sub>), 71,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 58,4 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 57,0 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 157,0835, *m/z* experimental = 157,0857 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 2982, 2931, 2881, 2817, 1451, 1359, 1336, 1191, 1086, 962 cm<sup>-1</sup>

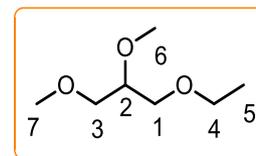
CG-MS (EI): *m/z*: 102, 89, 71, 59, 45 (100%), 43, 31

M = 134,17 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
Densidad	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	-	<b>0,92090</b>	0,91616	0,90482	0,89372	0,88234	-		
Volumen molar	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	-	<b>145,69</b>	146,45	148,28	150,13	152,06	-		
Velocidad del sonido	u / m·s <sup>-1</sup>	-	<b>1178,0</b>	1158,7	1120,5	1081,8	1044,7	-		
Viscosidad cinemát.	ν / cSt	-	<b>0,785</b>	0,718	0,605	0,516	0,441	0,391		
Viscosidad dinámica	η / cP	-	<b>0,723</b>	0,658	0,548	0,461	0,389	-		
Tensión superficial	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>28,92</b>	28,46	27,40	26,36	-	-		
Índice de refracción	n <sub>D</sub>	1,4010	<b>1,3985</b>	1,3960	1,3921	1,3879	1,3837	1,3796		
Polarizabilidad y R <sub>m</sub>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>13,96</b> Å <sup>3</sup>	<b>35,20</b>	35,19	35,32	35,42	35,53	35,64		
Función dieléctrica	f(n)	0,243	<b>0,242</b>	0,240	0,238	0,236	0,234	0,231		
Calor específico	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	1,712	<b>1,725</b>	1,744	1,781	1,818	1,854	1,887		
Polaridad	Permitividad ε	6,915	<b>6,743</b>	6,569	6,204	5,816	5,431	-		
	Función de Kirkwood g(ε)	0,40	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	772,03	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	307,30	α <sub>calc.</sub>	-0,11	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	308,10
	Momento μ / D	2,24	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,20	π*	0,67	α	0,16	β	0,51
Volatilidad	p.eb. / °C / K	150 423	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	30,24	c MPa	190,56	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	13,80	P <sub>vap</sub> <sup>25</sup> mmHg	7,4
Seguridad	"Combustible"	FP <sub>calc</sub>	41 °C	FP <sub>lit</sub>	43 °C	T <sub>10%</sub>	n.d.	T <sub>50%</sub>	n.d.	
Hidrofobia	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	-0,183 -0,636	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )				100 259,2			
Solubilidad	Miscible con agua, alcoholes (MeOH, EtOH, BuOH), AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF y tolueno.									
Toxicidad	Clasificación	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)	3,26[3,51]		Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)	3,52				
	Passino & Smith <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)	3,86		Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)	3,50				
	"Harmless"	Mutagenicidad	0,40 < 0,5		Tox. en el desarrollo	0,56 > 0,5				
Coeficientes y ajustes Parámetros-Temperatura	k <sub>S</sub> = 7,83·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,001109 T + 1,2519		r <sup>2</sup> 0,9996	n = -0,000417 T + 1,5226		r <sup>2</sup> 0,9997			
	k <sub>T</sub> = 8,07·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,1829 T + 91,07		r <sup>2</sup> 0,9992	R <sub>m</sub> = 0,0100 T + 32,187		r <sup>2</sup> 0,9738			
	α = 0,0013 K <sup>-1</sup>	u = -3,816 T + 2315,4		r <sup>2</sup> 0,9999	f(n) = -0,00015 T + 0,2384		r <sup>2</sup> 0,9997			
	C <sub>P,m</sub> = 231 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,1031 T + 59,68		r <sup>2</sup> 0,9996	ln η = 14,575/RT - 6,202		r <sup>2</sup> 0,9999			
C <sub>V,m</sub> = 224 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0036 T + 0,657		r <sup>2</sup> 0,9994	ε = -0,0370 T + 17,832		r <sup>2</sup> 0,9995				



Disolvente 111. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1-Etoxi-2,3-dimetoxipropano ( <b>112</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub></b> (56,73% C, 10,88% H, 32,39% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3,40-3,45 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3,32-3,40 (m, 5H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 3,31 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 3,24 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,09 (t, 3H, J = 7,0 Hz, H<sub>5</sub>)

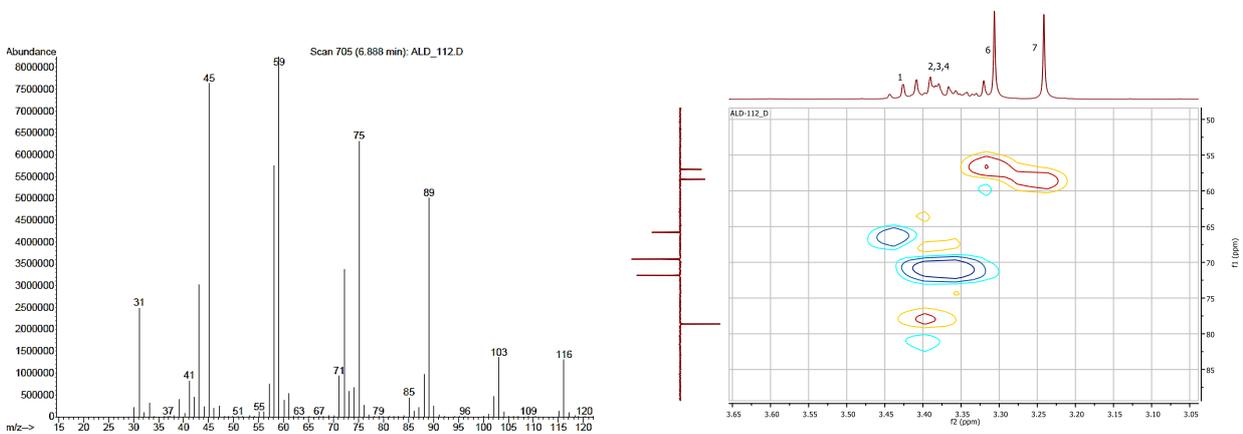
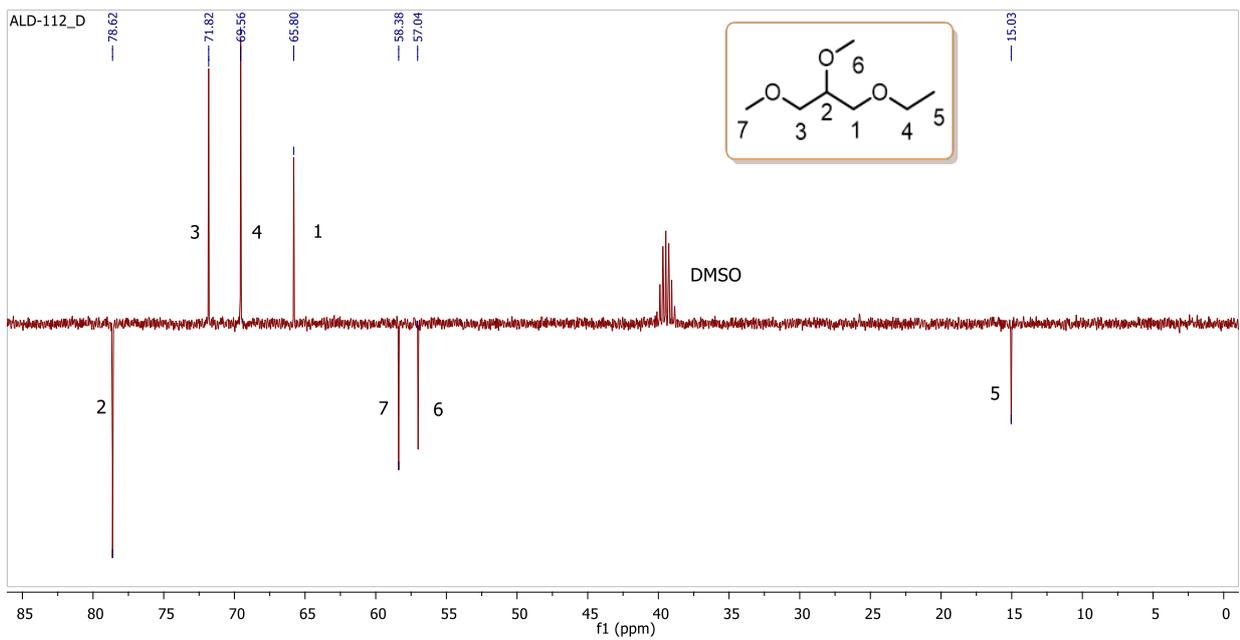
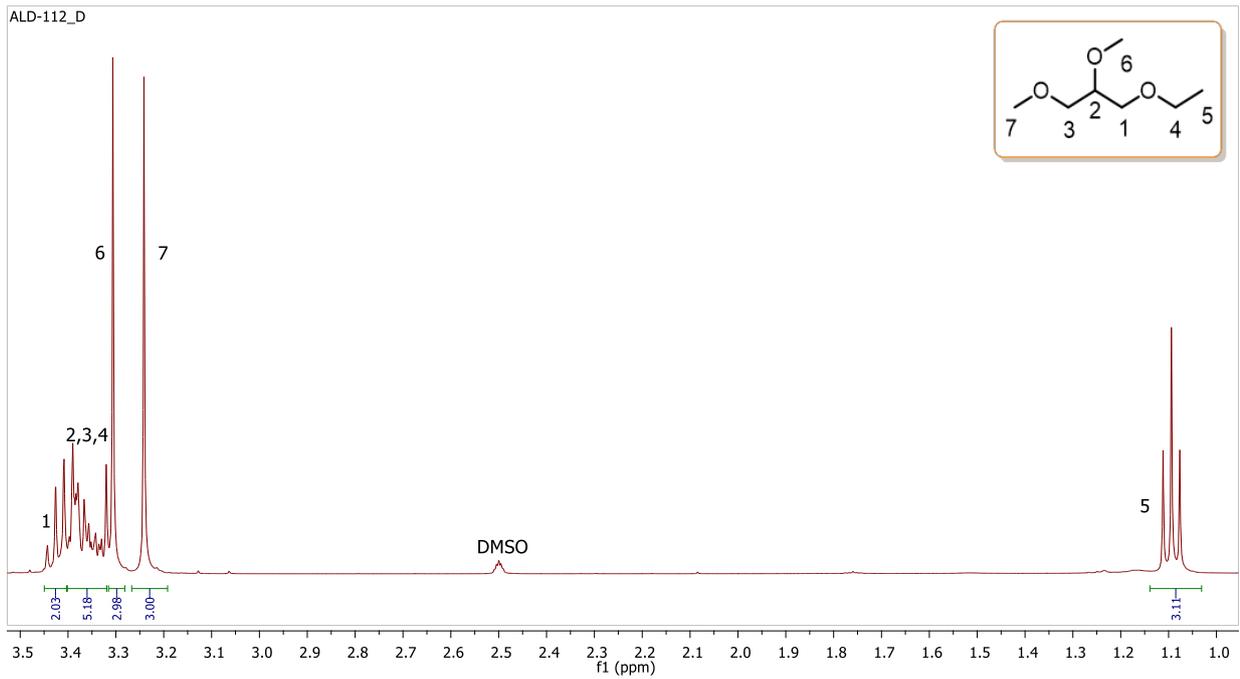
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 78,6 (CH, C<sub>2</sub>), 71,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 69,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 58,4 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 57,0 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 15,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z calculado = 171,0992, m/z experimental = 171,0993 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 2977, 2926, 2855, 1460, 1377, 1333, 1195, 1112, 962 cm<sup>-1</sup>

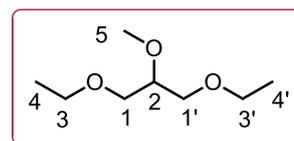
CG-MS (EI): m/z: 116, 103, 89, 75, 72, 59 (100%), 57, 45, 43, 31

M = 148,20 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	-	<b>0,920</b>	-	-	-	-	-		
<b>Volumen molar</b>	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	-	<b>161,09</b>	-	-	-	-	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	u / m·s <sup>-1</sup>	-	-	-	-	-	-	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	ν / cSt	-	<b>0,850</b>	-	-	-	-	-		
<b>Viscosidad dinámica</b>	η / cP	-	<b>0,782</b>	-	-	-	-	-		
<b>Tensión superficial</b>	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>24,26</b>	-	-	-	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	n <sub>D</sub>	-	<b>1,4056</b>	-	-	-	-	-		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>15,67 Å<sup>3</sup></b>	<b>39,53</b>	-	-	-	-	-		
<b>Función dieléctrica</b>	f(n)	-	<b>0,245</b>	-	-	-	-	-		
<b>Calor específico</b>	c <sub>P</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	1,680	<b>1,694</b>	1,712	1,747	1,781	1,807	1,834		
<b>Polaridad</b>	Función de Kirkwood g(ε)	n.d.	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	n.d.	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	306,90	α <sub>calc.</sub>	-0,13	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	308,30
	Momento μ / D	n.d.	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,18	π*	0,66	α	0,16	β	0,53
<b>Volatilidad</b>	p.eb. / °C / K	158 431	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	34,48	c MPa	196,10	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	14,00	P <sub>vap</sub> <sup>25</sup> mmHg	1,6
<b>Seguridad</b>	“Combustible”		FP <sub>calc</sub>	44 °C	FP <sub>lit</sub>	n.d.	T <sub>10%</sub>	n.d.	T <sub>50%</sub>	n.d.
<b>Hidrofobia</b>	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico		0,166 -0,672		Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )				60 81,5	
<b>Solubilidad</b>	Miscible con alcoholes (MeOH, BuOH), AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF y tolueno; parcialmente miscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)		2,53		Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)		3,54		
	<b>Passino &amp; Smith<sup>a</sup></b>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)		3,61		Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)		3,12		
	<b>“Harmless”</b>	Mutagenicidad		0,46 < 0,5		Tox. en el desarrollo		0,49 < 0,5		
<b>Coefficientes</b>	C <sub>P,m</sub> = 251 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>P</sub> = 0,0031 T + 0,764		r <sup>2</sup> 0,9964						



Disolvente 112. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,3-Dietoxi-2-metoxipropano ( <b>212</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub></b> (59,23% C, 11,18% H, 29,59% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3,42 (c, 4H, *J* = 6,9 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,33-3,41 (m, 5H, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub>, H<sub>2</sub>), 3,31 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1,10 (t, 6H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>4</sub>, H<sub>4'</sub>)

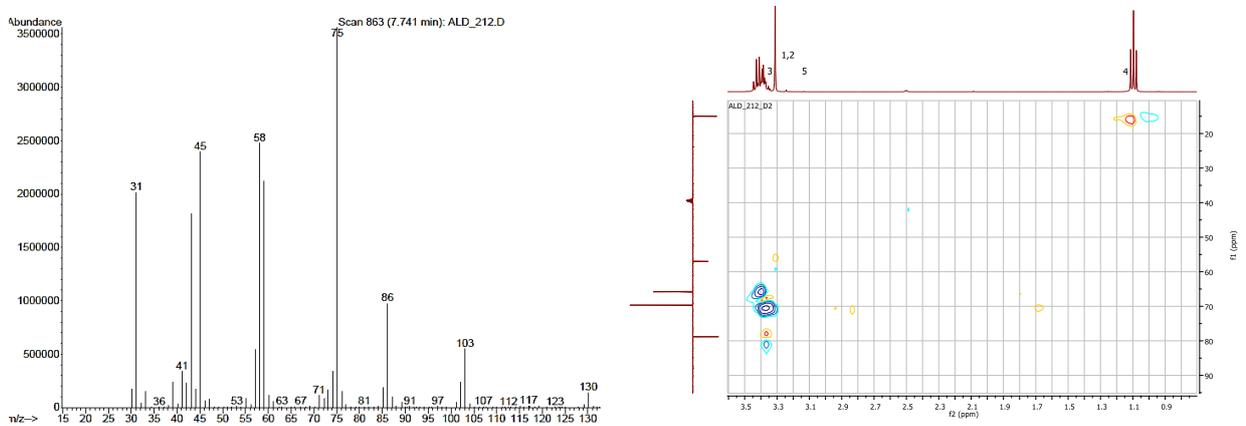
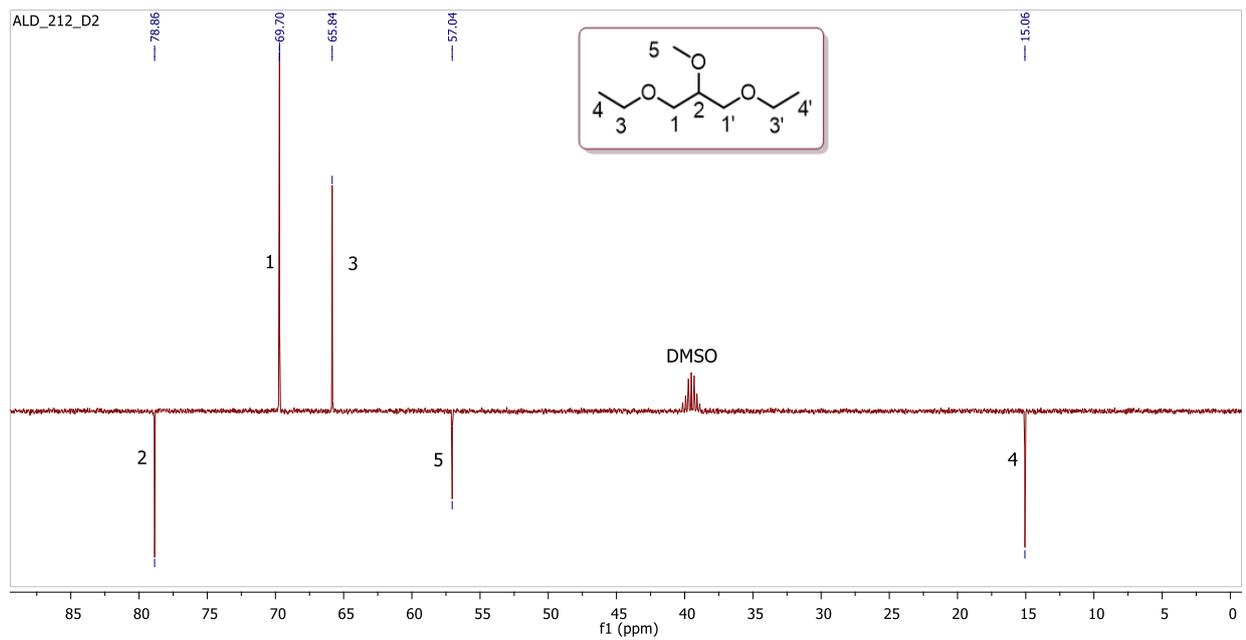
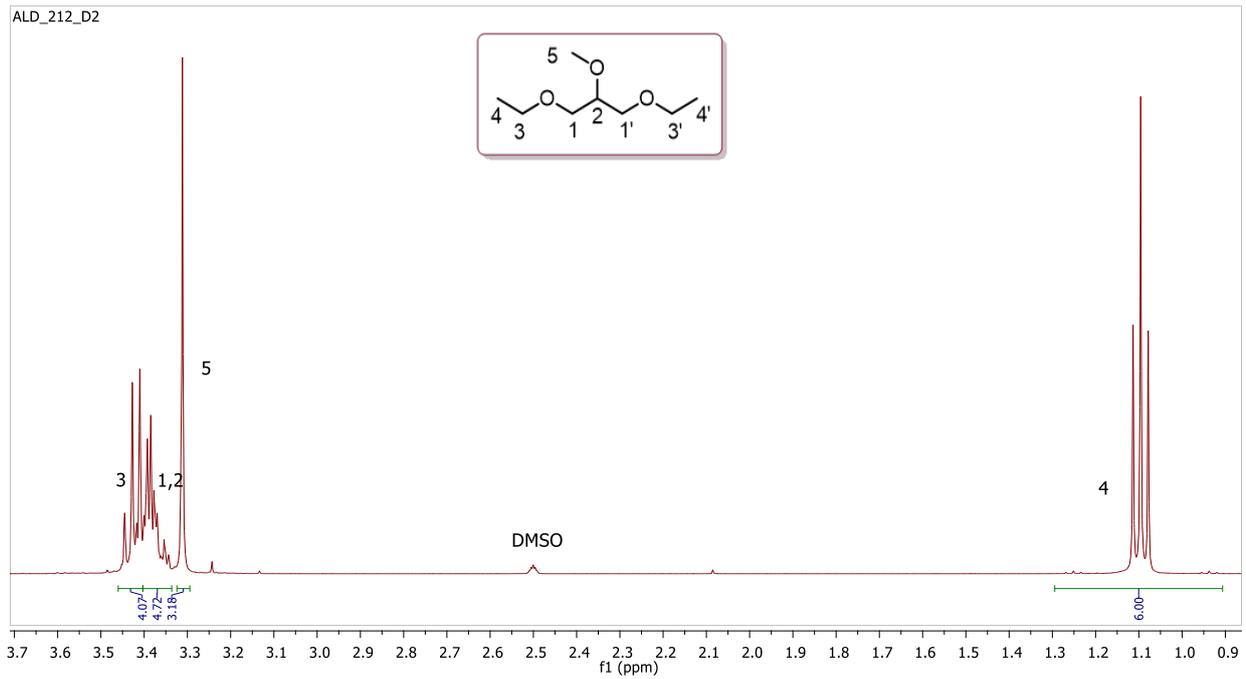
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 78,9 (CH, C<sub>2</sub>), 69,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 65,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 57,0 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 15,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>4/4'</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 185,1148, *m/z* experimental = 185,1152 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 2976, 2931, 2864, 1445, 1380, 1333, 1197, 1112, 989 cm<sup>-1</sup>

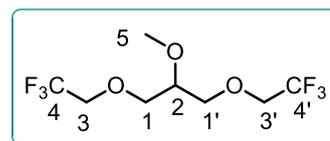
CG-MS (EI): *m/z*: 130, 103, 86, 75 (100%), 58, 45, 43, 31

M = 162,23 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	<b>0,90528</b>	0,90029	0,89036	0,88036	0,87026	-		
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	<b>179,21</b>	180,20	182,21	184,28	186,42	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	<b>1189,9</b>	1171,3	1133,6	1096,9	1060,6	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>1,183</b>	1,070	0,887	0,743	0,637	0,548		
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	<b>1,071</b>	0,963	0,790	0,654	0,554	-		
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>26,61</b>	26,16	25,43	24,66	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4059	<b>1,4036</b>	1,4013	1,3974	1,3933	1,3891	1,3850		
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>17,36</b> Å <sup>3</sup>	<b>43,79</b>	43,81	43,92	44,01	44,10	44,19		
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,245	<b>0,244</b>	0,243	0,241	0,239	0,237	0,234		
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	1,599	<b>1,607</b>	1,616	1,633	1,654	1,679	1,706		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad <math>\epsilon</math></b>	-	<b>5,080</b>	4,974	4,745	4,505	4,255	-		
	<b>Función de Kirkwood <math>g(\epsilon)</math></b>	0,37	$\lambda_{\text{Bet}} (\text{cm}^{-1})$	799,8	$\lambda_{\text{Nani}} (\text{cm}^{-1})$	305,55	$\alpha_{\text{calc.}}$	-0,14	$\lambda_{\text{NPhOH}} (\text{cm}^{-1})$	307,65
	<b>Momento <math>\mu / \text{D}</math></b>	2,03	$E_T^N$	0,16	$\pi^*$	0,60	$\alpha$	0,15	$\beta$	0,54
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb. / °C</b> / <b>K</b>	173 446	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	45,41	<b>c</b> MPa	240,33	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	15,50	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	1·10 <sup>0</sup>
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	$FP_{\text{calc}}$	53 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	66 °C	$T_{50\%}$	100 °C	
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ <i>Factor hidrofílico</i>	0,515 -0,702	<i>Miscibilidad con agua (%)</i> <i>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</i>				40 63,0			
<b>Solubilidad</b>	Miscible con alcoholes (MeOH, BuOH), AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF y tolueno; parcialmente miscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{D.m, } 48 \text{ h})$	2,60	$\text{Log } LD_{50} (\text{rata, oral})$	3,47					
	<b>Passino &amp; Smith <sup>a</sup></b>	$\text{Log } LC_{50} (\text{F.m, } 96 \text{ h})$	3,02	$\text{Log } IGC_{50} (\text{T.p, } 48 \text{ h})$	2,94					
	<b>“Harmless”</b>	<i>Mutagenicidad</i>	0,18 < 0,5	<i>Tox. en el desarrollo</i>	0,32 < 0,5					
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 7,80 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,001000 T + 1,2034$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000411 T + 1,5260$	$r^2$ 0,9998					
	$k_T = 8,03 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,2058 T + 117,82$	$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0093 T + 41,010$	$r^2$ 0,9955					
	$\alpha = 0,0011 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,699 T + 2292,4$	$r^2$ 0,9999	$f(n) = -0,00014 T + 0,2392$	$r^2$ 0,9998					
	$C_{P,m} = 261 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0770 T + 49,54$	$r^2$ 0,9988	$\ln \eta = 15,587/RT - 6,221$	$r^2$ 0,9999					
	$C_{V,m} = 253 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0021 T + 0,972$	$r^2$ 0,9903	$\epsilon = -0,0240 T + 12,125$	$r^2$ 0,9994					



Disolvente 212. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	2-Metoxi-1,3-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)propano ( <b>3F13F</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub></b> (35,6% C, 4,5% H, 42,2% F, 17,8% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 4,06 (c, 4H,  $J_{H-F} = 9,3$  Hz, H<sub>3/3'</sub>), 3,69 (dd, 2H,  $J_{gem} = 10,6$  Hz,  $J = 4,9$  Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,63 (dd, 2H,  $J_{gem} = 10,6$  Hz,  $J = 5,4$  Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>), 3,51 (q, 1H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,35 (s, 3H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 124,4 (c, CF<sub>3</sub>,  $J = 279,4$  Hz, C<sub>4/4'</sub>), 78,4 (CH, C<sub>2</sub>), 71,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 67,6 (c, CH<sub>2</sub>,  $J = 32,8$  Hz, C<sub>3/3'</sub>), 57,1 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

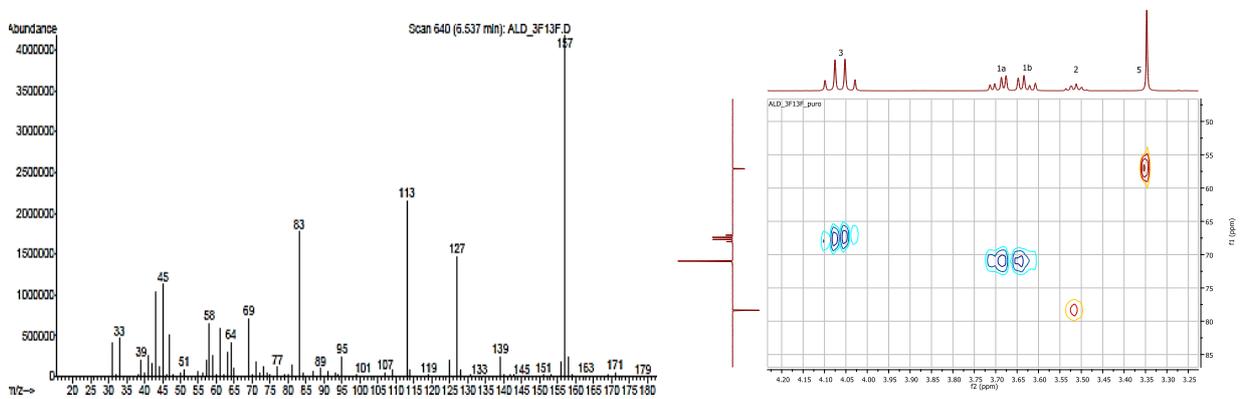
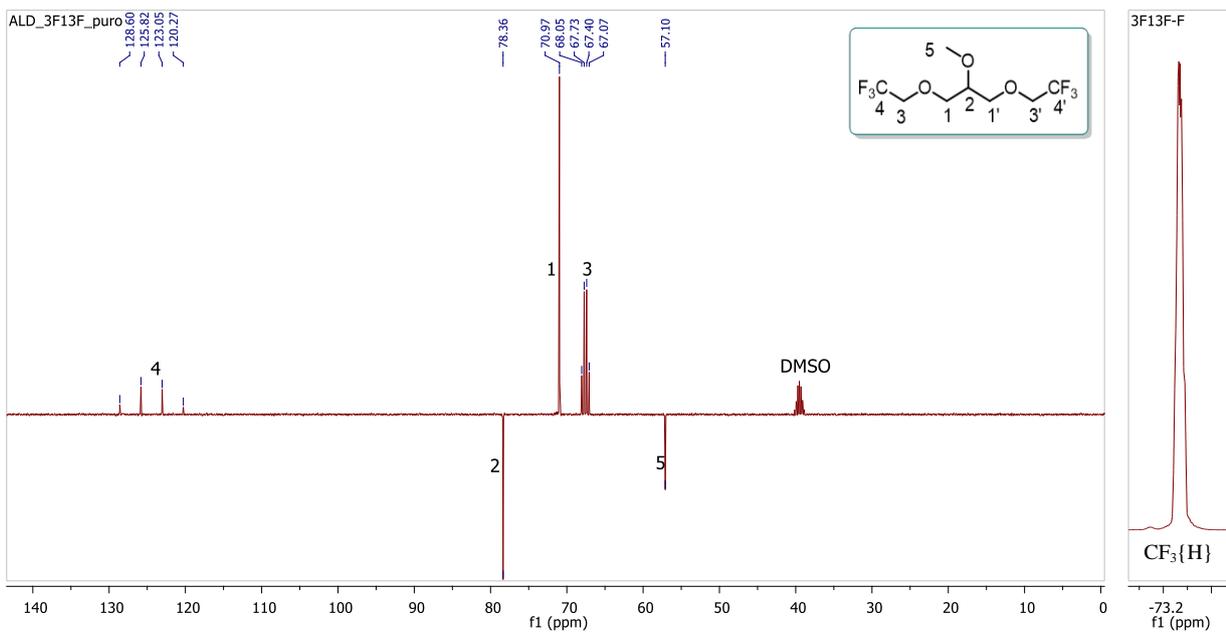
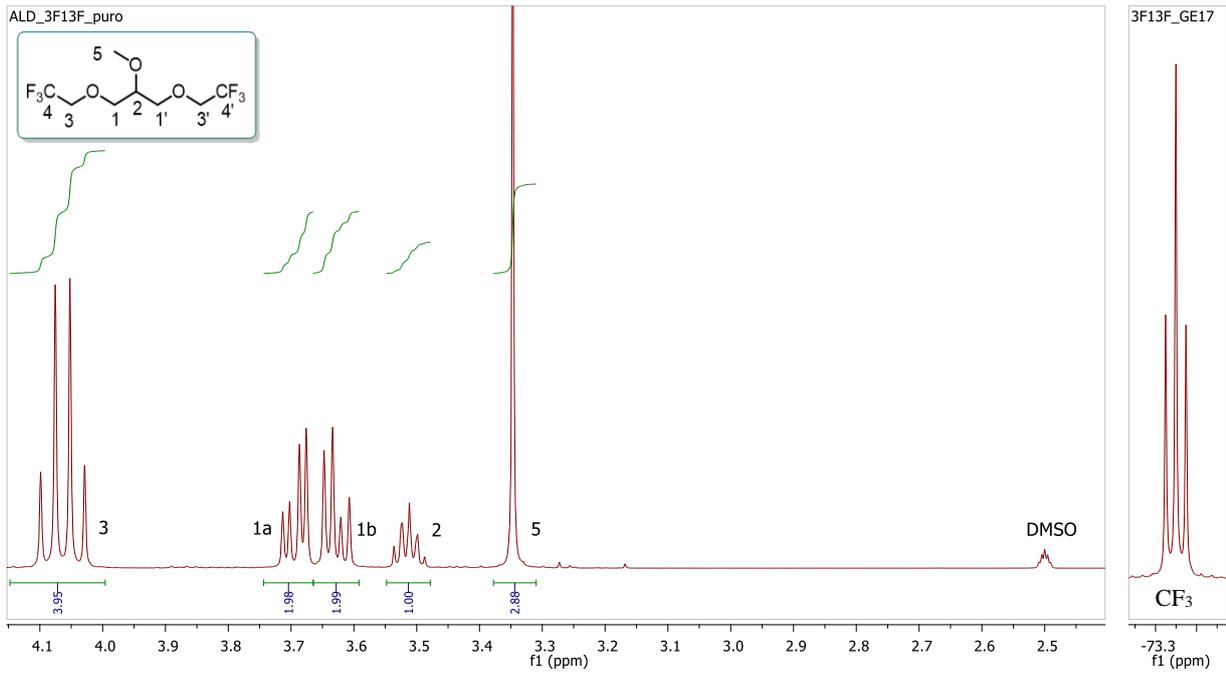
<sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ -73,3 (t, CF<sub>3</sub>,  $J = 9,3$  Hz, C<sub>4</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 293,0583,  $m/z$  experimental = 293,0549 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR):  $\nu_{max}$  2940, 2890, 2840, 1460, 1277 (C–F st), 1150, 965, 827 cm<sup>-1</sup>

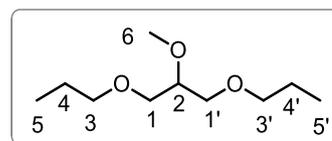
CG-MS (EI):  $m/z$ : 157 (100%), 139, 127, 113, 83, 69, 45

M = 270,17 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	<b>1,29919</b>	1,29177	1,27685	1,26113	1,24560	-		
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	<b>207,95</b>	209,15	211,59	214,23	216,90	-		
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	<b>978,2</b>	961,5	928,2	895,3	863,2	-		
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	-	<b>1,857</b>	1,606	1,271	1,008	0,834	0,699		
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	-	<b>2,413</b>	2,075	1,623	1,272	1,038	-		
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	<b>22,96</b>	22,66	21,87	21,08	-	-		
Índice de refracción	$n_D$	1,3475	<b>1,3457</b>	1,3439	1,3399	1,3364	1,3325	1,3289		
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>17,54</b> Å <sup>3</sup>	<b>44,25</b>	44,29	44,34	44,47	44,55	44,63		
Función dieléctrica	$f(n)$	0,214	<b>0,213</b>	0,212	0,210	0,208	0,205	0,203		
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	1,312	<b>1,325</b>	1,340	1,369	1,393	1,415	1,439		
Polaridad	Permitividad $\epsilon$	13,744	<b>13,524</b>	13,315	12,898	12,459	11,995	-		
	Función de Kirkwood $g(\epsilon)$	0,45	$\lambda_{\text{Bet}}$ (cm <sup>-1</sup> )	590,2	$\lambda_{\text{NAni}}$ (cm <sup>-1</sup> )	307,93	$\alpha_{\text{calc}}$	0,61	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ (cm <sup>-1</sup> )	307,50
	Momento $\mu / \text{D}$	4,19	$E_T^N$	0,55	$\pi^*$	0,70	$\alpha$	0,58	$\beta$	0,47
Volatilidad	p.eb. / °C / K	178 451	$\Delta H_{\text{vap}}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	45,23	$c$ MPa	203,48	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	14,26	$P_{\text{vap}}^{25}$ mmHg	1,9
Seguridad	“Poco inflamable”	$FP_{\text{calc}}$	30 °C	$FP_{\text{lit}}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.	
Hidrofobia	$\Delta \text{Log } P^{298}$ Factor hidrofílico	1,832 -0,461	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )			Inmiscible 0,1				
Solubilidad	Miscible con alcoholes, AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, DMSO, n-pentano, THF y tolueno; inmiscible con agua.									
Toxicidad	Clasificación	$\text{Log } LC_{50} (\text{D.m, } 48 \text{ h})$	2,39[2,97]	$\text{Log } LD_{50} (\text{rata, oral})$	3,58					
	Passino & Smith <sup>a</sup>	$\text{Log } LC_{50} (\text{F.m, } 96 \text{ h})$	2,39	$\text{Log } IGC_{50} (\text{T.p, } 48 \text{ h})$	n.d.					
	“Harmless”	Mutagenicidad	<b>0,35 &lt; 0,5</b>	Tox. en el desarrollo	<b>0,28 &lt; 0,5</b>					
Coeficientes y ajustes Parámetros-Temperatura	$k_S = 8,04 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,001533 \text{ T} + 1,7564$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000375 \text{ T} + 1,4574$	$r^2$ 0,9998					
	$k_T = 8,26 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,2557 \text{ T} + 131,63$	$r^2$ 0,9995	$R_m = 0,0088 \text{ T} + 41,615$	$r^2$ 0,9818					
	$\alpha = 0,0012 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,290 \text{ T} + 1958,7$	$r^2$ 0,9999	$f(n) = -0,00014 \text{ T} + 0,2182$	$r^2$ 0,9998					
	$C_{P,m} = 358 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0760 \text{ T} + 45,66$	$r^2$ 0,9986	$\ln \eta = 19,873/\text{RT} - 7,146$	$r^2$ 0,9992					
	$C_{V,m} = 348 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0025 \text{ T} + 0,574$	$r^2$ 0,9961	$\epsilon = -0,0430 \text{ T} + 26,478$	$r^2$ 0,9996					



Disolvente 3F13F. Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>19</sup>F RMN, APT, <sup>19</sup>F RMN{H}, CG-MS y HSQC.

**Nombre (código)** 1,3-Dipropoxi-2-metoxipropano (**313**)  
**Aspecto** Líquido incoloro  
**Fórmula molecular** C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (63,12% C, 11,65% H, 25,23% O)  
**CAS** ¡Nuevo!



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3,35-3,43 (m, 5H, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub>, H<sub>2</sub>), 3,33 (t, 4H, J = 6,6 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,32 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1,49 (sx, 4H, J = 7,3 Hz, H<sub>4</sub>, H<sub>4'</sub>), 0,85 (t, 6H, J = 7,4 Hz, H<sub>5</sub>, H<sub>5'</sub>)

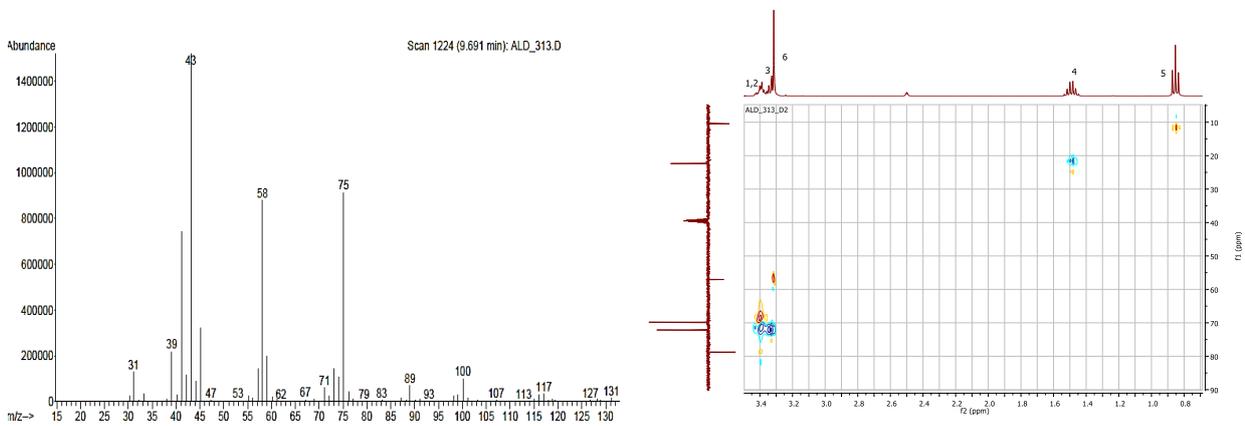
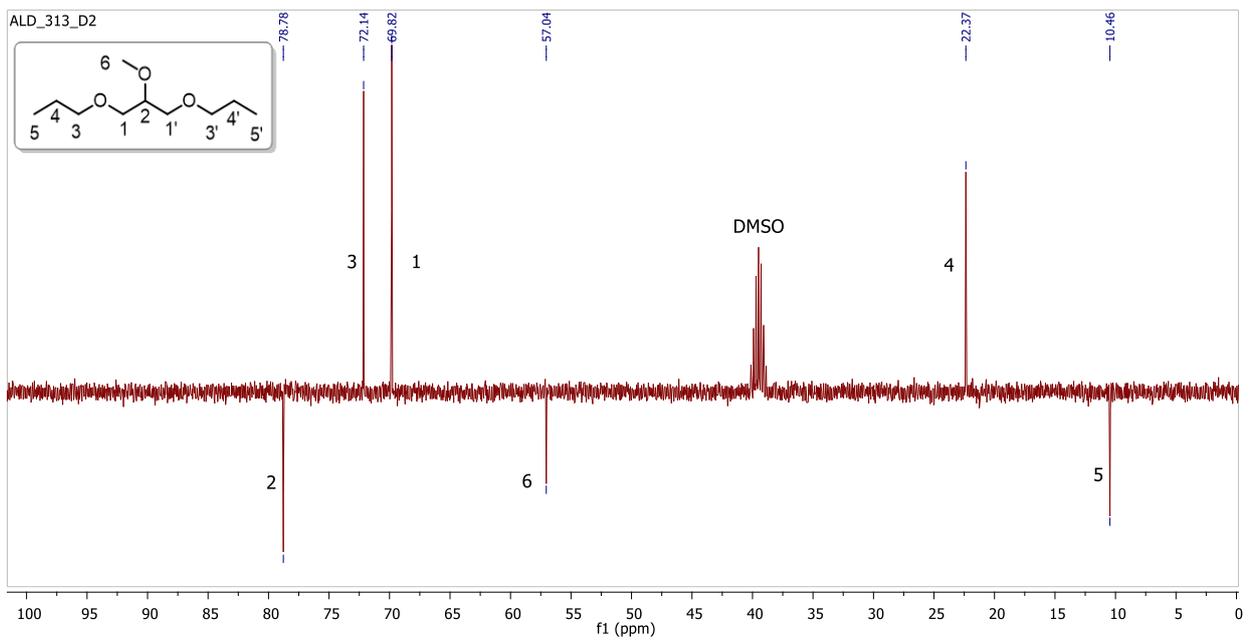
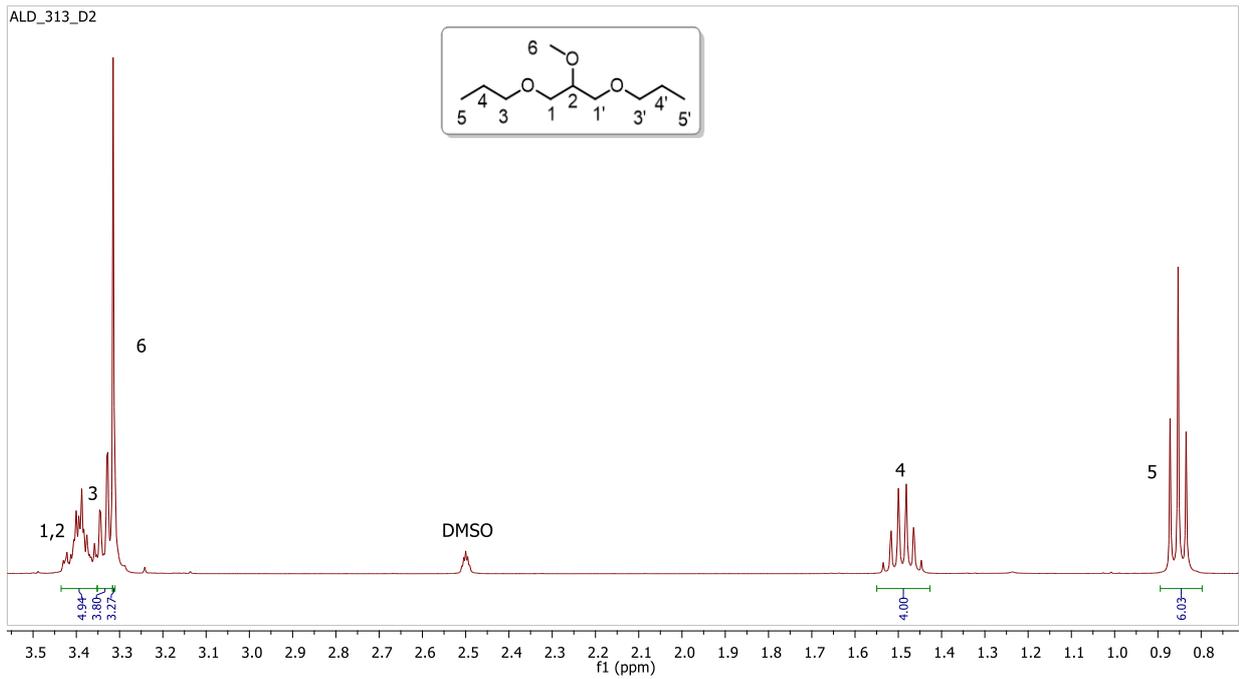
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 78,8 (CH, C<sub>2</sub>), 72,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 69,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 57,0 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 22,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4/4'</sub>), 10,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5/5'</sub>)

**HRMS (ESI<sup>+</sup>):** *m/z* calculado = 213,1461, *m/z* experimental = 213,1468 (M+Na<sup>+</sup>)

**IR (ATR):** ν<sub>max</sub> 2961, 2934, 2864, 1463, 1380, 1333, 1198, 1112, 953 cm<sup>-1</sup>

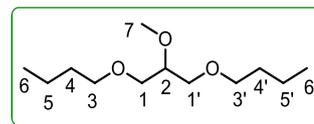
**CG-MS (EI):** *m/z*: 100, 89, 75, 58, 43 (100%), 41, 39

M = 190,28 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
<b>Densidad</b>	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	-	<b>0,88414</b>	0,87969	0,87081	0,86190	0,85296	-		
<b>Volumen molar</b>	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	-	<b>215,21</b>	216,30	218,51	220,77	223,08	-		
<b>Velocidad del sonido</b>	u / m·s <sup>-1</sup>	-	<b>1220,2</b>	1201,7	1165,2	1129,3	1094,3	-		
<b>Viscosidad cinemát.</b>	ν / cSt	-	<b>1,689</b>	1,520	1,257	1,028	0,864	0,745		
<b>Viscosidad dinámica</b>	η / cP	-	<b>1,493</b>	1,337	1,095	0,886	0,737	-		
<b>Tensión superficial</b>	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>25,77</b>	25,35	24,66	23,92	-	-		
<b>Índice de refracción</b>	n <sub>D</sub>	1,4131	<b>1,4111</b>	1,4090	1,4049	1,4008	1,3969	1,3928		
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>21,19</b> Å <sup>3</sup>	<b>53,45</b>	53,48	53,54	53,61	53,71	53,82		
<b>Función dieléctrica</b>	f(n)	0,249	<b>0,248</b>	0,247	0,245	0,243	0,241	0,239		
<b>Calor específico</b>	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	1,481	<b>1,495</b>	1,511	1,543	1,568	1,594	1,620		
<b>Polaridad</b>	<b>Permitividad</b> ε	-	<b>4,110</b>	4,050	3,930	3,817	3,711	-		
	<b>Función de Kirkwood</b> g(ε)	0,34	λ <sup>Bet</sup> (cm <sup>-1</sup> )	802,6	λ <sup>NAni</sup> (cm <sup>-1</sup> )	305,00	α <sub>calc.</sub>	-0,13	λ <sup>NPhOH</sup> (cm <sup>-1</sup> )	307,90
	<b>Momento</b> μ / D	1,87	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,15	π*	0,57	α	0,11	β	0,56
<b>Volatilidad</b>	<b>p.eb.</b> / °C / K	180 453	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	44,30	c MPa	198,89	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	14,10	P <sub>vap</sub> <sup>25</sup> mmHg	1·10 <sup>-1</sup>
<b>Seguridad</b>	“Combustible”	FP <sub>calc</sub>	77 °C	FP <sub>lit</sub>	n.d.	T <sub>10%</sub>	n.d.	T <sub>50%</sub>	n.d.	
<b>Hidrofobia</b>	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	1,562 -0,748	<b>Miscibilidad con agua (%)</b> <b>Solubilidad en agua (g·L<sup>-1</sup>)</b>			Inmiscible 26,1				
<b>Solubilidad</b>	Miscible con AcOEt, acetona, ACN, DCM, DE, DMSO, hidrocarburos como n-pentano, tetrahidrofurano, tolueno y alcoholes (MeOH, BuOH); inmisible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)		1,86	Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)		3,47			
	<b>Passino &amp; Smith<sup>a</sup></b>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)		2,11	Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)		2,49			
	<b>“Harmless”</b>	Mutagenicidad		0,05 < 0,5	Tox. en el desarrollo		0,65 > 0,5			
<b>Coefficientes y ajustes</b> <b>Parámetros-Temperatura</b>	k <sub>S</sub> = 7,60·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000891 T + 1,1497		r <sup>2</sup> 1,0000	n = -0,000406 T + 1,5322		r <sup>2</sup> 0,9999			
	k <sub>T</sub> = 7,80·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,2246 T + 148,21		r <sup>2</sup> 0,9999	R <sub>m</sub> = 0,0072 T + 51,293		r <sup>2</sup> 0,9907			
	α = 0,0010 K <sup>-1</sup>	u = -3,600 T + 2293,0		r <sup>2</sup> 0,9999	f(n) = -0,00014 T + 0,2408		r <sup>2</sup> 0,9999			
	C <sub>P,m</sub> = 284 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0732 T + 47,58		r <sup>2</sup> 0,9991	ln η = 16,695/RT - 6,331		r <sup>2</sup> 0,9997			
	C <sub>V,m</sub> = 277 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0028 T + 0,673		r <sup>2</sup> 0,9971	ε = -0,0120 T + 7,816		r <sup>2</sup> 0,9991			



Disolvente 313. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT), CG-MS y HSQC.

Nombre (código)	1,3-Dibutoxi-2-metoxipropano ( <b>414</b> )
Aspecto	Líquido incoloro
Fórmula molecular	<b>C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub></b> (66,01% C, 12,00% H, 21,98% O)
CAS	¡Nuevo!



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3,32-3,47 (m, 5H, H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub>, H<sub>2</sub>), 3,37 (t, 4H, *J* = 6,6 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,31 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1,47 (q, 4H, *J* = 6,2 Hz, H<sub>4</sub>, H<sub>4'</sub>), 1,31 (sx, 4H, *J* = 7,2 Hz, H<sub>5</sub>, H<sub>5'</sub>), 0,87 (t, 6H, *J* = 7,3 Hz, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>)

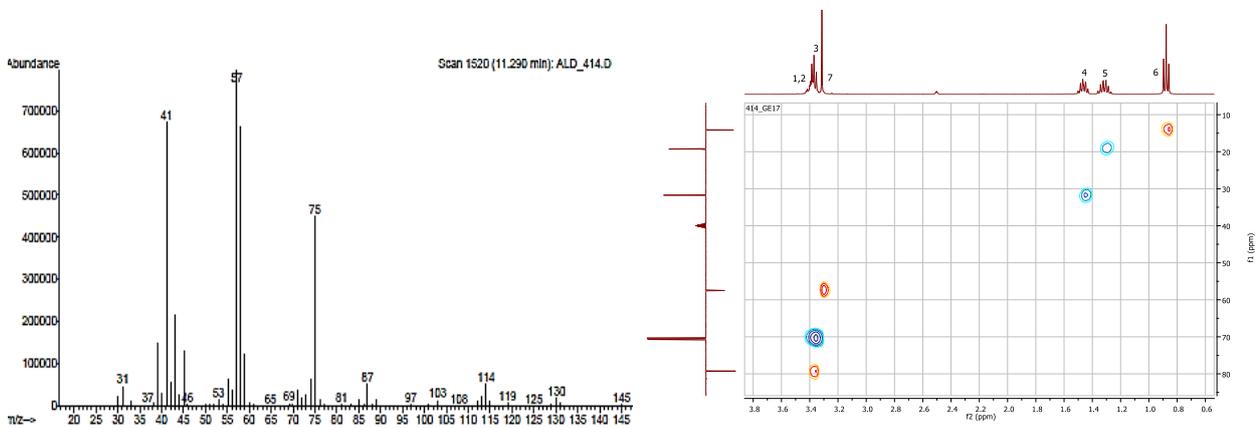
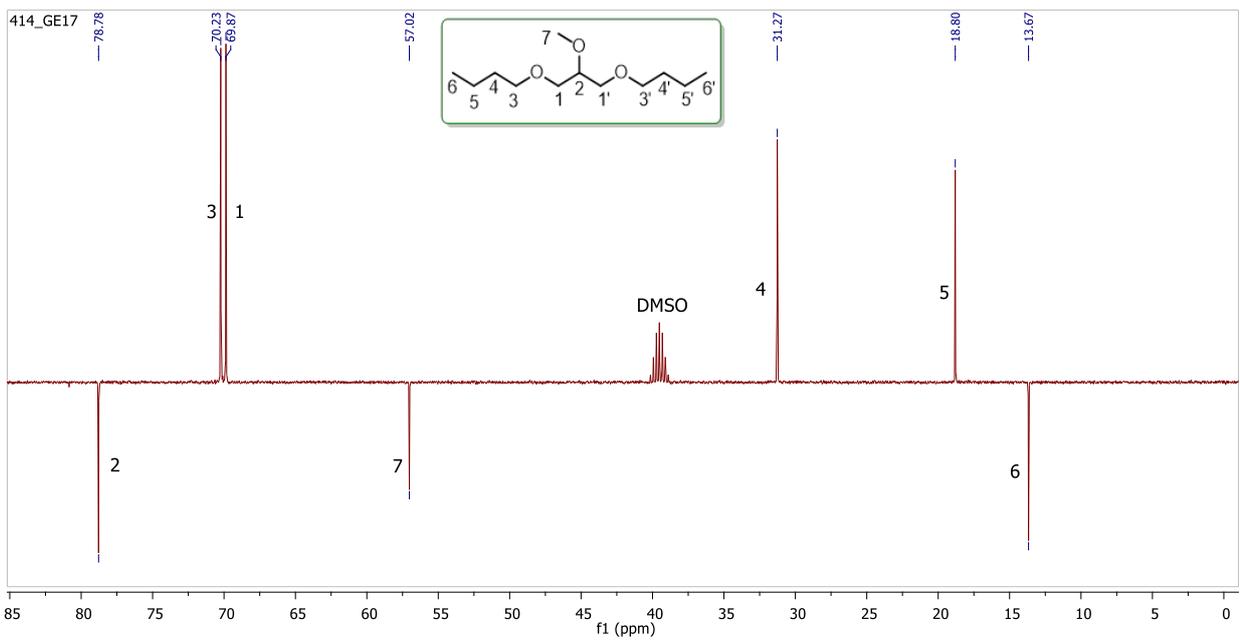
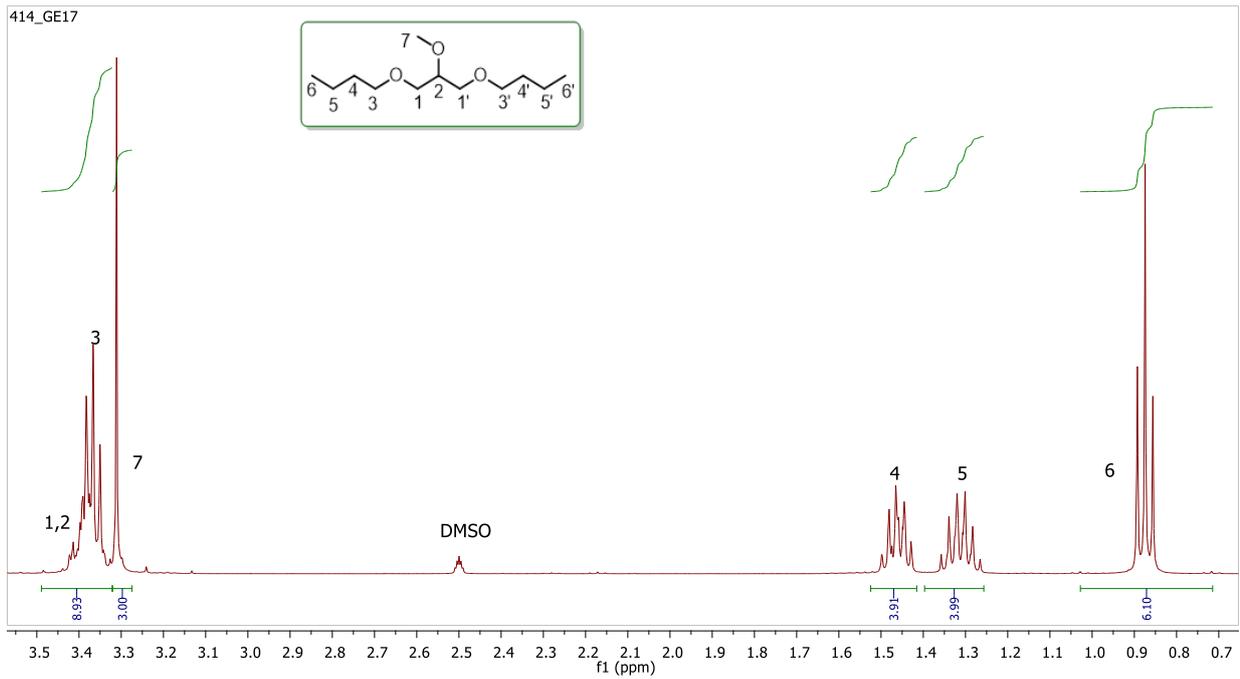
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 78,8 (CH, C<sub>2</sub>), 70,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3/3'</sub>), 69,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/1'</sub>), 57,0 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4/4'</sub>), 18,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5/5'</sub>), 13,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6/6'</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 241,1774, *m/z* experimental = 241,1776 (M+Na<sup>+</sup>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 2958, 2931, 2864, 1466, 1377, 1198, 1112 cm<sup>-1</sup>

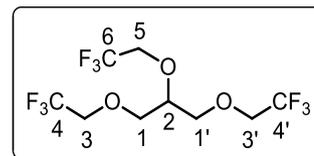
CG-MS (EI): *m/z*: 130, 114, 87, 75, 59, 57 (100%), 41, 31

M = 218,33 g·mol <sup>-1</sup>		20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C		
Densidad	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	0,88876	<b>0,88452</b>	0,88028	0,87180	0,86329	0,85492	-		
Volumen molar	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	245,66	<b>246,83</b>	248,02	250,44	252,90	255,38	-		
Velocidad del sonido	u / m·s <sup>-1</sup>	-	<b>1249,7</b>	1231,5	1195,8	1160,9	1126,7	-		
Viscosidad cinemát.	ν / cSt	-	<b>2,416</b>	2,120	1,699	1,375	1,152	0,975		
Viscosidad dinámica	η / cP	-	<b>2,137</b>	1,866	1,481	1,187	0,984	-		
Tensión superficial	γ / mN·m <sup>-1</sup>	-	<b>25,19</b>	24,80	24,13	23,35	-	-		
Índice de refracción	n <sub>D</sub>	1,4203	<b>1,4185</b>	1,4168	1,4127	1,4088	1,4050	1,4007		
Polarizabilidad y R <sub>m</sub>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>24,68</b> Å <sup>3</sup>	<b>62,27</b>	62,35	62,41	62,50	62,59	62,68		
Función dieléctrica	f(n)	0,253	<b>0,252</b>	0,251	0,249	0,247	0,245	0,243		
Calor específico	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	1,465	<b>1,478</b>	1,497	1,531	1,557	1,583	1,606		
Polaridad	Permitividad ε	4,276	<b>4,215</b>	4,152	4,021	3,901	3,780	-		
	Función de Kirkwood g(ε)	0,34	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	807,75	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	304,00	α calc.	-0,11	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	306,95
	Momento μ / D	2,02	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,14	π*	0,52	α	0,15	β	0,56
Volatilidad	p.eb. / °C / K	244 517	ΔH <sub>vap</sub> kJ·mol <sup>-1</sup>	48,77	c MPa	187,56	δ <sub>H</sub> MPa <sup>1/2</sup>	13,70	P <sub>vap</sub> <sup>25</sup> mmHg	2·10 <sup>-2</sup>
Seguridad	“Combustible”	FP <sub>calc</sub>	88 °C	FP <sub>lit</sub>	n.d.	T <sub>10%</sub>	n.d.	T <sub>50%</sub>	n.d.	
Hidrofobia	ΔLog P <sup>298</sup> Factor hidrofílico	2,475 -0,781	Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )			Inmiscible 2,6				
Solubilidad	Miscible con AcOEt, acetona, ACN, DCM, DE, DMSO, hidrocarburos como n-pentano o n-decano, tetrahidrofurano, tolueno y alcoholes (MeOH, BuOH); inmiscible con agua.									
Toxicidad	Clasificación	Log LC <sub>50</sub> (D.m, 48 h)	1,22[2,12]	Log LD <sub>50</sub> (rata, oral)	3,42					
	Passino & Smith <sup>a</sup>	Log LC <sub>50</sub> (F.m, 96 h)	2,30	Log IGC <sub>50</sub> (T.p, 48 h)	2,24					
	“Harmless”	Mutagenicidad	0,15 < 0,5	Tox. en el desarrollo	0,33 < 0,5					
Coeficientes y ajustes Parámetros-Temperatura	k <sub>S</sub> = 7,24·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000847 T + 1,1369	r <sup>2</sup> 1,0000	n = -0,000395 T + 1,5365	r <sup>2</sup> 0,9996					
	k <sub>T</sub> = 7,43·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,2444 T + 173,95	r <sup>2</sup> 0,9999	R <sub>m</sub> = 0,0089 T + 59,642	r <sup>2</sup> 0,9907					
	α = 0,0010 K <sup>-1</sup>	u = -3,515 T + 2297,1	r <sup>2</sup> 0,9999	f(n) = -0,00014 T + 0,2418	r <sup>2</sup> 0,9995					
	C <sub>p,m</sub> = 323 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0727 T + 46,85	r <sup>2</sup> 0,9990	ln η = 18,291/RT - 6,628	r <sup>2</sup> 0,9993					
	C <sub>v,m</sub> = 315 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0028 T + 0,638	r <sup>2</sup> 0,9930	ε = -0,0130 T + 7,927	r <sup>2</sup> 0,9998					



Disolvente 414. Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT), CG-MS y HSQC.

<b>Nombre (código)</b>	1,2,3-Tris(2,2,2-trifluoroetoxi)propano ( <b>3F3F3F</b> )
<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>9</sub>O<sub>3</sub></b> (32,0% C, 3,3% H, 50,6% F, 14,2% O)
<b>CAS</b>	¡Nuevo!



**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, espectro de una mezcla de 3F3F3F y 3F03F):  $\delta$  4,10 (c, 2H,  $J_{H-F} = 9,4$  Hz, H<sub>5</sub>), 4,09 (c, 4H,  $J_{H-F} = 9,4$  Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>), 3,74-3,80 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3,57 (dd, 2H,  $J_{gem} = 10,2$  Hz,  $J = 4,9$  Hz, H<sub>1a</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3,52 (dd, 2H,  $J_{gem} = 10,2$  Hz,  $J = 5,8$  Hz, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'b</sub>)

**<sup>19</sup>F RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  -73,0 (t, CF<sub>3</sub>,  $J = 9,4$  Hz, C<sub>6</sub>), -73,1 (t, CF<sub>3</sub>,  $J = 9,4$  Hz, C<sub>4</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 361,0679,  $m/z$  experimental = n.d. (M+Na<sup>+</sup>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  2940, 2893, 2837, 1460, 1277 (C-F st), 1159, 968, 827 cm<sup>-1</sup>

**CG-MS** (ED):  $m/z$  325, 239 (M<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 168 (M(239)<sup>+</sup>-2HF, -CF<sup>-</sup>), 139 (CH<sup>+</sup>=CH CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 113 (100%, CH<sub>2</sub><sup>+</sup>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 83 (CH<sub>2</sub><sup>+</sup>CF<sub>3</sub>), 61 (M(83)<sup>+</sup>-HF), 43 (M(83)<sup>+</sup>-2HF)

M = 338,17 g·mol<sup>-1</sup>

			20 °C	25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C	
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$		-	1,510	-	-	-	-	-	
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$		-	223,95	-	-	-	-	-	
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$		-	-	-	-	-	-	-	
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$		-	3,930	-	-	-	-	-	
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$		-	5,934	-	-	-	-	-	
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$		-	13,98	-	-	-	-	-	
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$		-	-	-	-	-	-	-	
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$		-	-	-	-	-	-	-	
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$		-	-	-	-	-	-	-	
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$		-	-	-	-	-	-	-	
<b>Polaridad</b>	Momento $\mu / \text{D}$	n.d.	$E_T^N$	n.d.	$\pi^*$	n.d.	$\alpha$	n.d.	$\beta$	n.d.
<b>Volatilidad</b>	p.eb. / °C / K	130 403	$\Delta H_{vap}$ kJ·mol <sup>-1</sup>	n.d.	$c$ MPa	n.d.	$\delta_H$ MPa <sup>1/2</sup>	n.d.	$P_{vap}^{25}$ mmHg	2,0
<b>Seguridad</b>	“Combustible”		$FP_{calc}$	43 °C	$FP_{lit}$	n.d.	$T_{10\%}$	n.d.	$T_{50\%}$	n.d.
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta \text{Log } P^{298}$ Factor hidrofílico		2,840 -0,422		Miscibilidad con agua (%) Solubilidad en agua (g·L <sup>-1</sup> )			Inmiscible 0,1		
<b>Solubilidad</b>	Miscible probablemente con la mayoría de los disolventes orgánicos convencionales; completamente inmiscible con agua.									
<b>Toxicidad</b>	<b>Clasificación</b>		$\text{Log } LC_{50} (D.m, 48 h)$	1,16	$\text{Log } LD_{50} (rata, oral)$	2,74				
	<b>Passino &amp; Smith <sup>a</sup></b>		$\text{Log } LC_{50} (F.m, 96 h)$	1,64	$\text{Log } IGC_{50} (T.p, 48 h)$	n.d.				
	<b>“Pract. harmless”</b>		<b>Mutagenicidad</b>	0,28 < 0,5	<b>Tox. en el desarrollo</b>	0,24 < 0,5				

Las señales observadas en RMN han sido características para cada familia de éteres de glicerol:

		$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\text{OH}_\alpha$	$\text{OH}_\beta$
<b>R00</b>		3,2 - 3,5 (ddd ~ m) 62,7 - 63,2	3,5 - 3,7 (sextuplete) 70,3 - 70,8	3,3 - 3,7 (dos dd) 72,3 - 74,2	4,4 - 4,6 (triplete)	4,5 - 4,8 (doblete)
<b>R0R</b>		3,2 - 3,6 (dos dd) 69,6 - 74,2	3,6 - 3,8 (sextuplete) 68,2 - 69,2	( 3,2 - 3,6 ) (dos dd) 69,6 - 74,2		4,6 - 5,1 (doblete)
<b>RRR</b>		3,3 - 3,7 (dos dd ~ m) 70,5 - 71,8	3,4 - 3,5 (quintuplete) 78,3 - 79,5	( 3,3 - 3,7 ) (dos dd ~ m) 70,5 - 71,8		

Figura 7.57. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y multiplicidades de las señales en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN.

Los éteres estudiados han presentado bandas de absorción IR de los CH y  $\text{CH}_2$ , tanto de tensión simétrica (sim) y asimétrica (as), como de deformación ( $\delta$ ), banda de tensión (st) del enlace O–H entre 3200 y  $3500\text{ cm}^{-1}$ , y otras poco intensas a  $1045\text{--}1080\text{ cm}^{-1}$  (st OH) y del enlace C–OH ( $1200\text{ cm}^{-1}$ ); así como las bandas de tensión propias de la función éter C–O–C (as  $\sim 1115\text{ cm}^{-1}$ ; sim  $\sim 970\text{ cm}^{-1}$ ) y de los sustituyentes.

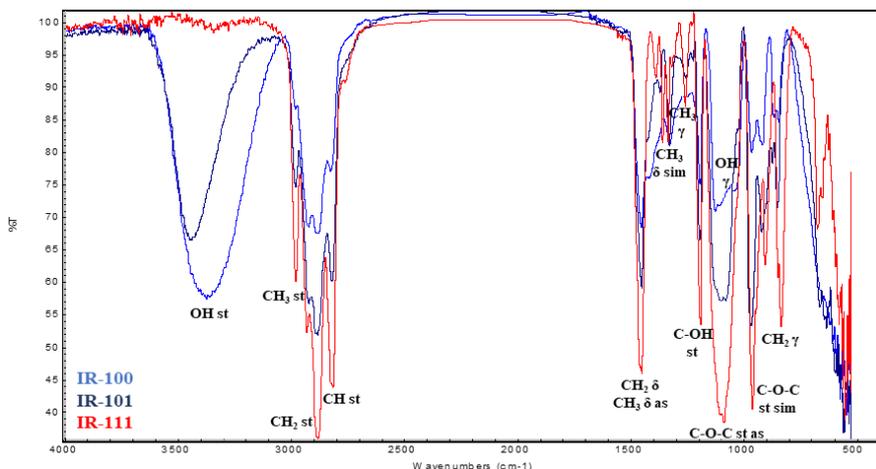


Figura 7.58. Superposición de los espectros IR de 100, 101 y 111, con las bandas características.

Por último, los éteres de glicerol han presentado espectros de masas bastante fragmentados en los que es difícil encontrar el ion molecular  $[\text{M}]^{++}$  ni el ion molecular protonado  $[\text{M}+1]^+$ .

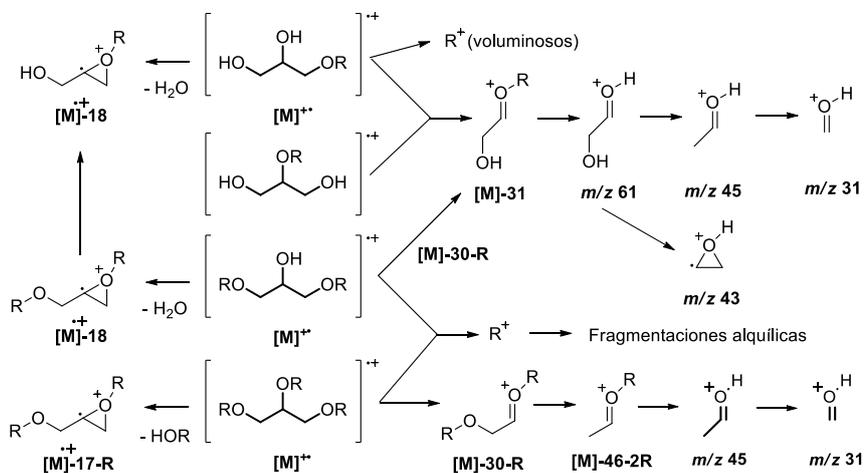
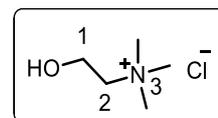


Figura 7.59. Principales rutas de fragmentación de los éteres de glicerol estudiados (CG-MS/EI).

## *DISOLVENTES DE TIPO EUTÉCTICO FORMADOS CON ChCl*

### COMPONENTE HBA

<b>Nombre (código)</b>	Cloruro de colina ( <b>ChCl</b> )
<b>Aspecto</b>	Sólido blanco higroscópico
<b>Fórmula molecular</b>	<b>C<sub>5</sub>H<sub>14</sub>ClNO</b> (43,0% C, 10,1% H, 10,0% N, 11,5% O)
<b>CAS</b>	67-48-1



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,66 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, OH<sub>1</sub>), 3,78-3,84 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3,44 (dd, 2H, *J* = 6,0 Hz, 4,2 Hz, H<sub>2</sub>), 3,15 (s, 9H, H<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 66,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>), 55,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 53,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>)

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calculado = 104,1070, *m/z* experimental = 104,1080 (Ch<sup>+</sup>)

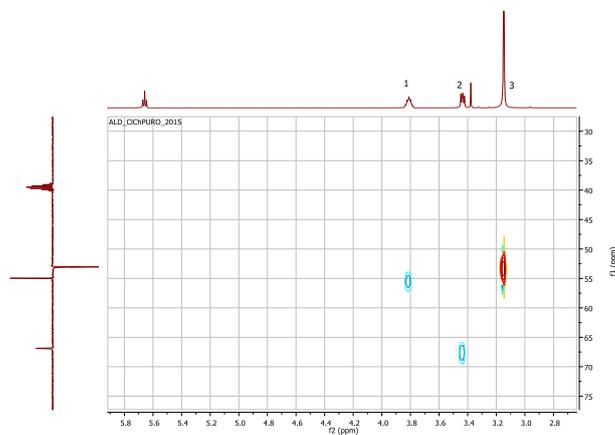
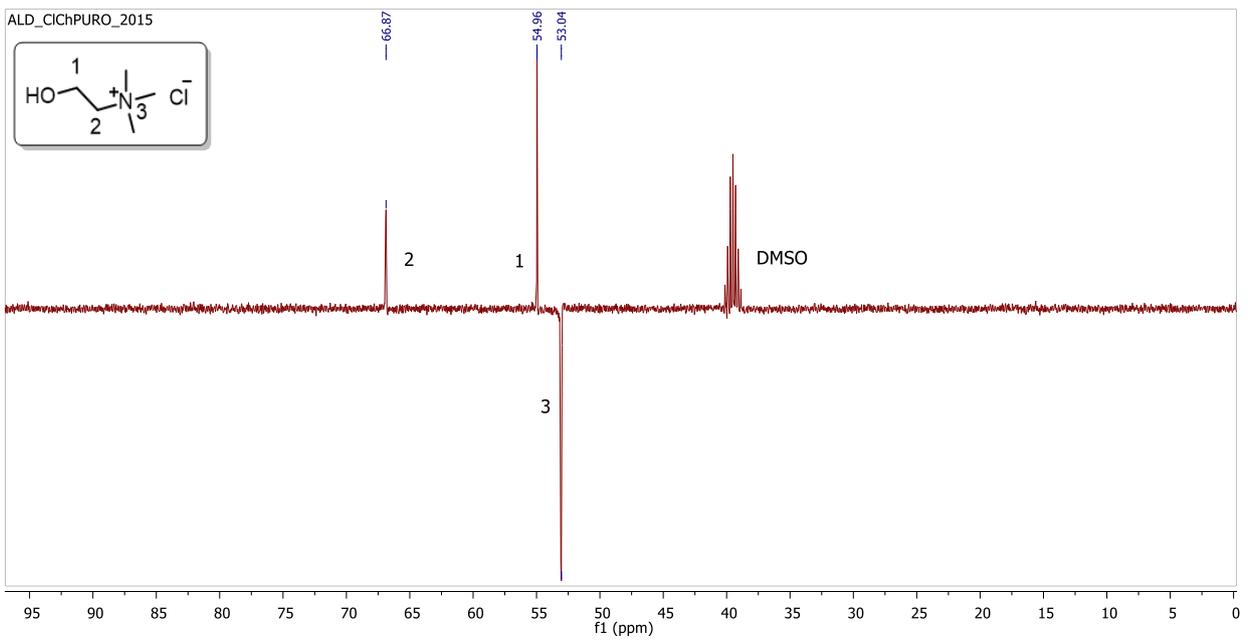
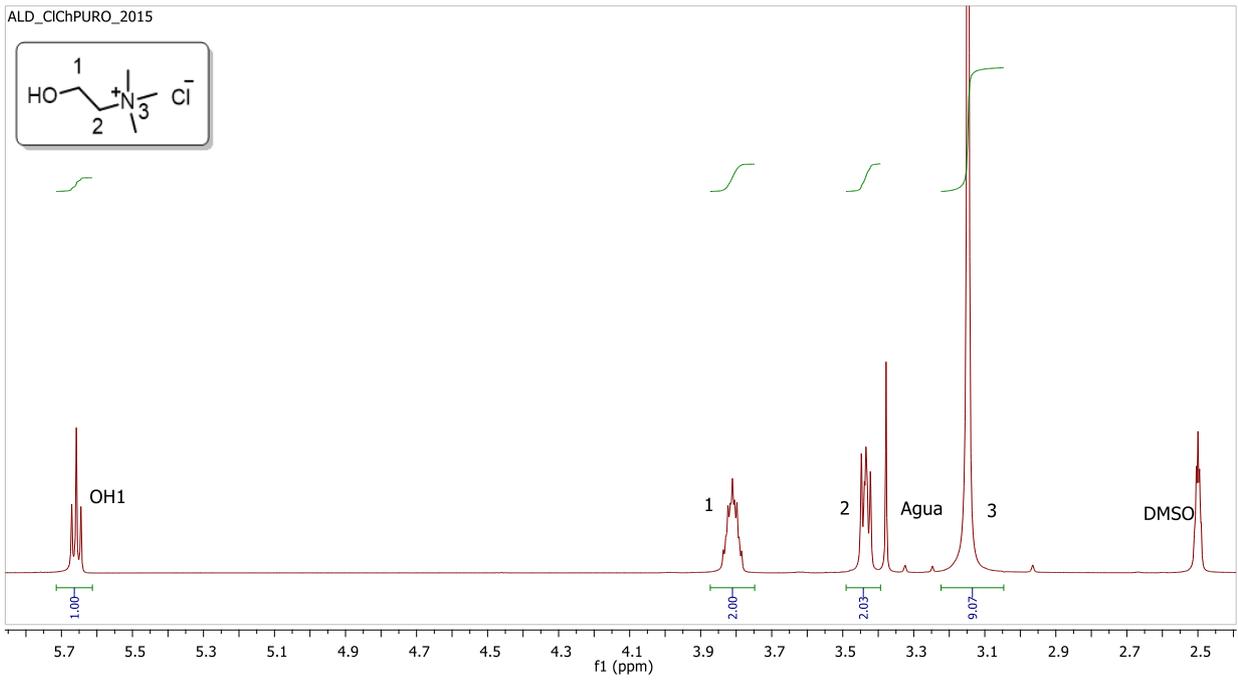
IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3320 (OH), 2957, 2923, 1480, 1351, 1083, 1012, 953 cm<sup>-1</sup>

M<sub>w</sub> (ChCl) = 139,62 g·mol<sup>-1</sup>

p.f. (T<sub>onset</sub>): 302 °C. T<sub>10%</sub> = 313 °C; T<sub>50%</sub> = 317 °C

*c<sub>p</sub>* (J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>): 1,26, 1,31, 1,35, 1,40, 1,44, 1,49, 1,53, 1,58, 1,62; 183 J·mol<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup> (25 °C)

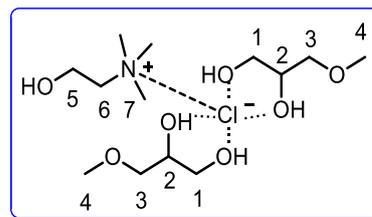
<b>Hidrofobia</b>	$\Delta\text{LogP}^{298}$	-3,770	<b>Solubilidad en agua</b>	650 g·L <sup>-1</sup>	
<b>Solubilidad</b>	Soluble en agua (muy higroscópico), DMSO y alcoholes de cadena corta como MeOH; parcialmente soluble en AcOEt, ACN, DCM, DE y alcoholes de cadena larga; insoluble en hidrocarburos (n-pentano), tolueno, THF y acetona.				
<b>Toxicidad</b>	<i>Rata, vía oral</i> <sup>71</sup>	<b>LD<sub>50</sub> (mg·kg<sup>-1</sup>)</b>	3400	<b>Passino &amp; Smith</b>	Harmless
	<i>Vibrio fischeri</i>	<b>EC<sub>50</sub> (mg·L<sup>-1</sup>)</b>	202897	<b>Mutagenicidad</b>	Negativa
	<i>Daphnia magna</i>	<b>LD<sub>50</sub> (mg·L<sup>-1</sup>)</b>	500	<b>Tox. del desarrollo</b>	Negativa



Sal de amonio ChCl. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **ChCl-100 (1:2)**

Aspecto Líquido incoloro



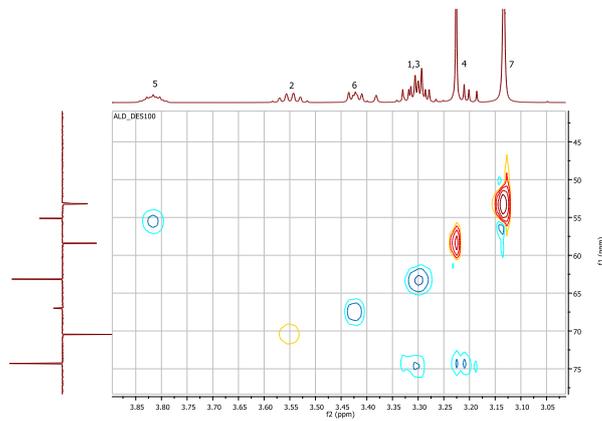
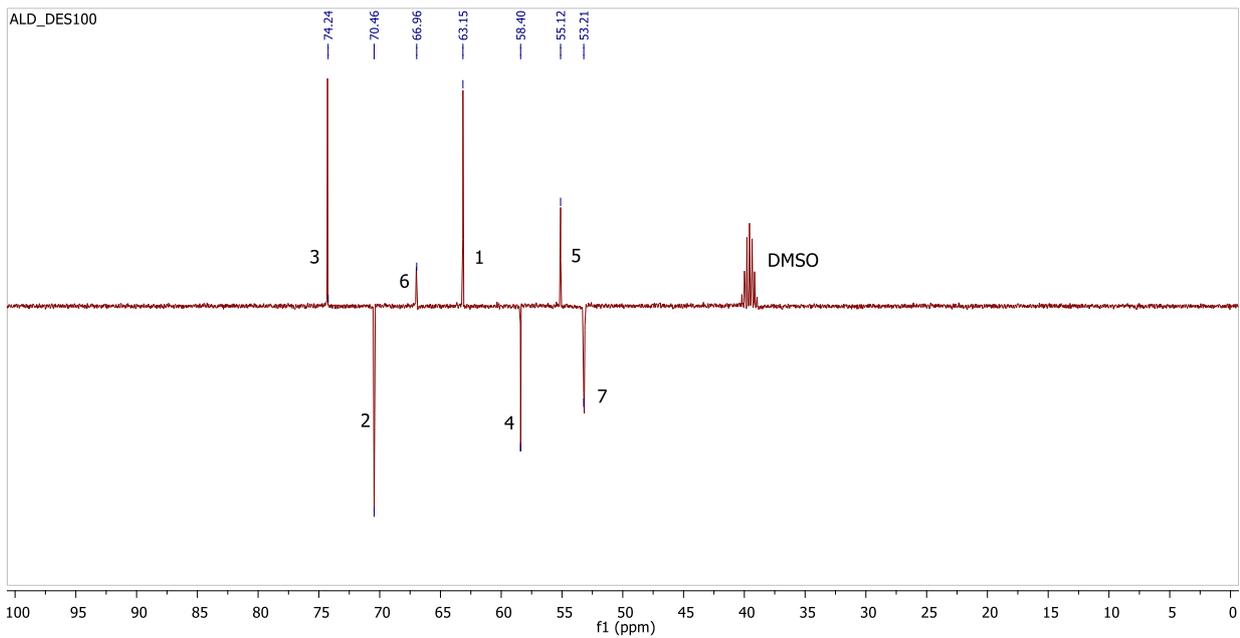
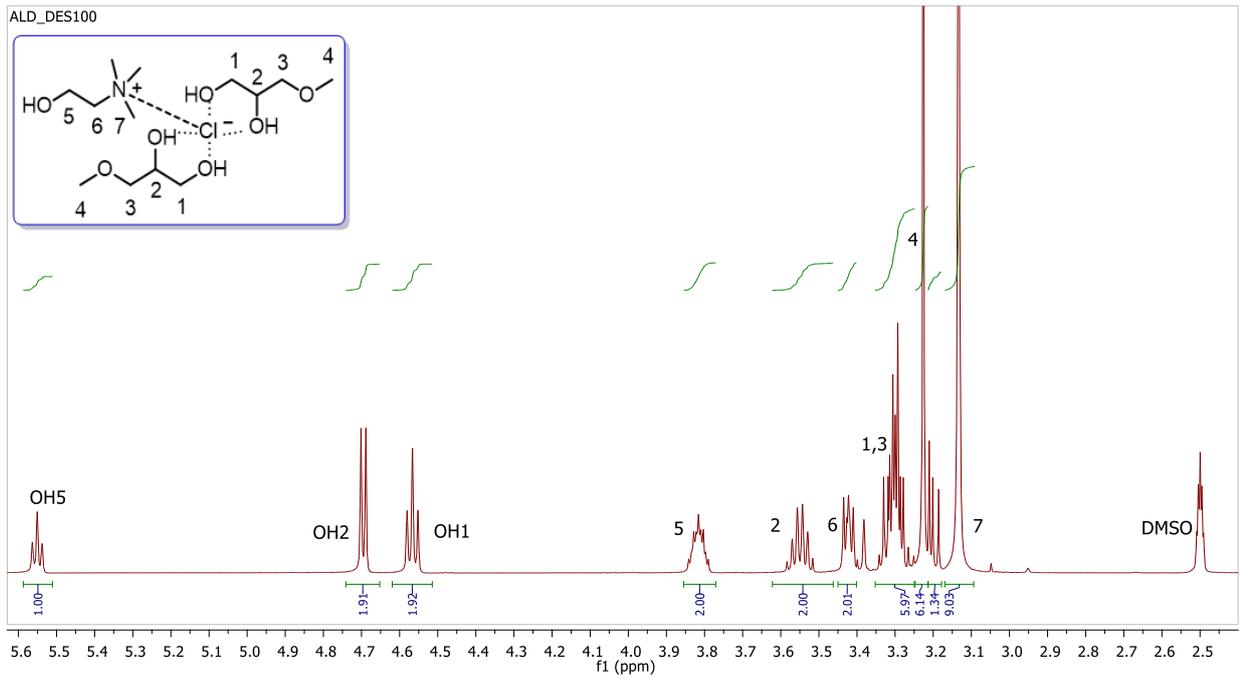
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,55 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>5</sub>), 4,70 (d, 2H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,57 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,78-3,85 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 3,55 (sx, 2H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,41-3,44 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3,23 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,25-3,34 (m, 6H, H<sub>1</sub>, H<sub>3a</sub>), 3,15-3,24 (m, 2H, H<sub>3b</sub>), 3,13 (s, 9H, H<sub>7</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  74,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,5 (CH, C<sub>2</sub>), 67,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 58,4 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 55,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 53,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3326 (OH), 2930, 2929, 2884, 2822, 1477, 1418, 1195, 1127, 1089, 1045, 956  $\text{cm}^{-1}$

$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ):  $-97,5$  °C. Temperatura de trabajo recomendada ( $T_{\text{crit}}$ )  $> 33$  °C

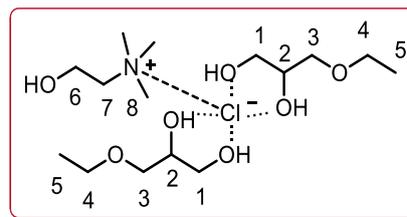
M = 117,29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1,12203	1,11892	1,11275	1,10652	1,10032	1,09724	1,09414
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	104,53	104,82	105,41	106,00	106,60	106,90	107,20
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1789,8	1775,5	1747,4	1714,6	1685,5	1670,6	1655,7
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	117,303	89,449	53,887	34,962	23,848	20,053	17,076
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	131,617	100,087	59,963	38,686	26,241	22,003	18,684
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	41,70	41,50	41,16	40,79	-	-	-
Índice de refracción	$n_D$	1,4704	1,4687	1,4653	1,4619	1,4590	1,4572	1,4558
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	11,57 Å <sup>3</sup>	29,18	29,16	29,14	29,14	29,13	29,13
Función dieléctrica	$f(n)$	0,279	0,278	0,277	0,275	0,273	0,272	0,272
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,164	2,183	2,227	2,270	2,311	2,333	2,353
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	1339,3	1804,3	3330,0	5150,0	7380,0	8573,3	10250,0
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	507, <sup>45</sup>	$\lambda_{\text{NAni}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	316,60	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,90	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	320,75
	$E_T^N$	0,79	$\pi^*$	1,08	$\alpha$	0,62	$\beta$	0,72
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	132	$T_{50\%}$	226 °C
Solubilidad	Completamente miscible con agua (higroscópico), dimetilsulfóxido y con alcoholes y dioles de cadena corta como el metanol; bastante miscible con alcoholes de cadena larga; poco miscible (menos del 10% <i>wt</i> aprox.) con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, MIBK y THF; prácticamente inmiscible con hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y disolventes aromáticos (tolueno, xileno).							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>Harmless</i>		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		5,02		
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	$k_S = 2,78 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000620 T + 1,3068$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000325 T + 1,5672$	$r^2$ 0,9993			
	$k_T = 2,82 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0592 T + 86,87$	$r^2$ 1,0000	$R_m = -0,0013 T + 29,571$	$r^2$ 0,9559			
	$\alpha = 0,0006 \text{ K}^{-1}$	$u = -2,997 T + 2684,2$	$r^2$ 0,9997	$f(n) = -0,00010 T + 0,2488$	$r^2$ 0,9994			
	$C_{p,m} = 254 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0361 T + 52,47$	$r^2$ 0,9994	$\ln \eta = 36,940/RT - 10,056$	$r^2$ 0,9984			
	$C_{v,m} = 251 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0042 T + 0,924$	$r^2$ 0,9989	$\ln \kappa = -38,216/RT + 22,688$	$r^2$ 0,9925			



Disolvente ChCl-100 (1:2). Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **ChCl-200 (1:2)**

Aspecto **Líquido incoloro**



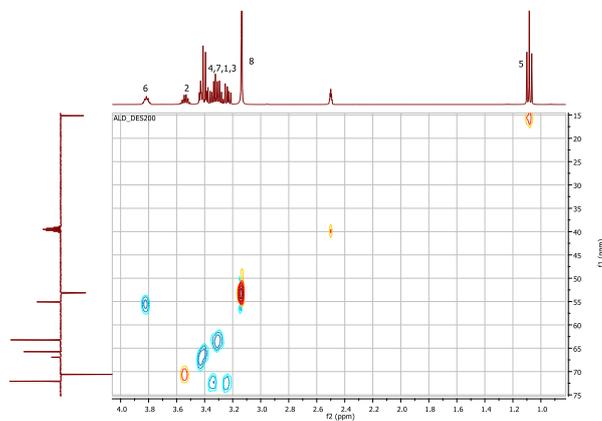
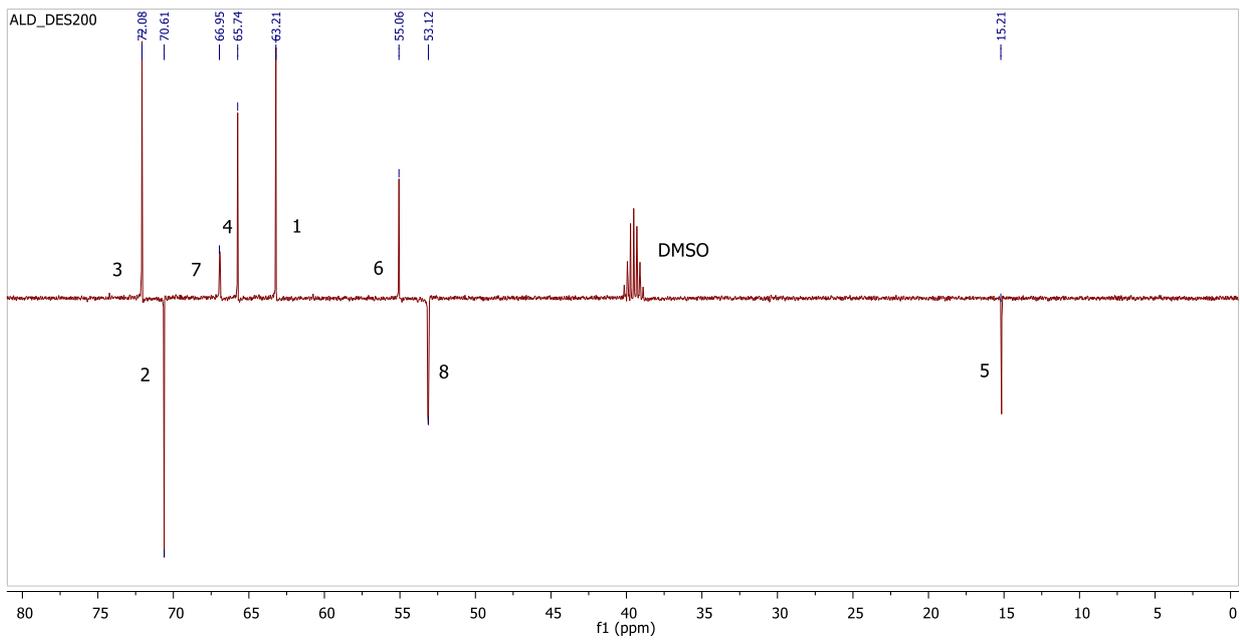
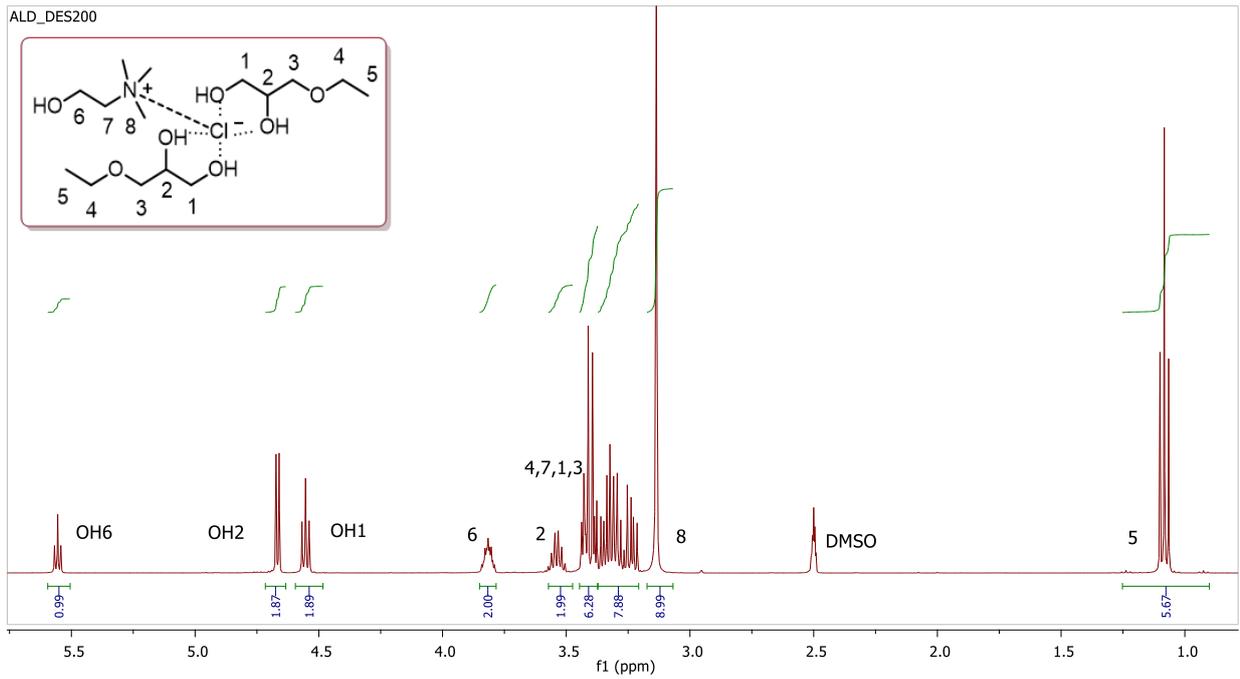
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,56 (t, 1H, *J* = 5,1 Hz, OH<sub>6</sub>), 4,67 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz, OH<sub>2</sub>), 4,55 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz, OH<sub>1</sub>), 3,78-3,85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3,54 (sx, 2H, *J* = 5,3 Hz, H<sub>2</sub>), 3,40 (c, 4H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>4</sub>), 3,20-3,45 (m, 10H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>7</sub>), 3,13 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,08 (t, 6H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 72,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 67,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 65,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 55,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 53,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 15,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3320 (OH), 2973, 2931, 2870, 1483, 1415, 1383, 1174, 1106, 1047, 953 cm<sup>-1</sup>

T<sub>g</sub> (T<sub>onset</sub>): -97 °C (aprox.). Temperatura de trabajo recomendada (T<sub>crit</sub>) > 52 °C

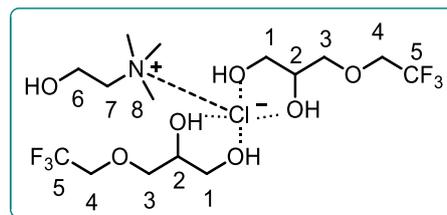
M = 126,64 g·mol <sup>-1</sup>		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	<b>1,085</b>	1,083	1,077	1,072	1,06624	1,06376	1,06099
Volumen molar	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>116,69</b>	116,97	117,57	118,18	118,77	119,05	119,36
Velocidad del sonido	u / m·s <sup>-1</sup>	<b>(1677)</b>	n.d.	n.d.	n.d.	1583,0	1569,5	1556,1
Viscosidad cinemát.	ν / cSt	<b>(130)</b>	n.d.	n.d.	n.d.	28,200	23,403	19,790
Viscosidad dinámica	η / cP	<b>(148)</b>	n.d.	n.d.	n.d.	30,068	24,895	20,997
Tensión superficial	γ / mN·m <sup>-1</sup>	<b>34,20</b>	33,95	33,37	32,92	-	-	-
Índice de refracción	n <sub>D</sub>	<b>(1,4675)</b>	n.d.	n.d.	1,4600	1,4571	1,4554	1,4540
Polarizabilidad y R <sub>m</sub>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>12,84 Å<sup>3</sup></b>	n.d.	n.d.	n.d.	32,35	32,33	32,33
Función dieléctrica	f(n)	<b>(0,276)</b>	n.d.	n.d.	0,274	0,272	0,272	0,271
Calor específico	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	<b>2,187</b>	2,208	2,250	2,291	2,328	2,345	2,362
Conductividad ión.	κ / μS·cm <sup>-1</sup>	<b>n.d.</b>	n.d.	n.d.	3726,7	5410,0	6333,3	7443,3
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	511,5	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	314,30	α <sub>calc.</sub>	0,89	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	319,30
	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,78	π*	0,98	α	0,58	β	0,73
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				T <sub>10%</sub>	> 130	T <sub>50%</sub>	> 230
Solubilidad	Completamente miscible con agua (higroscópico), DMSO y con alcoholes de cadena corta (metanol, etanol...); parcialmente miscible (< 40%) con AcOEt, ACN, DCM, DE, MIBK y con alcoholes de cadena larga; escasamente miscible con acetona, tetrahidrofurano, hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y disolventes aromáticos (tolueno).							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>Harmless</i>		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		4,70		
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	k <sub>S</sub> = 3,26·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000525 T + 1,2412	r <sup>2</sup> 0,9990	n = -0,000299 T + 1,5566	r <sup>2</sup> 0,9992			
	k <sub>T</sub> = 3,29·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,0588 T + 99,19	r <sup>2</sup> 0,9989	R <sub>m</sub> = -0,0026 T + 33,225	r <sup>2</sup> 0,7433			
	α = 0,0005 K <sup>-1</sup>	u = -2,696 T + 2481,2	r <sup>2</sup> 1,0000	f(n) = -0,00010 T + 0,2461	r <sup>2</sup> 0,9993			
	C <sub>p,m</sub> = 277 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0521 T + 49,74	r <sup>2</sup> 0,9976	ln η = 34,137/RT - 8,923	r <sup>2</sup> 0,9996			
	C <sub>v,m</sub> = 275 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0039 T + 1,036	r <sup>2</sup> 0,9985	ln κ = -31,878/RT + 20,093	r <sup>2</sup> 0,9993			



Disolvente ChCl-200 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **ChCl-3F00 (1:2)**

Aspecto Líquido incoloro



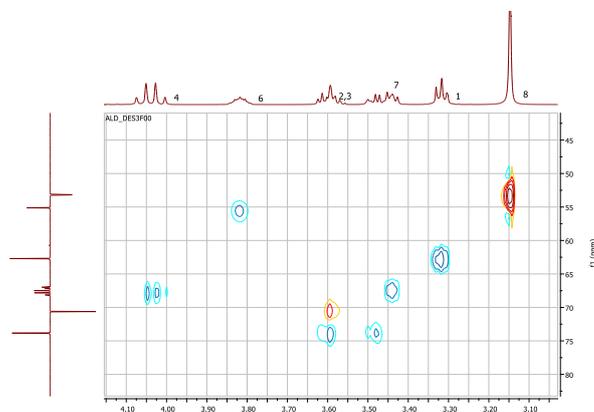
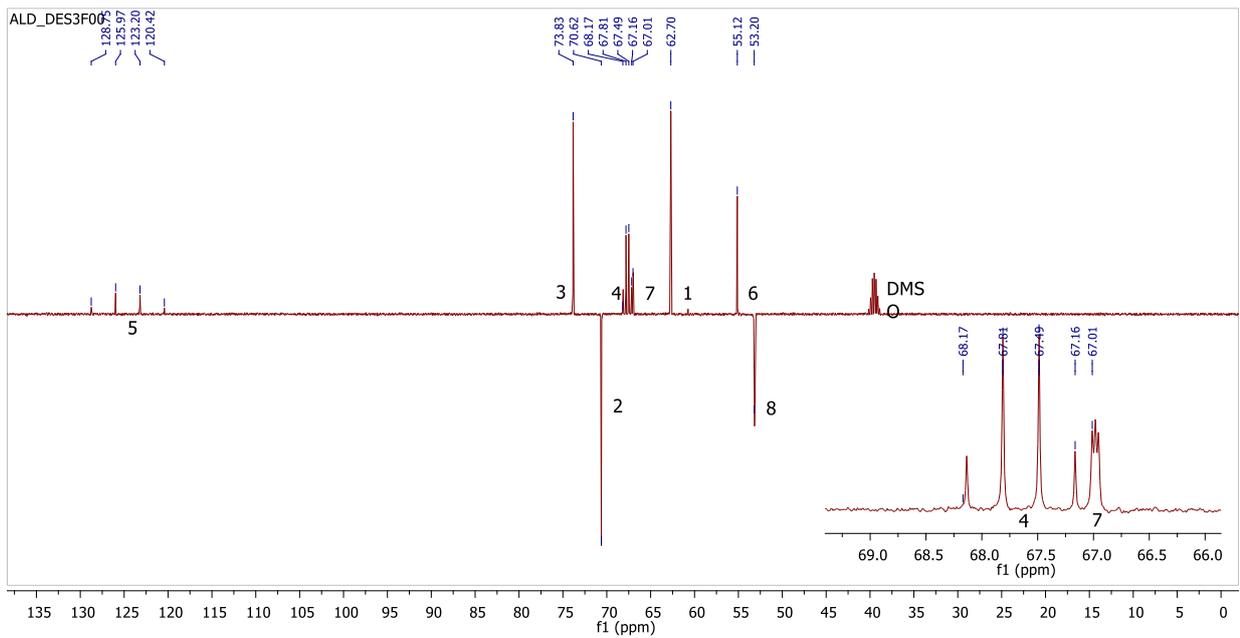
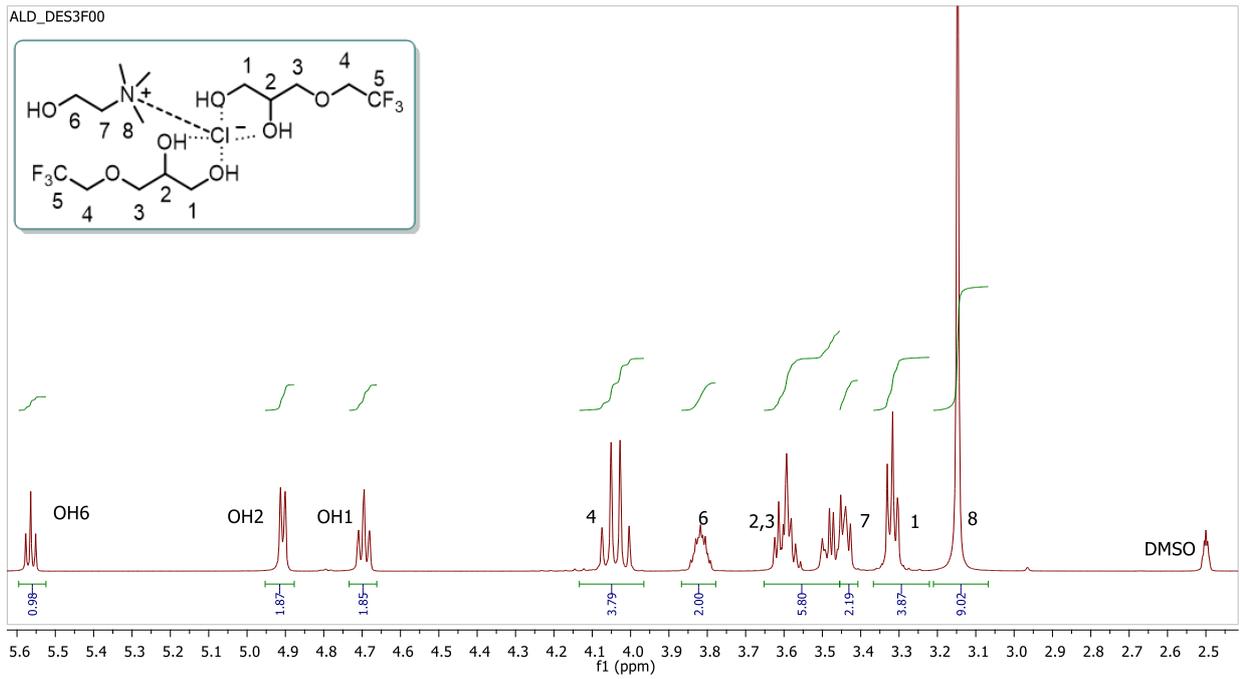
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,56 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>6</sub>), 4,91 (d, 2H,  $J = 4,9$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,69 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 4,04 (c, 4H,  $J_{H-F} = 9,4$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,78-3,84 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3,46-3,66 (m, 6H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 3,42-3,46 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 3,31 (dd, 4H,  $J_{gem} = 11,0$  Hz,  $J = 5,9$  Hz, H<sub>1</sub>), 3,15 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  124,6 (c, CF<sub>3</sub>,  $J = 277,0$  Hz, C<sub>5</sub>), 73,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 67,7 (c, CH<sub>2</sub>,  $J = 32,0$  Hz, C<sub>4</sub>), 67,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 62,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 55,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 53,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{max}$  3320 (OH), 2931, 2884, 1480, 1421, 1277 (C-F st), 1165, 1050, 959, 827  $\text{cm}^{-1}$

$T_g$  ( $T_{onset}$ ): n.d. Temperatura de trabajo recomendada ( $T_{crit}$ ) > 20 °C

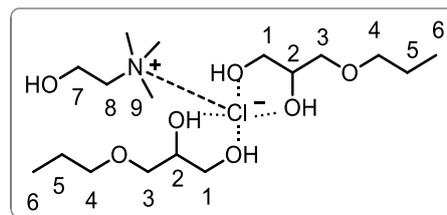
$M = 162,62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	<b>1,28521</b>	1,28124	1,27310	1,26488	1,25673	1,25268	1,24861
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>126,53</b>	126,92	127,74	128,57	129,40	129,82	130,24
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	<b>1483,3</b>	1469,8	1443,6	1416,5	1390,5	1376,9	1363,9
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	<b>124,007</b>	93,642	57,135	37,638	25,776	21,443	18,358
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	<b>159,375</b>	119,977	72,739	47,607	32,394	26,862	22,922
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	<b>31,24</b>	31,02	30,64	30,20	-	-	-
Índice de refracción	$n_D$	<b>1,4275</b>	1,4260	1,4234	1,4207	1,4181	1,4168	1,4154
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>12,89 Å<sup>3</sup></b>	32,52	32,55	32,58	32,62	32,63	32,64
Función dieléctrica	$f(n)$	<b>0,257</b>	0,256	0,255	0,253	0,252	0,251	0,251
Calor específico	$c_P / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	<b>1,824</b>	1,849	1,903	1,953	2,002	2,026	2,050
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	<b>1214,7</b>	1601,7	2910,0	4230,0	5810,0	6736,7	7843,3
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{Bet}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	501,82	$\lambda_{NAni}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	315,53	$\alpha_{calc.}$	0,92	$\lambda_{NPhOH}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	321,30
	$E_T^N$	0,81	$\pi^*$	1,04	$\alpha$	0,76	$\beta$	0,77
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	> 130	$T_{50\%}$	> 230
Solubilidad	Completamente miscible con agua (higroscópico), DMSO y con alcoholes de cadena corta (metanol, etanol); parcialmente miscible (< 40%) con AcOEt, ACN, DCM, DE, MIBK y con alcoholes de cadena larga (butanol); escasamente miscible con acetona y con tetrahidrofurano; inmisible con hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y con disolventes aromáticos (tolueno).							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>Harmless</i>		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		3,89		
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	$k_S = 3,54\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000815 T + 1,5282$		$r^2$ 1,0000	$n = -0,000262 T + 1,5056$		$r^2$ 0,9995	
	$k_T = 3,58\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0825 T + 101,90$		$r^2$ 0,9999	$R_m = 0,0029 T + 31,647$		$r^2$ 0,9919	
	$\alpha = 0,0007 \text{ K}^{-1}$	$u = -2,654 T + 2274,5$		$r^2$ 1,0000	$f(n) = -0,00009 T + 0,2311$		$r^2$ 0,9999	
	$C_{P,m} = 297 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0414 T + 43,60$		$r^2$ 0,9988	$\ln \eta = 37,063/RT - 9,912$		$r^2$ 0,9987	
	$C_{V,m} = 293 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_P = 0,0050 T + 0,334$		$r^2$ 0,9995	$\ln \kappa = -34,960/RT + 21,282$		$r^2$ 0,9895	



Disolvente ChCl-3F00 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **ChCl-300 (1:2)**

Aspecto Líquido incoloro



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,57 (t, 1H,  $J = 5,2$  Hz, OH<sub>7</sub>), 4,68 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,57 (t, 2H,  $J = 5,8$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,77-3,85 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 3,55 (sx, 2H,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,42-3,47 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 3,30 (t, 4H,  $J = 6,7$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,21-3,36 (m, 8H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 3,15 (s, 9H, H<sub>9</sub>), 1,47 (sx, 4H,  $J = 7,3$  Hz, H<sub>5</sub>), 0,83 (t, 6H,  $J = 7,4$  Hz, H<sub>6</sub>)

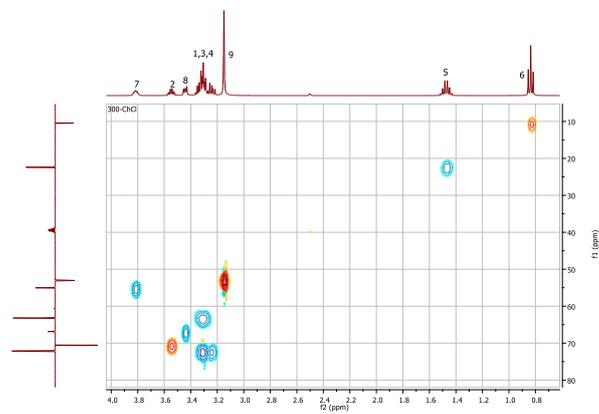
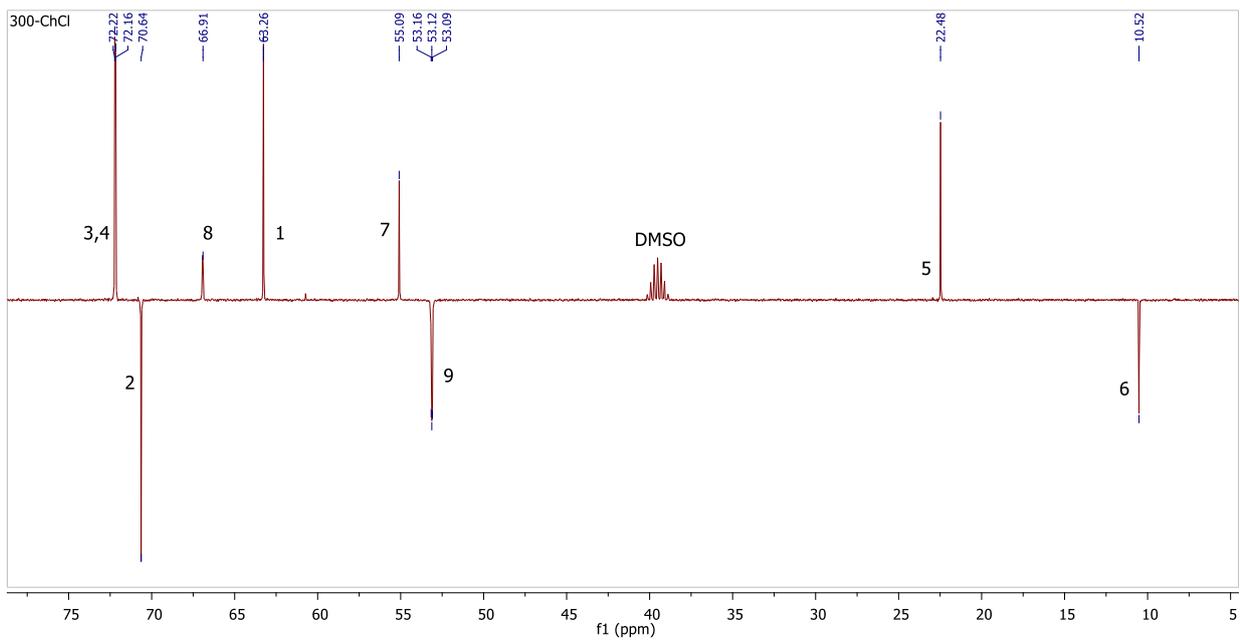
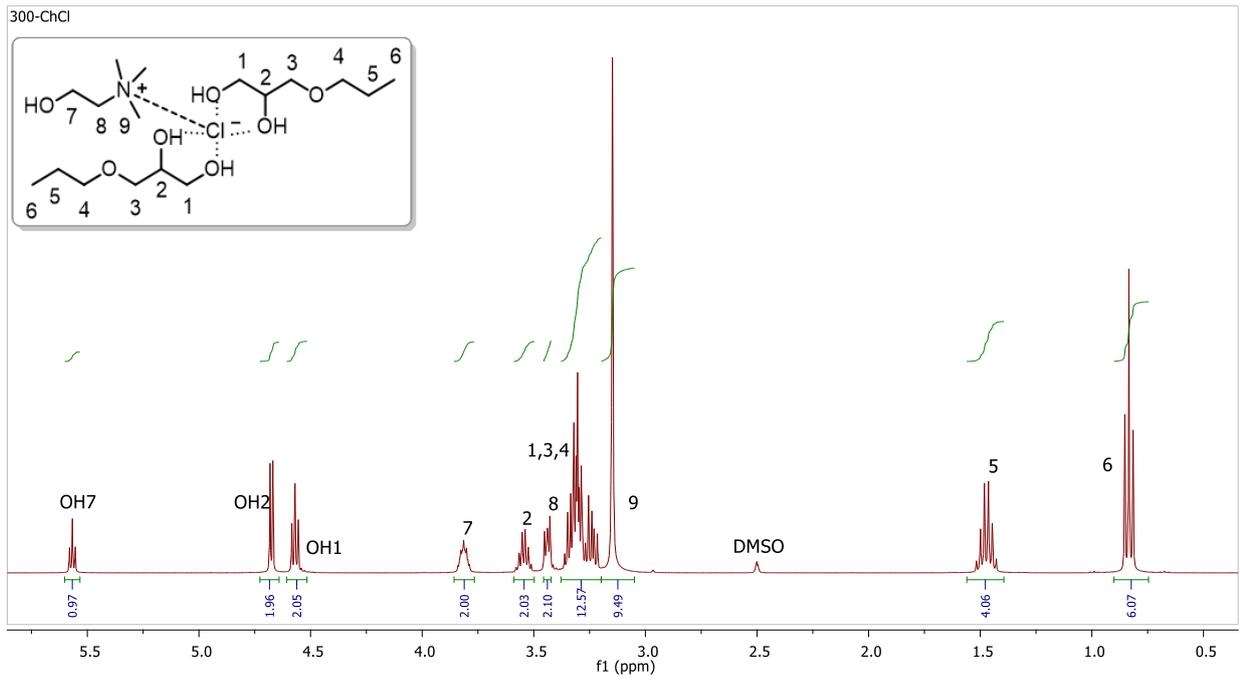
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 66,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 63,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 55,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 53,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 22,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 10,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3333 (OH), 2961, 2934, 2876, 1483, 1465, 1383, 1112, 1051, 953  $\text{cm}^{-1}$

$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ): n.d. Temperatura de trabajo recomendada ( $T_{\text{crit}}$ ) > 67 °C

$M = 135,99 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

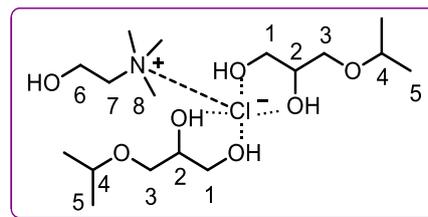
		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	(1,065)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,04074
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	(127,7)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	130,67
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1515,0
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	(145)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	21,397
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	(150)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	22,269
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	(31)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Índice de refracción	$n_D$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,4544	1,4529
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	14,15 Å <sup>3</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	35,31
Función dieléctrica	$f(n)$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,271	0,270
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,027	2,049	2,089	2,128	2,182	2,205	2,229
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5403,2	6298,3
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}}^{\text{N}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	514,15	$\lambda_{\text{NAni}}^{\text{N}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	313,30	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,90	$\lambda_{\text{NPhOH}}^{\text{N}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	319,00
	$E_T^{\text{N}}$	0,77	$\pi^*$	0,94	$\alpha$	0,57	$\beta$	0,74
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	> 130	$T_{50\%}$	> 230
Solubilidad	Completamente miscible con agua, DMSO y con alcoholes de cadena corta (metanol, etanol...); parcialmente miscible (< 40%) con AcOEt, ACN, DCM, DE y con alcoholes de cadena larga; escasamente miscible con acetona y THF; prácticamente inmiscible con hidrocarburos (n-pentano) y disolventes aromáticos (tolueno).							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	Harmless		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		3,80		
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	$k_S = 3,49\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$n = -0,000297 T + 1,5547$		$r^2 1,0000$		$f(n) = -0,00010 T + 0,2457$		$r^2 1,0000$
	$k_T = 3,52\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$c_P = 0,0044 T + 0,714$		$r^2 0,9960$		$\ln \kappa = -31,230/RT + 19,700$		$r^2 0,9991$
	$\alpha = 0,0005 \text{ K}^{-1}$							
	$C_{P,m} = 276 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$							
	$C_{V,m} = 273 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$							



Disolvente ChCl-300 (1:2). Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **ChCl-3i00 (1:2)**

Aspecto Líquido incoloro



$^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,53-5,57 (m, 1H, OH<sub>6</sub>), 4,58-4,63 (m, 2H, OH<sub>2</sub>), 4,48-4,54 (m, 2H, OH<sub>1</sub>), 3,78-3,85 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3,46-3,56 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>), 3,41-3,45 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 3,20-3,39 (m, 8H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>), 3,14 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1,06 (d, 12H,  $J = 6,1$  Hz, H<sub>5</sub>)

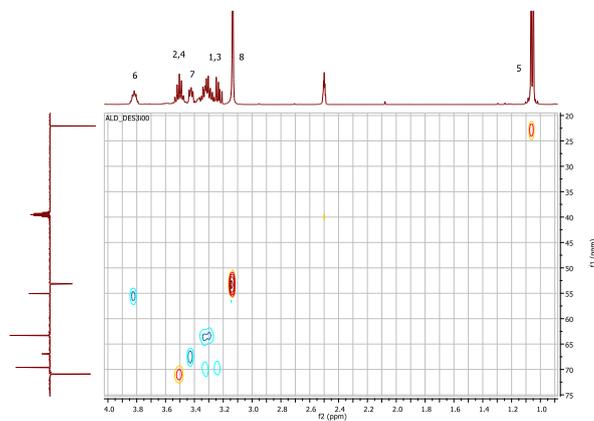
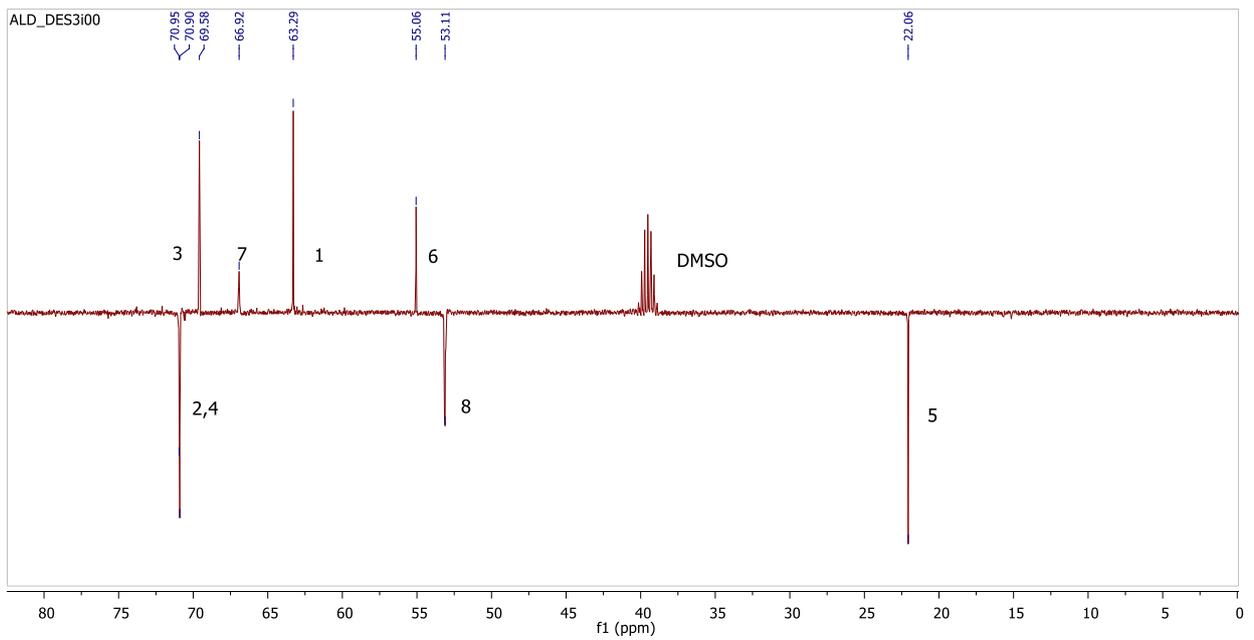
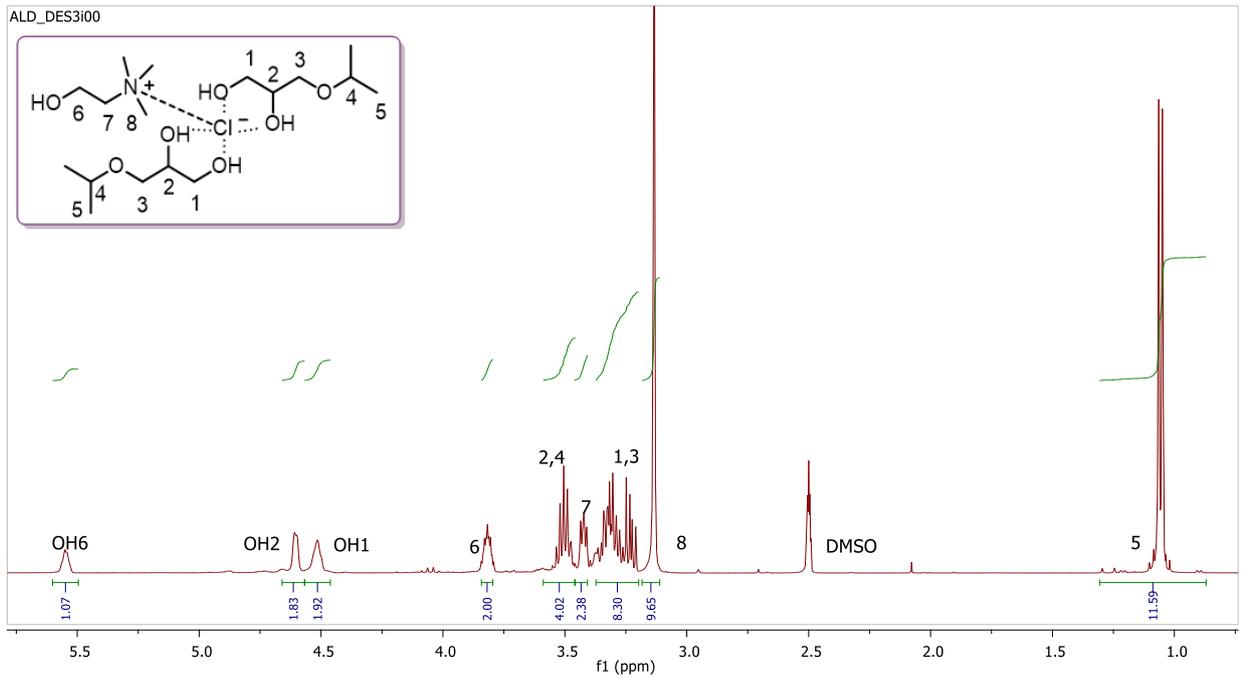
$^{13}\text{C RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  71,0 (CH, C<sub>2</sub>), 70,9 (CH, C<sub>4</sub>), 69,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 66,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 63,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 55,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 53,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 22,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3334 (OH), 2970, 2926, 2872, 1474, 1380, 1336, 1133, 1074  $\text{cm}^{-1}$

$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ): n.d. Temperatura de trabajo recomendada ( $T_{\text{crit}}$ ) > 60 °C

$M = 135,99 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

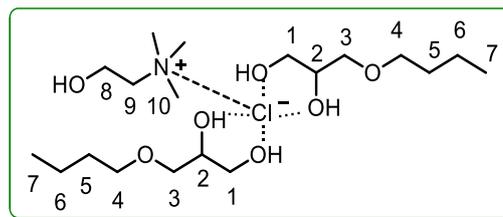
		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	(1,060)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,038	1,035
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	(128,3)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	131,03	131,42
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	(155)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	26,720	22,596
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	(162)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	27,732	23,382
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-
Índice de refracción	$n_D$	(1,4571)	n.d.	n.d.	1,4500	1,4469	1,4454	1,4441
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	13,86 Å <sup>3</sup>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	34,90	34,92
Función dieléctrica	$f(n)$	(0,273)	n.d.	n.d.	0,269	0,267	0,266	0,266
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	1,780	1,801	1,847	1,890	1,935	1,957	1,985
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	n.d.	n.d.	n.d.	2816,7	4240,0	5073,3	6090,0
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}}^{\text{cm}^{-1}}$	515,4	$\lambda_{\text{NAni}}^{\text{cm}^{-1}}$	315,30	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,83	$\lambda_{\text{NPhOH}}^{\text{cm}^{-1}}$	318,80
	$E_T^N$	0,76	$\pi^*$	1,03	$\alpha$	0,55	$\beta$	0,69
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	> 130	$T_{50\%}$	> 230
Solubilidad	Completamente miscible con agua, alcoholes de cadena corta (metanol, etanol) y DMSO; parcialmente miscible (< 20%) con AcOEt, ACN, DCM, DE, MIBK y alcoholes de cadena larga; escasamente miscible con acetona, THF, tolueno e hidrocarburos (n-pentano).							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>Harmless</i>		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		4,23		
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	$k_S = 3,62 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000602 T + 1,2414$		$r^2$ 1,0000	$n = -0,000291 T + 1,5439$		$r^2$ 0,9992	
	$k_T = 3,67 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0785 T + 104,48$		$r^2$ 1,0000	$R_m = 0,0032 T + 33,825$		$r^2$ 1,0000	
	$\alpha = 0,0006 \text{ K}^{-1}$	$u$		n.d.	$f(n) = -0,00010 T + 0,2428$		$r^2$ 0,9990	
	$C_{p,m} = 242 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma$		n.d.	$\ln \eta = 36,160/RT - 9,528$		$r^2$ 0,9974	
	$C_{v,m} = 239 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0440 T + 0,462$		$r^2$ 0,9989	$\ln \kappa = -35,519/RT + 21,166$		$r^2$ 0,9997	



Disolvente  $\text{CHCl}_3$ -3i00 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **ChCl-400 (1:2)**

Aspecto Líquido incoloro



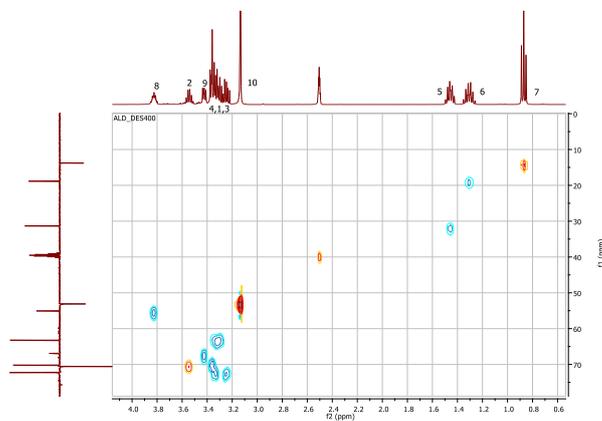
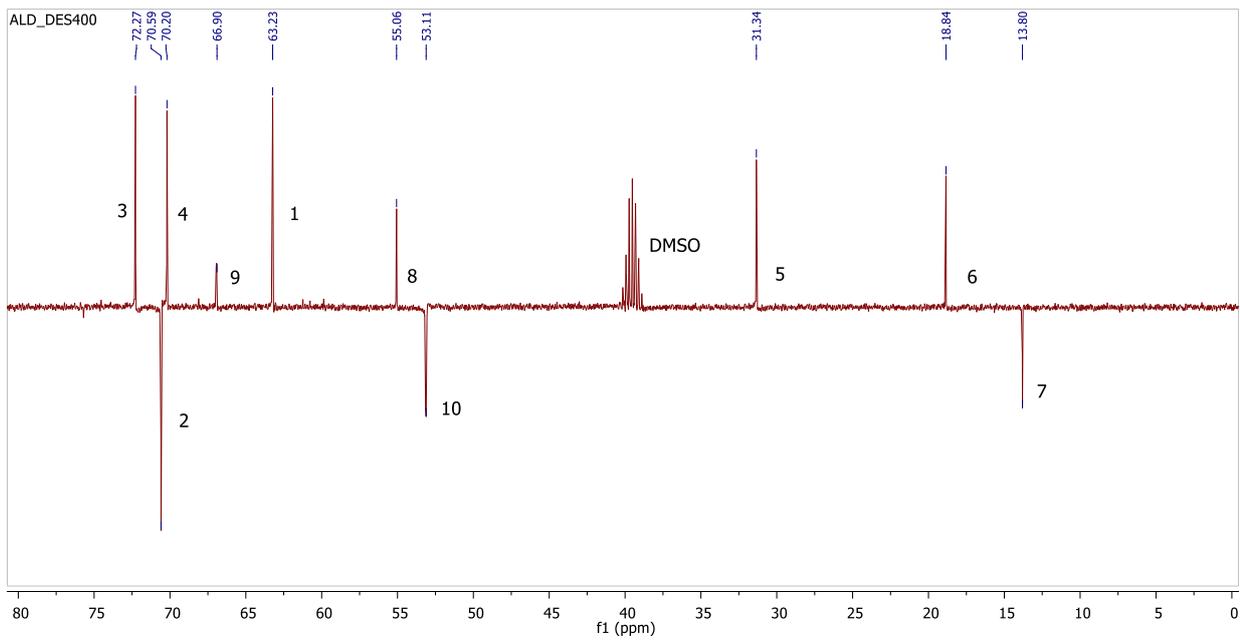
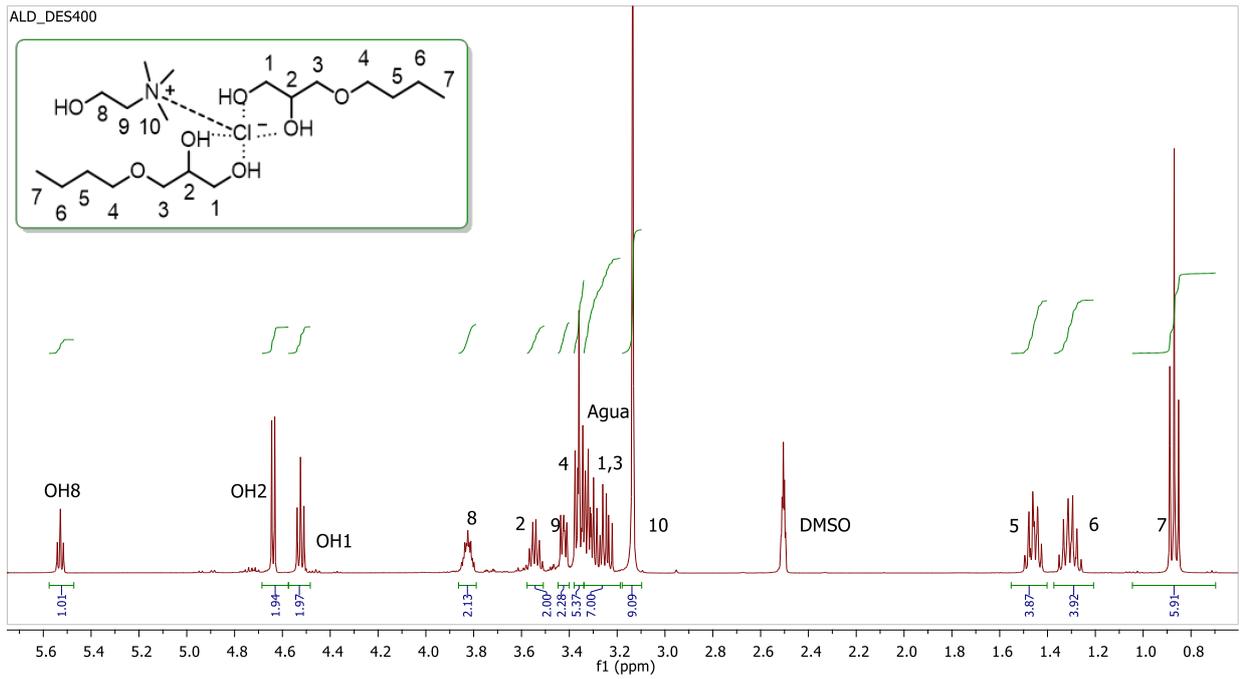
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,53 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $\text{OH}_8$ ), 4,65 (d, 2H,  $J = 5,5$  Hz,  $\text{OH}_2$ ), 4,52 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{OH}_1$ ), 3,79-3,86 (m, 2H,  $\text{H}_8$ ), 3,54 (sx, 2H,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 3,40-3,44 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 3,21-3,39 (m, 12H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 3,14 (s, 9H,  $\text{H}_{10}$ ), 1,46 (q, 4H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{H}_5$ ), 1,30 (sx, 4H,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 0,87 (t, 6H,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{H}_7$ )

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 70,6 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}_2$ ), 70,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_4$ ), 66,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_9$ ), 63,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ), 55,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_8$ ), 53,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{10}$ ), 31,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_5$ ), 18,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 13,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_7$ )

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3334 (OH), 2958, 2931, 2867, 1463, 1380, 1118, 1045, 953  $\text{cm}^{-1}$

$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ): n.d. Temperatura de trabajo recomendada ( $T_{\text{crit}}$ ) > 74  $^{\circ}\text{C}$

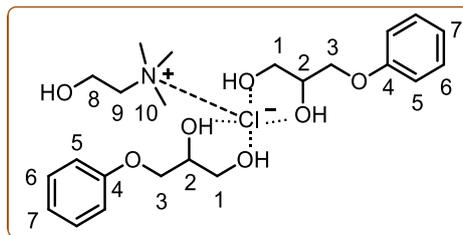
$M = 145,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		25 $^{\circ}\text{C}$	30 $^{\circ}\text{C}$	40 $^{\circ}\text{C}$	50 $^{\circ}\text{C}$	60 $^{\circ}\text{C}$	65 $^{\circ}\text{C}$	70 $^{\circ}\text{C}$
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	(1,045)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(1,020)
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	(139,1)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(142,5)
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	(150)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(22)
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	(152)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(24)
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-
Índice de refracción	$n_D$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,4523
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	15,46 $\text{\AA}^3$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	38,1
Función dieléctrica	$f(n)$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,270
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,118	2,143	2,197	2,250	2,309	2,343	2,367
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4360,0
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}}^{\text{N}} (\text{cm}^{-1})$	517,3	$\lambda_{\text{NAni}}^{\text{N}} (\text{cm}^{-1})$	~313	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,90	$\lambda_{\text{NPhOH}}^{\text{N}} (\text{cm}^{-1})$	~318,7
	$E_T^{\text{N}}$	0,76	$\pi^*$	0,91	$\alpha$	0,57	$\beta$	0,75
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	> 130	$T_{50\%}$	> 230
Solubilidad	Completamente miscible con agua, alcoholes de cadena corta (metanol, etanol) y DMSO; medianamente miscible (< 50%) con AcOEt, DE, MIBK y alcoholes de cadena larga (butanol, etc.); y en menor medida con ACN y DCM; escasamente miscible con acetona, THF, hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y disolventes aromáticos (tolueno).							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>P. harmless</i>		Log $\text{EC}_{50}$ (V. fischeri)		2,74		
Coeficientes y ajustes Parámetros-Temperatura	$k_S = 3,85 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho$	n.d.		$n = -0,000155 T + 1,5055$		$r^2 0,9990$	
	$k_T = 3,88 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m$	n.d.		$R_m$		n.d.	
	$\alpha = 0,0005 \text{ K}^{-1}$	$u$	n.d.		$f(n) = -0,00010 T + 0,2296$		$r^2 0,9990$	
	$C_{P,m} = 308 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma$	n.d.		$\eta$		n.d.	
	$C_{V,m} = 305 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0055 T + 0,485$	$r^2 0,9976$		$\ln \kappa = -30,845/RT + 19,282$		$r^2 0,9927$	



Disolvente ChCl-400 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

**Nombre (ratio molar)** ChCl-Ph00 (1:2)

**Aspecto** Líquido incoloro muy viscoso y de alta refracción



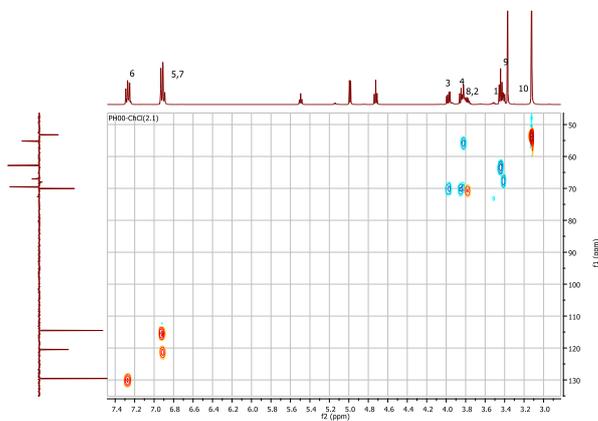
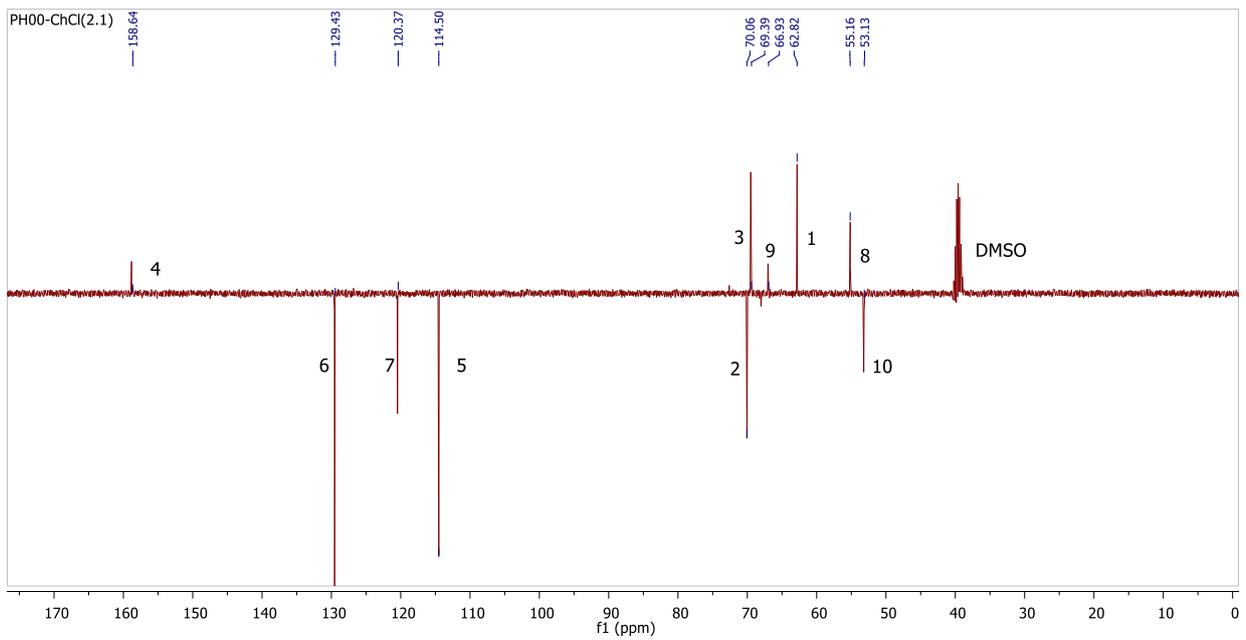
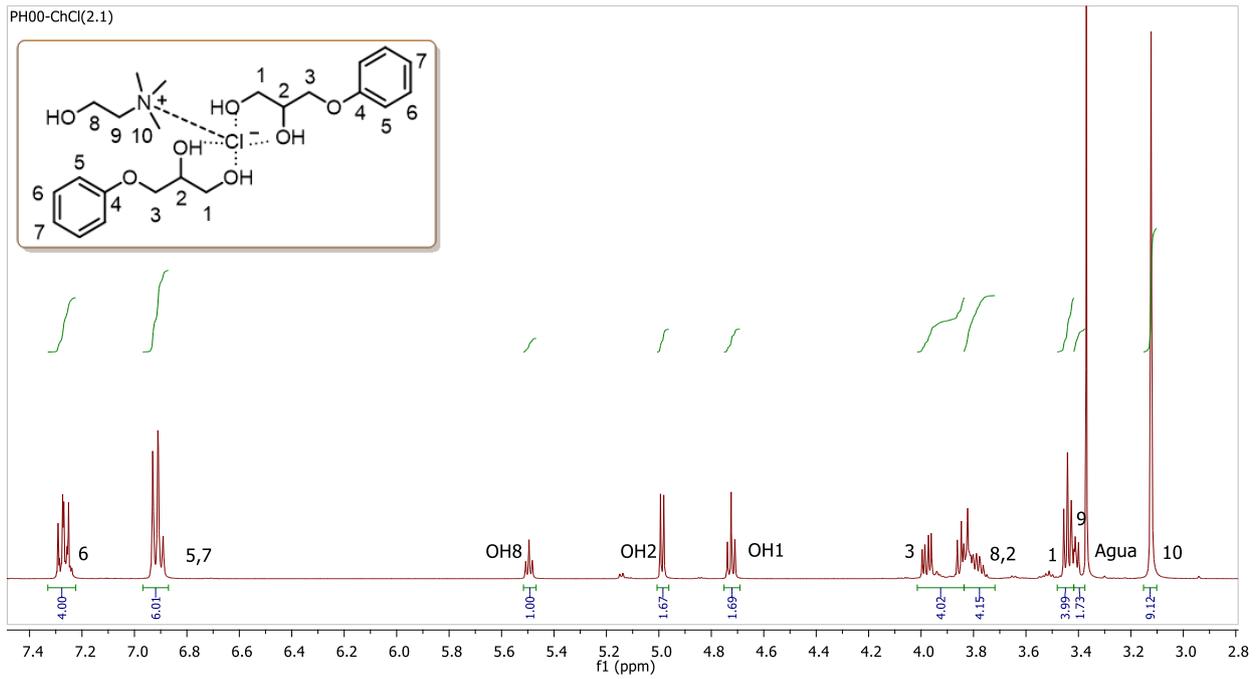
**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,23-7,30 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>), 6,88-6,94 (m, 6H, H<sub>5</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>7</sub>), 5,50 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>8</sub>), 4,99 (d, 2H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,72 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,98 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,7$  Hz,  $J = 4,2$  Hz, H<sub>3a</sub>), 3,84 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,7$  Hz,  $J = 6,0$  Hz, H<sub>3b</sub>), 3,75-3,83 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>8</sub>), 3,44 (t, 4H,  $J = 5,7$  Hz, H<sub>1</sub>), 3,39-3,42 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 3,21 (s, 9H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  158,6 (C<sup>4</sup>, C<sub>4</sub>), 129,4 (CH, C<sub>6/6'</sub>), 120,4 (CH, C<sub>7</sub>), 114,5 (CH, C<sub>5/5'</sub>), 70,1 (CH, C<sub>2</sub>), 69,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 66,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 62,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 55,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 53,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3308 (OH), 2929, 2878, 1598, 1586, 1492, 1295, 1242, 1174, 1115, 1042, 950 cm<sup>-1</sup>

**p.c.:** 26 °C; **T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): -59,2 °C. Temperatura de trabajo > 26 °C

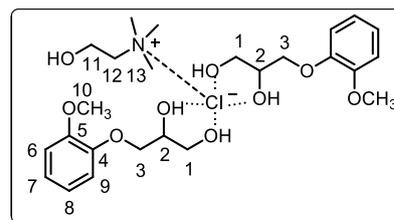
M = 158,67 g·mol <sup>-1</sup>		26 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	<b>1,16311</b>	1,15964	1,15306	1,14618	1,13851	1,13521	1,13172 <sub>5</sub>
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>136,42</b>	136,83	137,61	138,43	139,37	139,77	140,20
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	<b>1824,8</b>	1804,3	1770,2	1735,9	1703,6	1685,1	1667,9
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	<b>1558,69</b>	961,657	399,730	189,617	100,547	75,819	58,840
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	<b>1812,92</b>	1115,18	460,912	217,335	114,474	86,069	66,591
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	<b>44,30</b>	43,98	43,31	42,73	-	-	-
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	<b>1,5336</b>	1,5321	1,5290	1,5257	1,5226	1,5212	1,5194
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>16,80 Å<sup>3</sup></b>	42,41	42,44	42,47	42,55	42,57	42,58
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	<b>0,311</b>	0,310	0,308	0,307	0,305	0,305	0,304
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	<b>1,985</b>	2,009	2,056	2,105	2,155	2,185	2,217
<b>Conductividad ión.</b>	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	<b>117,5</b>	199,2	449,0	882,7	1611,3	2220,0	2883,3
<b>Polaridad (parámetros solvatocrómicos)</b>	$\lambda_{\text{Bet}} (\text{cm}^{-1})$	527,33	$\lambda_{\text{NAni}} (\text{cm}^{-1})$	308,00	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,98	$\lambda_{\text{NPhOH}} (\text{cm}^{-1})$	317,40
	$E_T^N$	0,73	$\pi^*$	0,71	$\alpha$	0,60	$\beta$	0,74
<b>Seguridad y empleo</b>	Líquido no inflamable				<b>T<sub>10%</sub></b>	> 130	<b>T<sub>50%</sub></b>	> 230
<b>Solubilidad</b>	Completamente miscible con alcoholes de cadena corta (metanol) y DMSO; medianamente miscible con agua, AcOEt, ACN, DCM y otros alcoholes; poco miscible con acetona, DE, THF, tolueno e hidrocarburos (n-pentano, n-hexano).							
<b>Ecotoxicidad</b>	<b>Clasificación P&amp;S</b>	n.d.		<b>Log EC<sub>50</sub> (V. fischeri)</b>		n.d.		
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 2,58 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000697 T + 1,3710$	$r^2$ 0,9991	$n = -0,000315 T + 1,6275$	$r^2$ 0,9997			
	$k_T = 2,62 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0844 T + 111,22$	$r^2$ 0,9994	$R_m = 0,0047 T + 40,985$	$r^2$ 0,9801			
	$\alpha = 0,0006 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,442 T + 2849,2$	$r^2$ 0,9991	$f(n) = -0,00009 T + 0,2639$	$r^2$ 0,9997			
	$C_{P,m} = 315 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0632 T + 63,12$	$r^2$ 0,9991	$\ln \eta = 63,892/RT - 18,334$	$r^2$ 0,9977			
	$C_{V,m} = 310 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0050 T + 0,503$	$r^2$ 0,9972	$\ln \kappa = -59,605/RT + 28,912$	$r^2$ 0,9972			



Disolvente ChCl-Ph00 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

**Nombre (ratio molar)** ChCl-G00 (1:2)

**Aspecto** Líquido incoloro muy viscoso



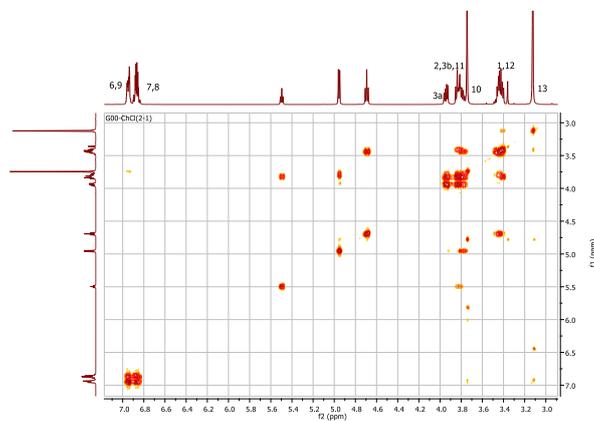
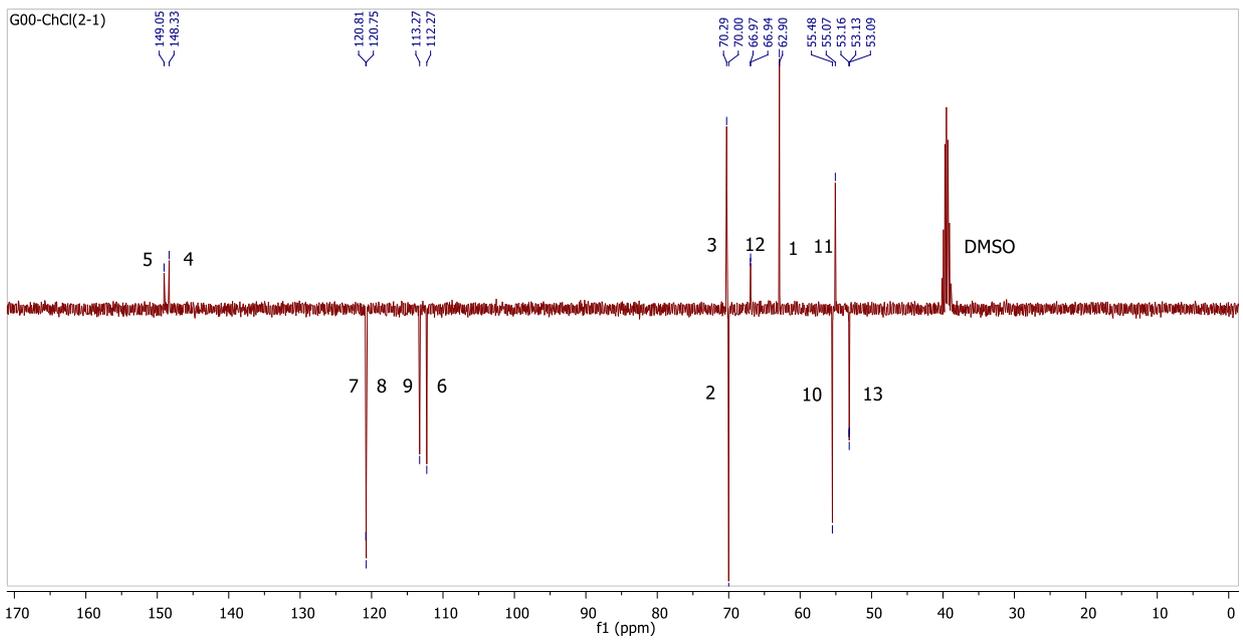
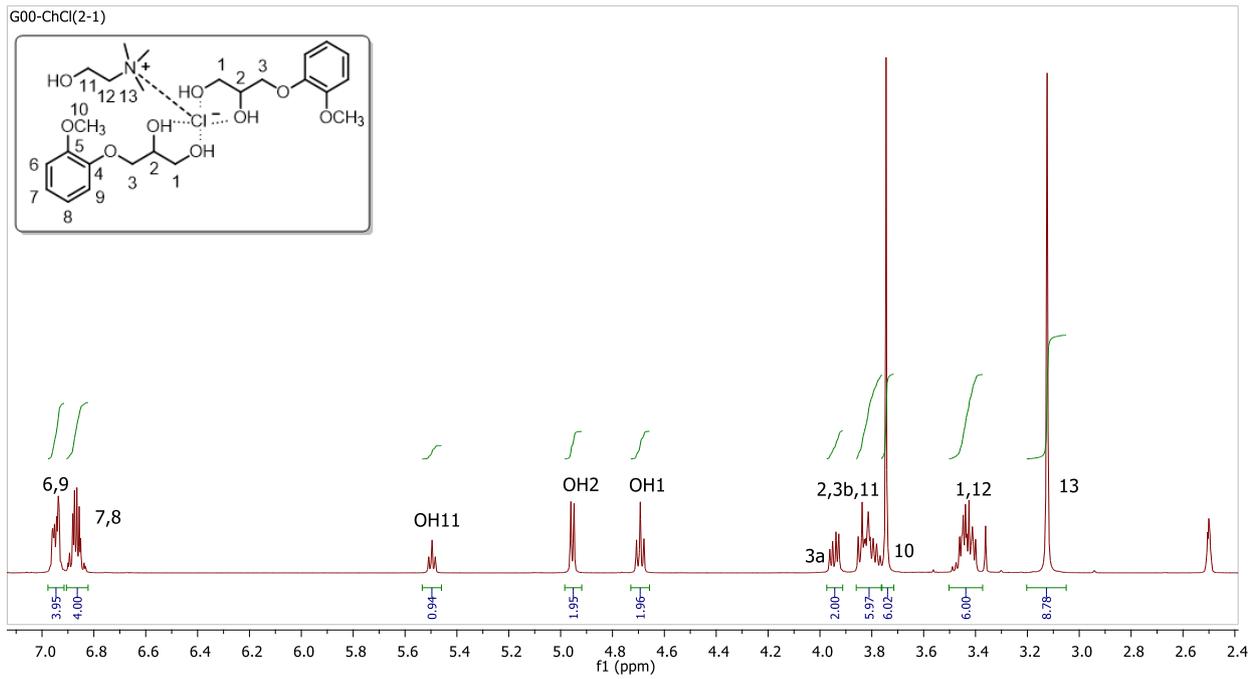
**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  6,92-6,98 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>), 6,82-6,90 (m, 4H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 5,50 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>11</sub>), 4,95 (d, 2H,  $J = 4,9$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,69 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,94 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,5$  Hz,  $J = 4,4$  Hz, H<sub>3a</sub>), 3,83 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,5$  Hz,  $J = 6,0$  Hz, H<sub>3b</sub>), 3,78-3,83 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>11</sub>), 3,75 (s, 6H, H<sub>10</sub>), 3,39-3,49 (m, 6H, H<sub>1</sub>, H<sub>12</sub>), 3,12 (s, 9H, H<sub>13</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  149,1 (C<sup>4</sup>, C<sub>5</sub>), 148,3 (C<sup>4</sup>, C<sub>4</sub>), 120,8 (CH, C<sub>7</sub>), 120,8 (CH, C<sub>8</sub>), 113,3 (CH, C<sub>9</sub>), 112,3 (CH, C<sub>6</sub>), 70,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,0 (CH, C<sub>2</sub>), 66,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 62,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 55,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 55,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 53,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3317 (OH), 2929, 2876, 2834, 1952, 1504, 1457, 1254, 1180, 1124 cm<sup>-1</sup>

**p.c.:** 30 °C; **T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): n.d. Temperatura de trabajo > 30 °C

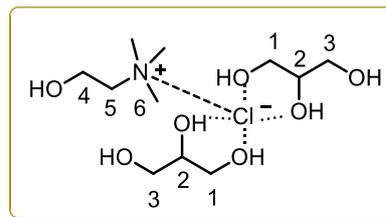
M = 178,69 g·mol <sup>-1</sup>		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	1,191	1,184	1,17695	1,16999	1,16649	1,16295
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	150,07	150,97	151,82	152,73	153,19	153,65
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	n.d.	1798,1	1764,2	1730,5	1714,5	1699,1
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	1882,61	758,513	358,749	169,018	120,807	88,636
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	2241,63	897,776	422,229	197,750	140,920	103,079
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	-	1,5366	1,5335	1,5300	1,5271	1,5258	1,5242
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>18,54 Å<sup>3</sup></b>	46,84	46,89	46,90	46,96	47,01	47,03
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	-	0,312	0,311	0,309	0,307	0,307	0,306
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	-	1,578	1,645	1,735	1,887	1,972	2,079
<b>Conductividad ión.</b>	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	-	65,5	162,3	353,0	724,0	958,0	1237,0
<b>Polaridad (parámetros solvatocrómicos)</b>	$\lambda_{\text{Bet}} (\text{cm}^{-1})$	538,23	$\lambda_{\text{NAmi}} (\text{cm}^{-1})$	305,20	$\alpha_{\text{calc.}}$	1,00	$\lambda_{\text{NPhOH}} (\text{cm}^{-1})$	318,20
	$E_T^N$	0,69	$\pi^*$	0,58	$\alpha$	0,58	$\beta$	0,84
<b>Seguridad y empleo</b>	Líquido no inflamable				<b>T<sub>10%</sub></b>	> 130	<b>T<sub>50%</sub></b>	> 230
<b>Solubilidad</b>	Completamente miscible con metanol y dimetilsulfóxido; parcialmente miscible con agua, AcOEt, ACN, DCM y otros alcoholes; poco miscible con acetona, DE, THF, tolueno e hidrocarburos comunes (n-pentano, n-hexano).							
<b>Ecotoxicidad</b>	<b>Clasificación P&amp;S</b>	n.d.			<b>Log EC<sub>50</sub> (V. fischeri)</b>	n.d.		
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 2,44 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000700 T + 1,4031$	$r^2$ 0,9997	$n = -0,000308 T + 1,6297$	$r^2$ 0,9992			
	$k_T = 2,48 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0900 T + 122,75$	$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0051 T + 45,260$	$r^2$ 0,9623			
	$\alpha = 0,0006 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,263 T + 2818,4$	$r^2$ 0,9996	$f(n) = -0,00009 T + 0,2643$	$r^2$ 0,9992			
	$C_{P,m} = 279 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma$	n.d.	$\ln \eta = 66,480/RT - 18,695$	$r^2$ 0,9994			
	$C_{V,m} = 273 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0051 T + 0,053$	$r^2$ 0,9688	$\ln \kappa = -67,371/RT + 30,896$	$r^2$ 0,9980			



Disolvente ChCl-G00 (1:2). Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT) y COSY.

**Nombre (ratio molar)** ChCl-000 (1:2), glicelina

**Aspecto** Líquido incoloro viscoso



**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  5,50 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>4</sub>), 4,55 (d, 2H,  $J = 4,7$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,48 (t, 4H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1/3</sub>), 3,77-3,85 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 3,38-3,45 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>), 3,35 (dt, 4H,  $J_{gem} = 11,1$  Hz,  $J = 4,1$  Hz, H<sub>1a/3a</sub>), 3,27 (dt, 4H,  $J_{gem} = 11,0$  Hz,  $J = 5,6$  Hz, H<sub>1b/3b</sub>), 3,13 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

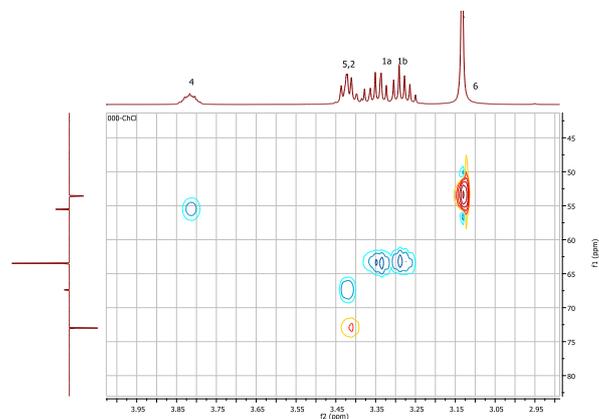
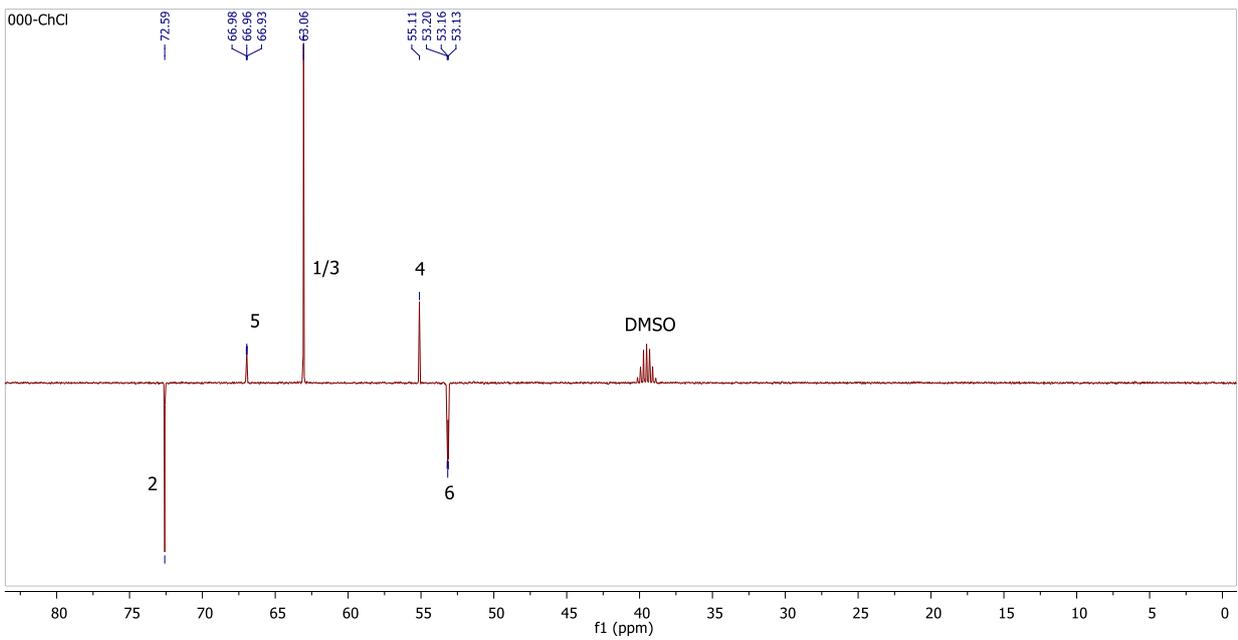
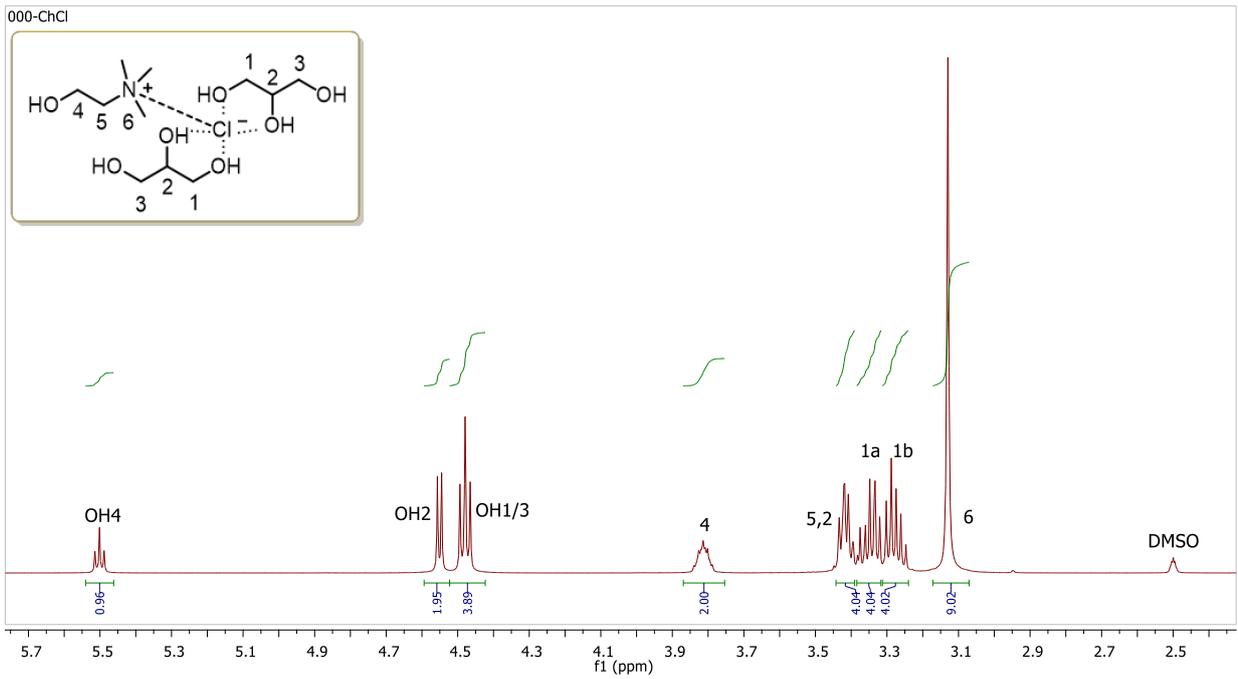
**<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  72,6 (CH, C<sub>2</sub>), 67,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 63,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/3</sub>), 55,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 53,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3326 (OH), 2929, 2878, 1477, 1416, 1109, 1048, 953 cm<sup>-1</sup>

**p.c.** = -40 °C; **T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): n.d.

**M** = 107,93 g·mol<sup>-1</sup>

		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	<b>1,19067</b>	1,18791	1,18238	1,17684	1,17132	1,16852	1,1657
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>90,65</b>	90,86	91,28	91,71	92,14	92,36	92,59
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	<b>2013,2</b>	2001,0	1977,6	1955,2	1933,3	1921,3	1909,9
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	<b>308,718</b>	225,405	127,890	76,835	49,429	40,483	33,564
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	<b>367,581</b>	267,761	151,215	90,423	57,898	47,306	39,126
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	<b>50,20</b>	49,49	48,22	46,75	-	-	-
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	<b>1,4852</b>	1,4840	1,4815	1,4791	1,4766	1,4755	1,4743
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>10,30 Å<sup>3</sup></b>	25,99	26,00	26,01	26,02	26,03	26,04
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	<b>0,287</b>	0,286	0,285	0,284	0,282	0,282	0,281
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	<b>2,312</b>	2,337	2,383	2,436	2,495	2,530	2,560
<b>Conductividad ión.</b>	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	<b>1003,0</b>	1313,0	2370,0	3553,3	5496,7	6790,0	8146,7
<b>Polaridad (parámetros solvatocrómicos)</b>	$\lambda_{\text{Bet}} (\text{cm}^{-1})$	491,5	$\lambda_{\text{NAni}} (\text{cm}^{-1})$	318,50	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,91	$\lambda_{\text{NPhOH}} (\text{cm}^{-1})$	320,33
	$E_T^N$	0,85	$\pi^*$	1,16	$\alpha$	0,65	$\beta$	0,66
<b>Seguridad y empleo</b>	Líquido no inflamable				<b>T<sub>10%</sub></b>	> 130	<b>T<sub>50%</sub></b>	> 230
<b>Solubilidad</b>	Completamente miscible con agua (muy higroscópico), DMSO y la mayoría de alcoholes y dioles (metanol, etanol, EG, etc.); poco miscible (menos del 10%) con AcOEt, acetona, ACN, DCM, DE, MIBK y THF; completamente inmiscible con hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y disolventes aromáticos (tolueno).							
<b>Ecotoxicidad</b>	<b>Clasificación P&amp;S</b>	<b>Harmless</b>		<b>Log EC<sub>50</sub> (V. fischeri)</b>		5,14		
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 2,07 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000553 T + 1,3555$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000242 T + 1,5573$	$r^2$ 0,9999			
	$k_T = 2,09 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0430 T + 77,82$	$r^2$ 1,0000	$R_m = 0,0010 T + 25,681$	$r^2$ 0,9946			
	$\alpha = 0,0005 \text{ K}^{-1}$	$u = -2,281 T + 2692,6$	$r^2$ 0,9997	$f(n) = -0,00007 T + 0,2450$	$r^2$ 0,9999			
	$C_{p,m} = 250 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,1369 T + 91,06$	$r^2$ 0,9990	$\ln \eta = 43,684/RT - 11,736$	$r^2$ 0,9992			
	$C_{v,m} = 247 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0054 T + 0,701$	$r^2$ 0,9957	$\ln \kappa = -39,527/RT + 22,883$	$r^2$ 0,9984			

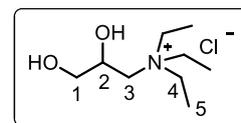


Disolvente ChCl-000 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

## DISOLVENTES DE TIPO EUTÉCTICO FORMADOS CON N00CI

### COMPONENTE HBA

<b>Nombre (código)</b>	Cloruro de <i>N,N,N</i> -trietyl-2,3-dihidroxiopropan-1-aminio (N00CI)
<b>Aspecto</b>	Sólido blanco higroscópico
<b>Fórmula molecular</b>	$C_9H_{22}ClNO_2$ (51,1% C, 10,5% H, 6,6% N, 15,1% O)
<b>CAS</b>	35648-99-8



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,56 (d, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>2</sub>), 5,19 (t, 1H,  $J = 5,2$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,92-4,01 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3,26-3,48 (m, 8H, H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub>), 3,15-3,25 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1,19 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>5</sub>).  $^1\text{H}$  RMN (D<sub>2</sub>O, 400 MHz):  $\delta$  4,18-4,26 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3,63 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,6$  Hz,  $J = 5,5$  Hz, H<sub>1a</sub>), 3,56 (dd, 1H,  $J_{gem} = 11,6$  Hz,  $J = 6,0$  Hz, H<sub>1b</sub>), 3,27-3,52 (m, 8H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 1,31 (t, 9H,  $J = 7,2$  Hz, H<sub>5</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  65,6 (CH, C<sub>2</sub>), 63,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 7,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>).  $^{13}\text{C}$  RMN (D<sub>2</sub>O, 100 MHz):  $\delta$  65,6 (CH, C<sub>2</sub>), 63,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 58,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 53,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 6,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>)

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calculado = 176,1645,  $m/z$  experimental = 176,1639 (M<sup>+</sup>). **M<sub>w</sub>** (N00CI) = 211,73 g·mol<sup>-1</sup>

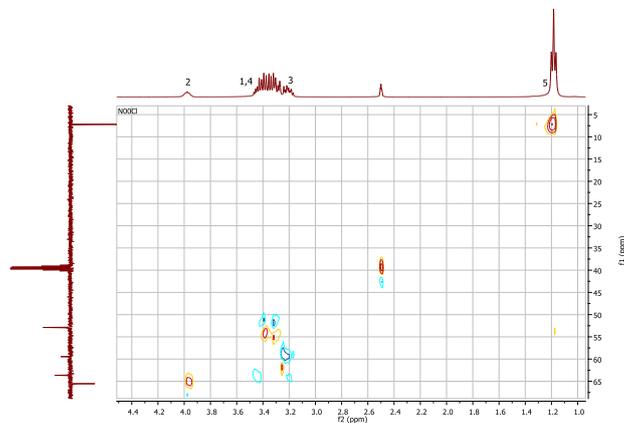
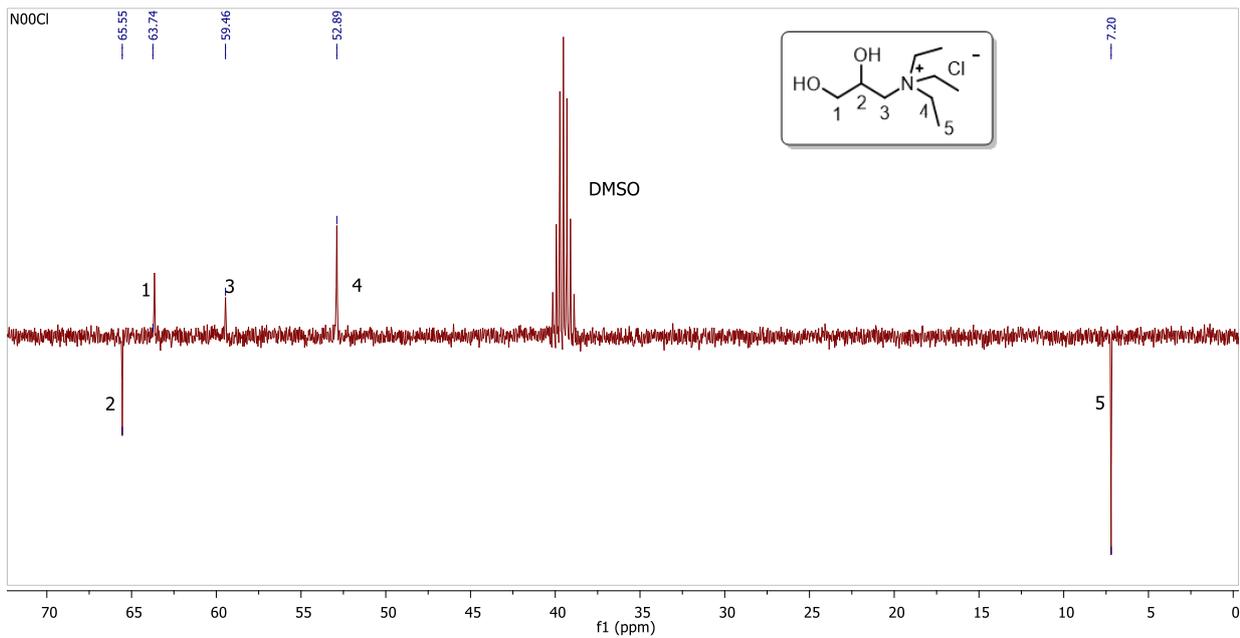
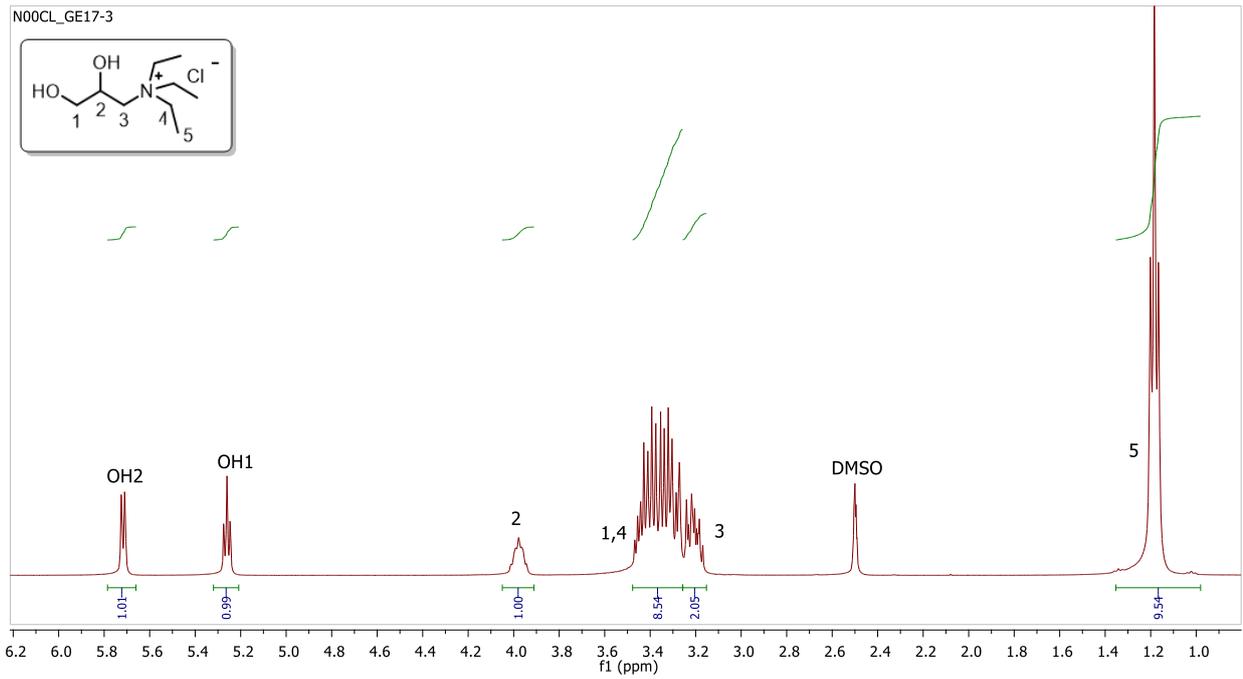
**A.E.** teórico: 51,05% C, 10,47% H, 6,62% N; experimental: 50,75% C, 10,14% H, 7,20% N

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3249 (OH), 2984, 2943, 2873, 1483, 1395, 1159, 1051, 1000, 936 cm<sup>-1</sup>

**p.f.:** 102-160 °C. **T<sub>10%</sub>** = 228 °C; **T<sub>50%</sub>** = 251 °C

$c_p$  (J·g<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>): 1,15, 1,21, 1,27, 1,32, 1,38, 1,45, 1,52, 1,61, 1,72; 256 J·mol<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup> (25 °C)

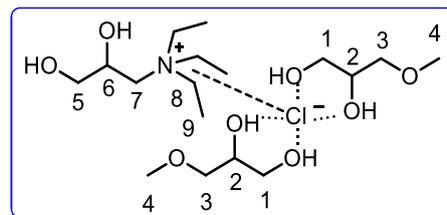
Hidrofobia	$\Delta\text{LogP}^{298}$	n.d.	Solubilidad en agua	Muy alta	
<b>Solubilidad</b>	Soluble en agua (muy higroscópico), DMSO y alcoholes de cadena corta como MeOH y EtOH; parcialmente o poco soluble en AcOEt, ACN, DCM, DE, THF y alcoholes de cadena larga; insoluble en acetona, hidrocarburos (n-pentano) y tolueno.				
<b>Toxicidad</b>	<i>Vibrio fischeri</i>	<b>EC<sub>50</sub></b> (mg·L <sup>-1</sup> )	183691	<b>Passino &amp; Smith</b>	Harmless
	<i>Daphnia magna</i>	<b>EC<sub>50</sub></b> (mg·L <sup>-1</sup> )	n.d.	<b>Mutagenicidad</b>	Negativa
	<i>Rata, vía oral</i>	<b>LD<sub>50</sub></b> (mg·L <sup>-1</sup> )	n.d.	<b>Tox. del desarrollo</b>	Negativa



Sal de amonio N00Cl. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) N00Cl-100 (1:2)

Aspecto Líquido incoloro



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,65 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz, OH<sub>6</sub>), 5,24 (t, 1H,  $J = 5,3$  Hz, OH<sub>5</sub>), 4,70 (d, 2H,  $J = 4,9$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,57 (t, 2H,  $J = 5,6$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,92-4,01 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 3,55 (sx, 2H,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,22 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 3,15-3,47 (m, 18H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 1,18 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>9</sub>)

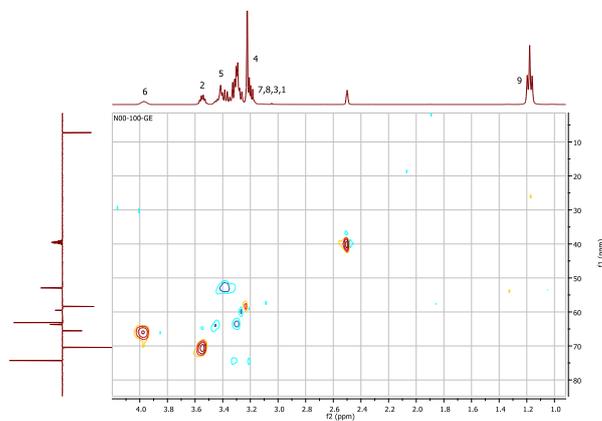
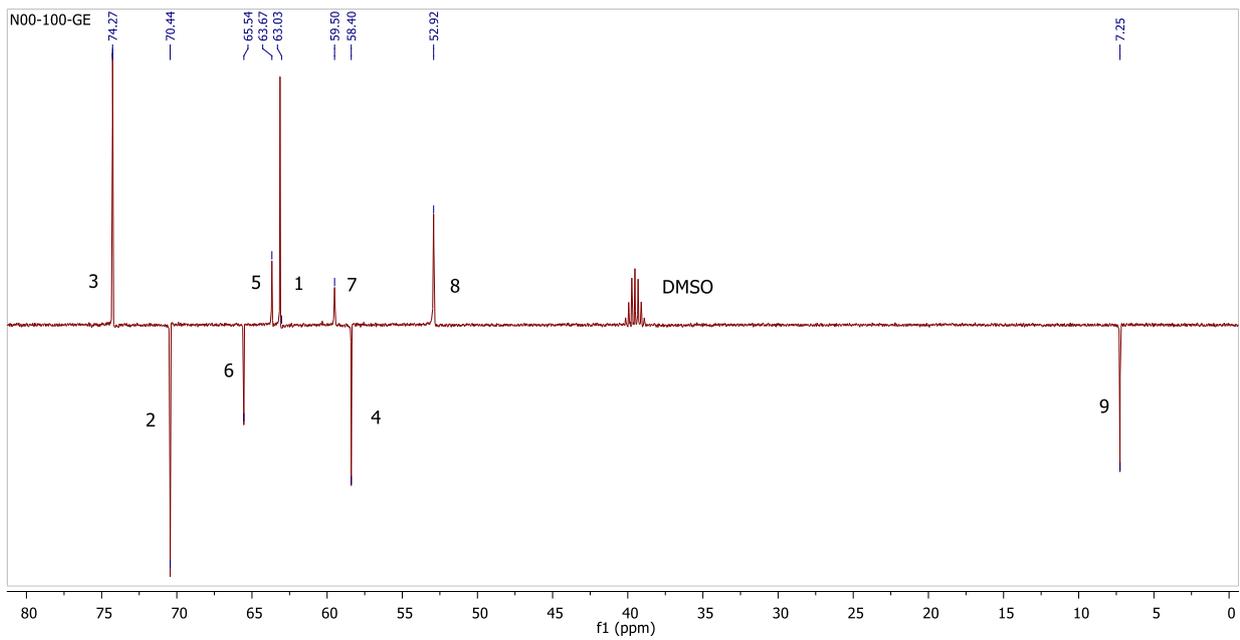
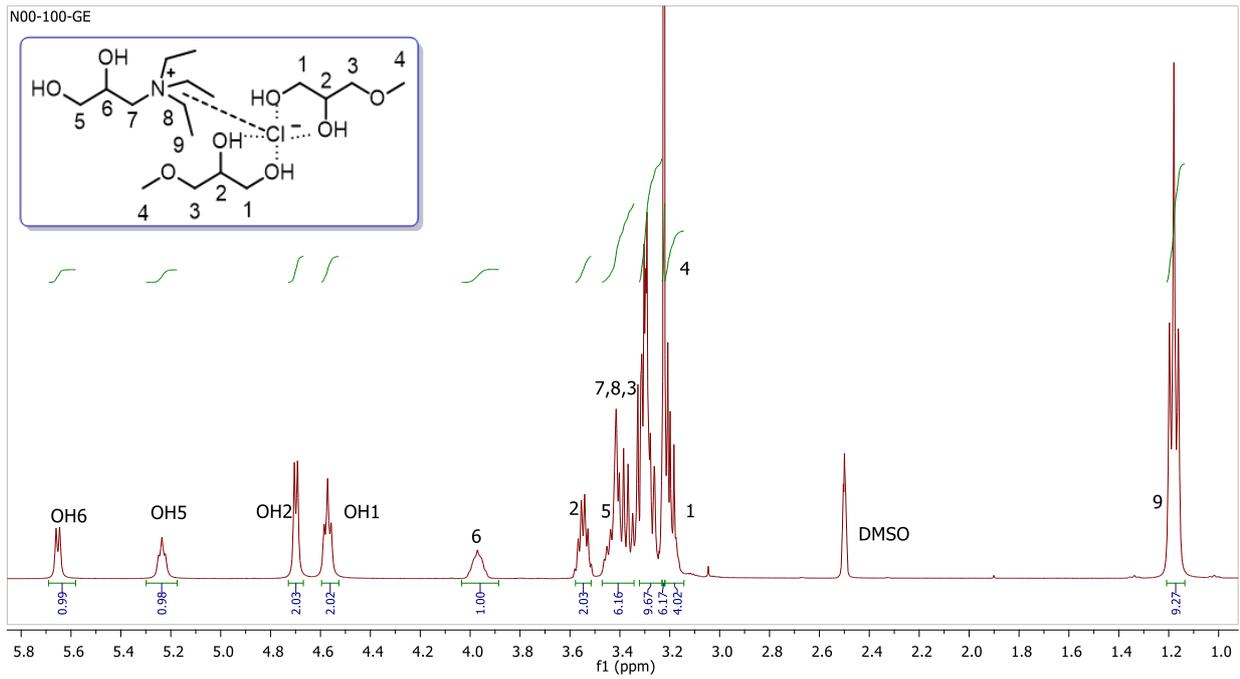
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  74,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,4 (CH, C<sub>2</sub>), 65,5 (CH, C<sub>6</sub>), 63,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 63,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 58,4 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 7,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3320 (OH), 2984, 2929, 2884, 2826, 1457, 1398, 1192, 1127, 1095, 1042, 962  $\text{cm}^{-1}$

$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ): Entre  $-77,8$  y  $-95,0$  °C

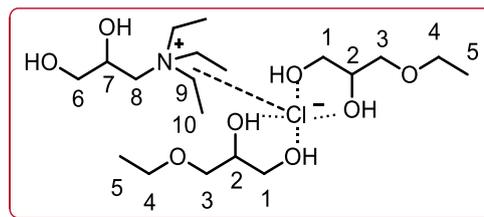
$M = 141,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C	
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1,12487	1,12162	1,11536	1,10941	1,10341	-	-	
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	125,63	126,00	126,70	127,38	128,08	-	-	
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	1775,9	1760,2	1730,3	1701,9	1673,8	-	-	
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	402,364	275,138	141,257	79,779	48,927	39,577	31,971	
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	452,607	308,600	157,553	88,508	53,987	-	-	
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	44,73	44,17	42,98	41,85	-	-	-	
Índice de refracción	$n_D$	1,4774	1,4762	1,4736	1,4708	1,4680	1,4668	1,4655	
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>14,08 Å<sup>3</sup></b>	35,55	35,58	35,59	35,60	-	-	
Función dieléctrica	$f(n)$	0,283	0,282	0,281	0,279	0,278	0,277	0,277	
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,193	2,222	2,285	2,344	2,400	2,430	2,458	
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	361,0	515,7	999,7	1821,7	3045,0	3803,3	4783,3	
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )		507,8	$\lambda_{\text{NAni}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	318,10	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,80	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	321,30
	$E_T^N$		0,79	$\pi^*$	1,15	$\alpha$	0,49	$\beta$	0,70
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	141	$T_{50\%}$	222 °C	
Solubilidad	Completamente miscible con agua (higroscópico), DMSO y alcoholes y dioles de cadena corta como metanol y etanol; bastante miscible con otros alcoholes más grandes; poco miscible (< 15%) con AcOEt, ACE, ACN, DCM, DE, MIBK y THF; prácticamente inmisible con hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y tolueno.								
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>Harmless</i>		$\text{Log EC}_{50}$ (V. fischeri)		> 5,00			
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	$k_S = 2,82 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000612 T + 1,3071$	$r^2$ 0,9998	$n = -0,000267 T + 1,5570$	$r^2$ 0,9997				
	$k_T = 2,85 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0696 T + 104,88$	$r^2$ 0,9999	$R_m = 0,0022 T + 34,876$	$r^2$ 0,9632				
	$\alpha = 0,0006 \text{ K}^{-1}$	$u = -2,910 T + 2642,7$	$r^2$ 0,9996	$f(n) = -0,00008 T + 0,2452$	$r^2$ 0,9996				
	$C_{P,m} = 310 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,1151 T + 79,06$	$r^2$ 0,9998	$\ln \eta = 50,209/RT - 14,179$	$r^2$ 0,9980				
	$C_{V,m} = 307 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0059 T + 0,448$	$r^2$ 0,9997	$\ln \kappa = -48,916/RT + 25,660$	$r^2$ 0,9987				



Disolvente N00Cl-100 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **N00Cl-200 (1:2)**  
 Aspecto Líquido incoloro viscoso



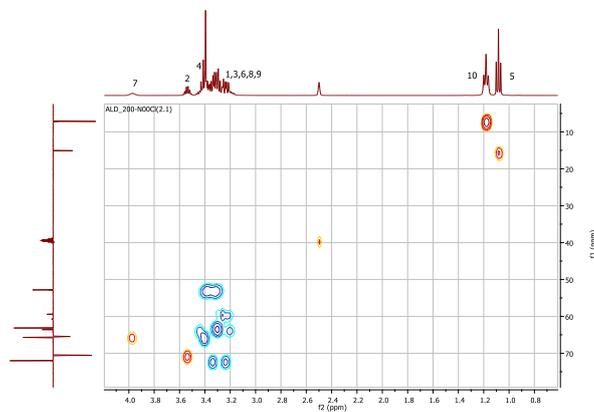
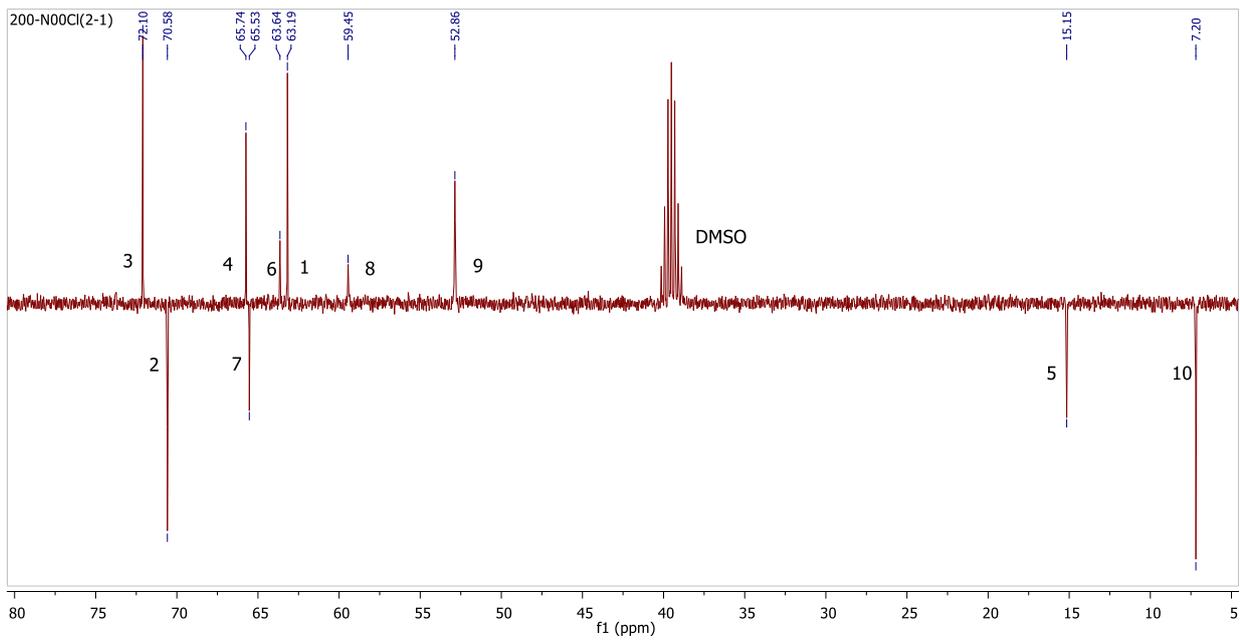
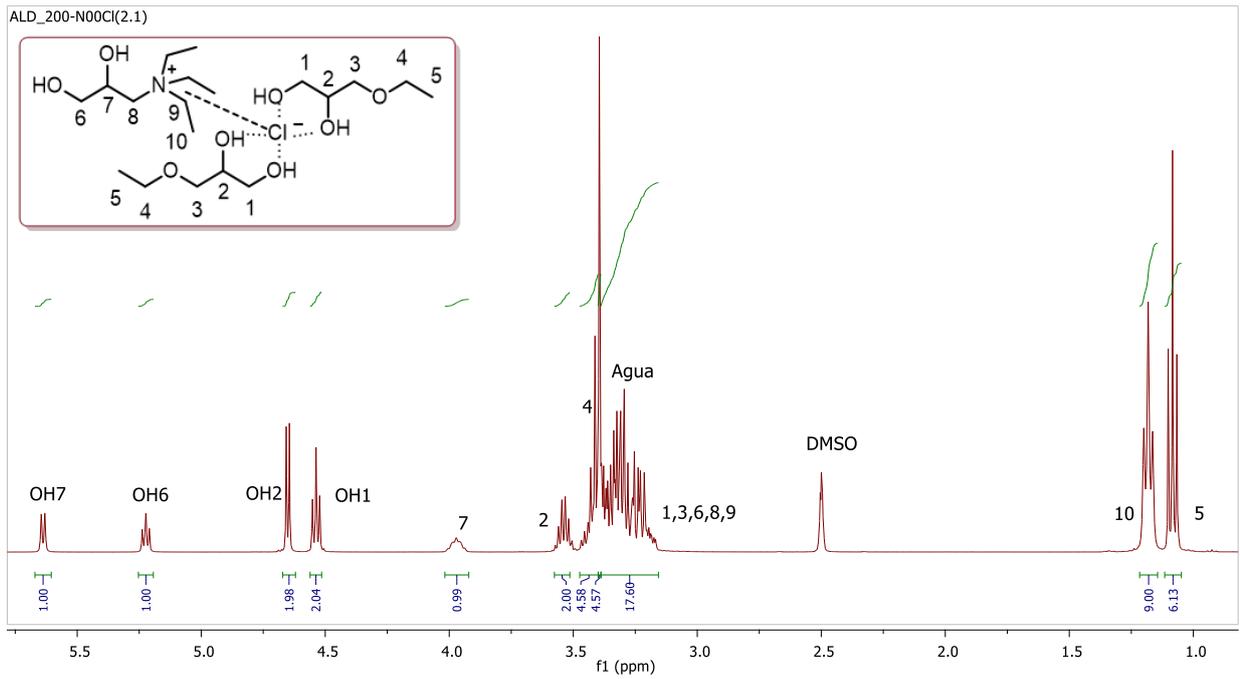
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,64 (d, 1H,  $J = 5,9$  Hz, OH<sub>7</sub>), 5,22 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>6</sub>), 4,65 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,54 (t, 2H,  $J = 5,8$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,92-4,02 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 3,54 (sx, 2H,  $J = 5,3$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,41 (c, 4H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,18-3,45 (m, 18H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>), 1,18 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>10</sub>), 1,09 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>5</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 65,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 65,5 (CH, C<sub>7</sub>), 63,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 15,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 7,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3320 (OH), 2976, 2929, 2873, 1460, 1395, 1112, 1045, 933  $\text{cm}^{-1}$

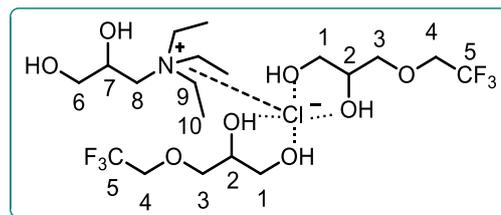
$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ):  $-78,2$   $^{\circ}\text{C}$

$M = 150,68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		25 $^{\circ}\text{C}$	30 $^{\circ}\text{C}$	40 $^{\circ}\text{C}$	50 $^{\circ}\text{C}$	60 $^{\circ}\text{C}$	65 $^{\circ}\text{C}$	70 $^{\circ}\text{C}$
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	<b>1,09458</b>	1,09161	1,08520	1,07876	1,07233	-	-
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>137,66</b>	138,03	138,85	139,68	140,52	-	-
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	<b>1679,7</b>	1663,0	1632,2	1602,9	1574,4	-	-
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	<b>410,811</b>	280,414	146,271	82,571	50,540	40,853	33,175
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	<b>449,664</b>	306,103	158,734	89,075	54,196	-	-
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	<b>36,67</b>	35,99	34,94	33,90	-	-	-
Índice de refracción	$n_D$	<b>1,4734</b>	1,4720	1,4693	1,4667	1,4638	1,4626	1,4612
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>15,32 <math>\text{\AA}^3</math></b>	38,65	38,69	38,74	38,76	-	-
Función dieléctrica	$f(n)$	<b>0,281</b>	0,280	0,279	0,277	0,276	0,275	0,275
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	<b>2,102</b>	2,129	2,183	2,232	2,286	2,310	2,336
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	<b>266,0</b>	375,7	687,7	1162,7	1908,3	2453,3	3230,0
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}}^{\text{N}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	512,25	$\lambda_{\text{NAni}}^{\text{N}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	315,80	$\alpha_{\text{calc}}$	0,84	$\lambda_{\text{NPhOH}}^{\text{N}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	320,25
	$E_T^{\text{N}}$	0,78	$\pi^*$	1,05	$\alpha$	0,47	$\beta$	0,72
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	> 140	$T_{50\%}$	> 225
Solubilidad	Completamente miscible con agua (higroscópico), DMSO y con alcoholes de cadena corta (metanol, etanol...); parcialmente miscible (< 30%) con AcOEt, ACN, DCM, DE, MIBK y con alcoholes de cadena larga (butanol); escasamente miscible con acetona y con tetrahydrofurano; inmisible con hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y disolventes aromáticos (tolueno).							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>Harmless</i>		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		3,91		
Coeficientes y ajustes Parámetros-Temperatura	$k_S = 3,24\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000638 T + 1,2849$	$r^2$ 0,9999	$n = -0,000269 T + 1,5536$		$r^2$ 0,9999		
	$k_T = 3,28\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0818 T + 113,24$	$r^2$ 0,9998	$R_m = 0,0036 T + 37,572$		$r^2$ 0,9885		
	$\alpha = 0,0006 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,000 T + 2572,8$	$r^2$ 0,9994	$f(n) = -0,00008 T + 0,2443$		$r^2$ 0,9998		
	$C_{p,m} = 317 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,1094 T + 69,23$	$r^2$ 0,9977	$\ln \eta = 49,884/RT - 14,053$		$r^2$ 0,9983		
	$C_{v,m} = 313 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0051 T + 0,572$	$r^2$ 0,9997	$\ln \kappa = -46,401/RT + 24,326$		$r^2$ 0,9995		



Disolvente N00Cl-200 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **N00Cl-3F00 (1:2)**  
 Aspecto Líquido incoloro viscoso



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,65 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, OH<sub>7</sub>), 5,24 (t, 1H,  $J = 5,3$  Hz, OH<sub>6</sub>), 4,88 (d, 2H,  $J = 4,7$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,67 (t, 2H,  $J = 5,6$  Hz, OH<sub>1</sub>), 4,04 (c, 4H,  $J_{H-F} = 9,6$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,92-4,00 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 3,55-3,63 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>3a</sub>), 3,49 (dd, 2H,  $J_{gem} = 10,4$  Hz,  $J = 5,0$  Hz, H<sub>3b</sub>), 3,16-3,45 (m, 10H, 1H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>), 3,32 (dd, 4H,  $J = 5,9$  Hz,  $J = 5,7$  Hz, H<sub>1</sub>), 1,18 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>10</sub>)

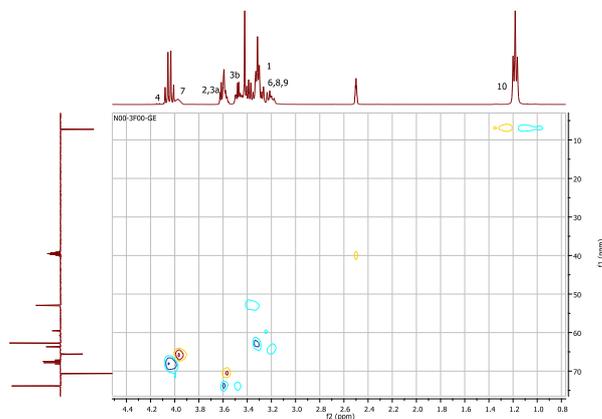
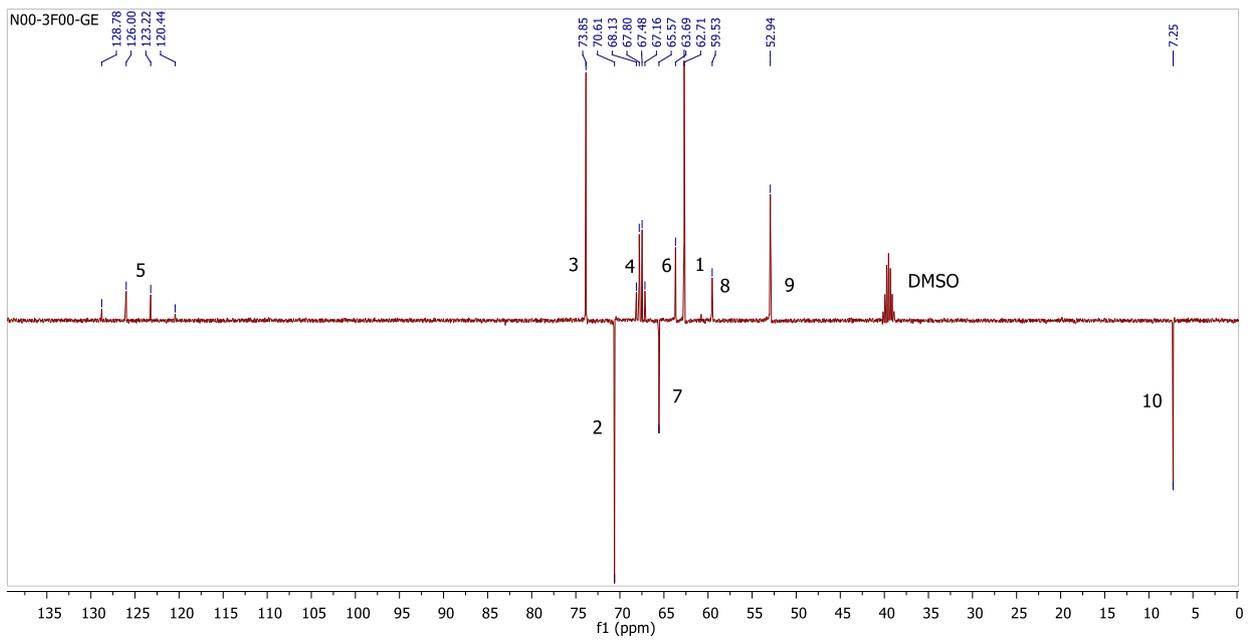
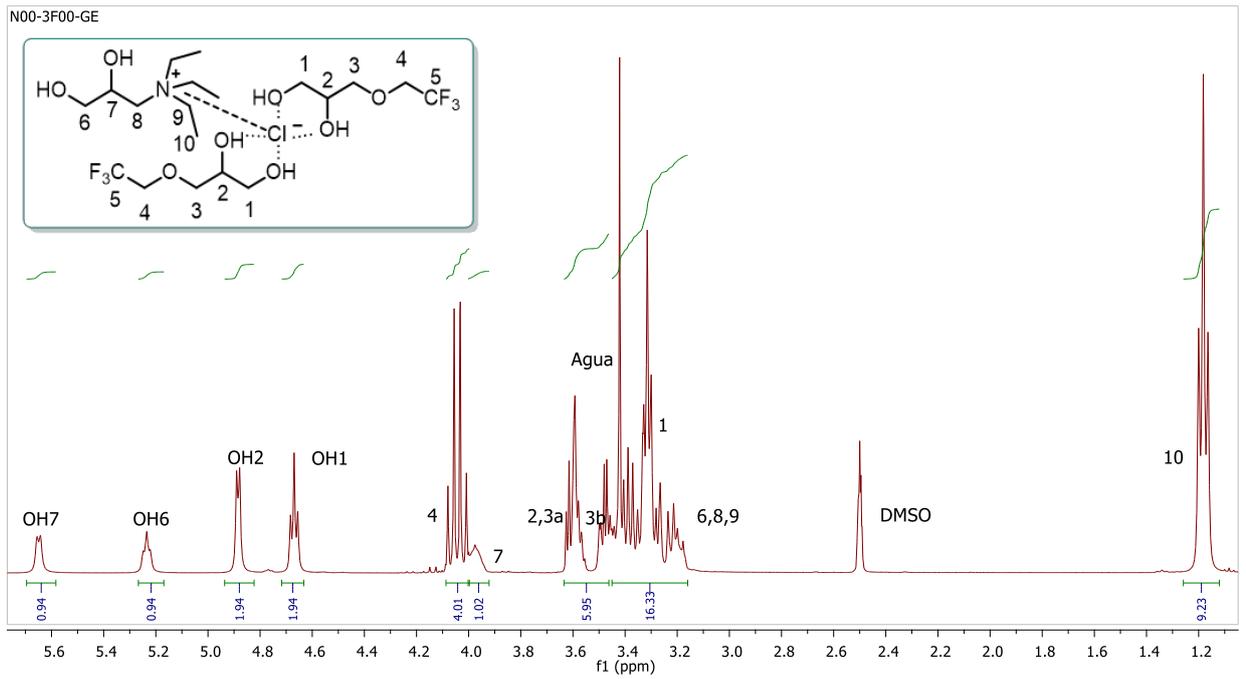
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  124,6 (c, CF<sub>3</sub>,  $J = 279,6$  Hz, C<sub>5</sub>), 73,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 67,6 (c, CH<sub>2</sub>,  $J = 32,5$  Hz, C<sub>4</sub>), 65,6 (CH, C<sub>7</sub>), 63,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 62,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 7,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\max}$  3320 (OH), 2937, 2881, 1460, 1398, 1277 (C-F st), 1168, 965, 827  $\text{cm}^{-1}$

$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ):  $-74,4$  °C

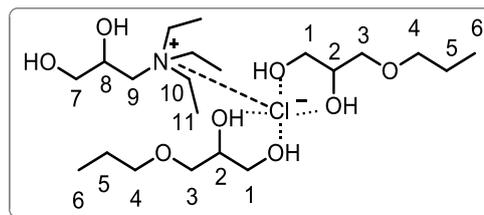
$M = 186,66$   $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	<b>1,26332</b>	1,25936	1,25136	1,24275	1,23381	-	-
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>147,75</b>	148,22	149,17	150,20	151,29	-	-
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	<b>1493,8</b>	1478,3	1448,6	1420,6	1388,6	-	-
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	<b>437,391</b>	297,623	151,293	84,649	51,391	41,280	33,756
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	<b>552,567</b>	374,815	189,323	105,197	63,407	-	-
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	<b>33,19</b>	32,71	31,79	30,99	-	-	-
Índice de refracción	$n_D$	<b>1,4400</b>	1,4387	1,4362	1,4335	1,4310	1,4297	1,4283
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>15,44 Å<sup>3</sup></b>	38,96	39,02	39,08	39,16	-	-
Función dieléctrica	$f(n)$	<b>0,264</b>	0,263	0,262	0,260	0,259	0,258	0,257
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	<b>1,876</b>	1,896	1,935	1,974	2,011	2,033	2,050
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	<b>266,7</b>	386,3	735,0	1264,3	2273,3	2816,7	3520,0
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	501,77	$\lambda_{\text{NAni}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	317,85	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,85	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	322,45
	$E_T^N$	0,81	$\pi^*$	1,14	$\alpha$	0,68	$\beta$	0,75
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	> 140	$T_{50\%}$	> 225
Solubilidad	Completamente miscible con agua (higroscópico), acetato de etilo, DMSO y con alcoholes de cadena corta (metanol, etanol); parcialmente miscible (< 20%) con ACN, DCM, DE y con alcoholes de cadena larga (butanol); escasamente miscible con acetona y THF; inmisible con hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y con disolventes aromáticos (tolueno).							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>Harmless</i>		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		4,47		
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	$k_S = 3,55 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000842 T + 1,5146$	$r^2$ 0,9994	$n = -0,000259 T + 1,5173$		$r^2$ 0,9999		
	$k_T = 3,60 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1008 T + 117,67$	$r^2$ 0,9990	$R_m = 0,0062 T + 37,086$		$r^2$ 0,9874		
	$\alpha = 0,0007 \text{ K}^{-1}$	$u = -2,978 T + 2381,5$	$r^2$ 0,9996	$f(n) = -0,00008 T + 0,2339$		$r^2$ 0,9999		
	$C_{p,m} = 350 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0878 T + 59,36$	$r^2$ 0,9994	$\ln \eta = 51,118/RT - 14,345$		$r^2$ 0,9982		
	$C_{v,m} = 345 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0038 T + 0,736$	$r^2$ 0,9994	$\ln \kappa = -48,787/RT + 25,303$		$r^2$ 0,9991		



Disolvente N00Cl-3F00 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **N00Cl-300 (1:2)**  
 Aspecto Líquido incoloro viscoso



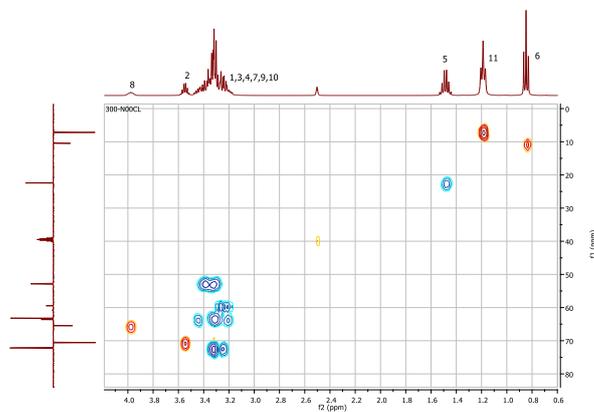
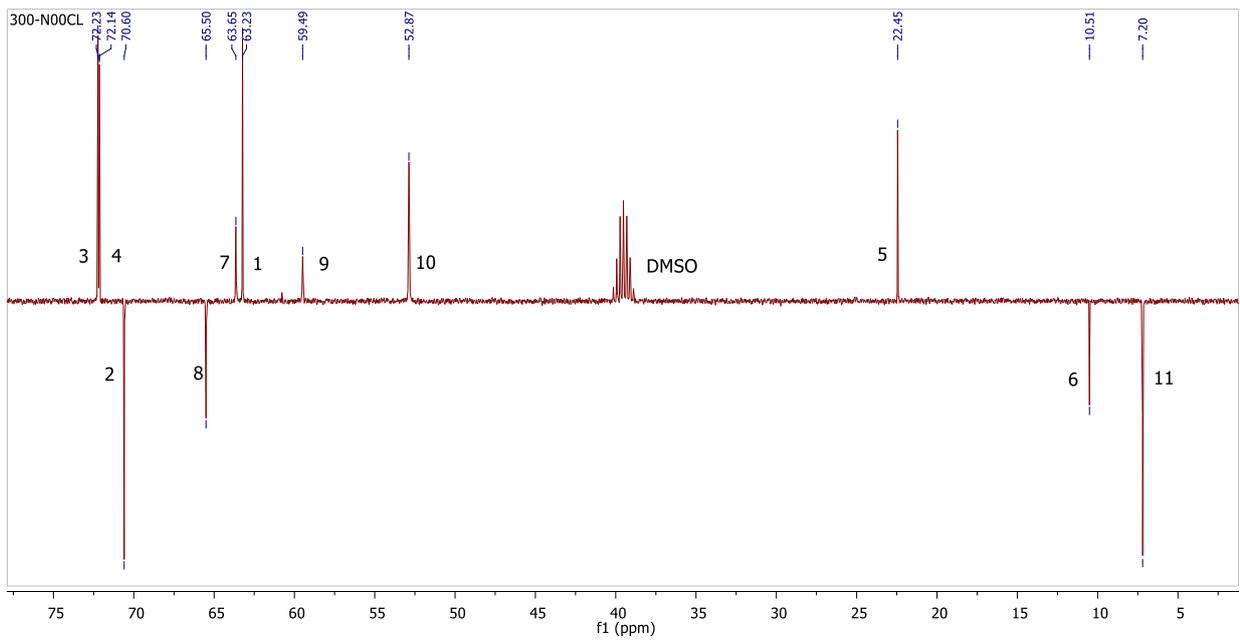
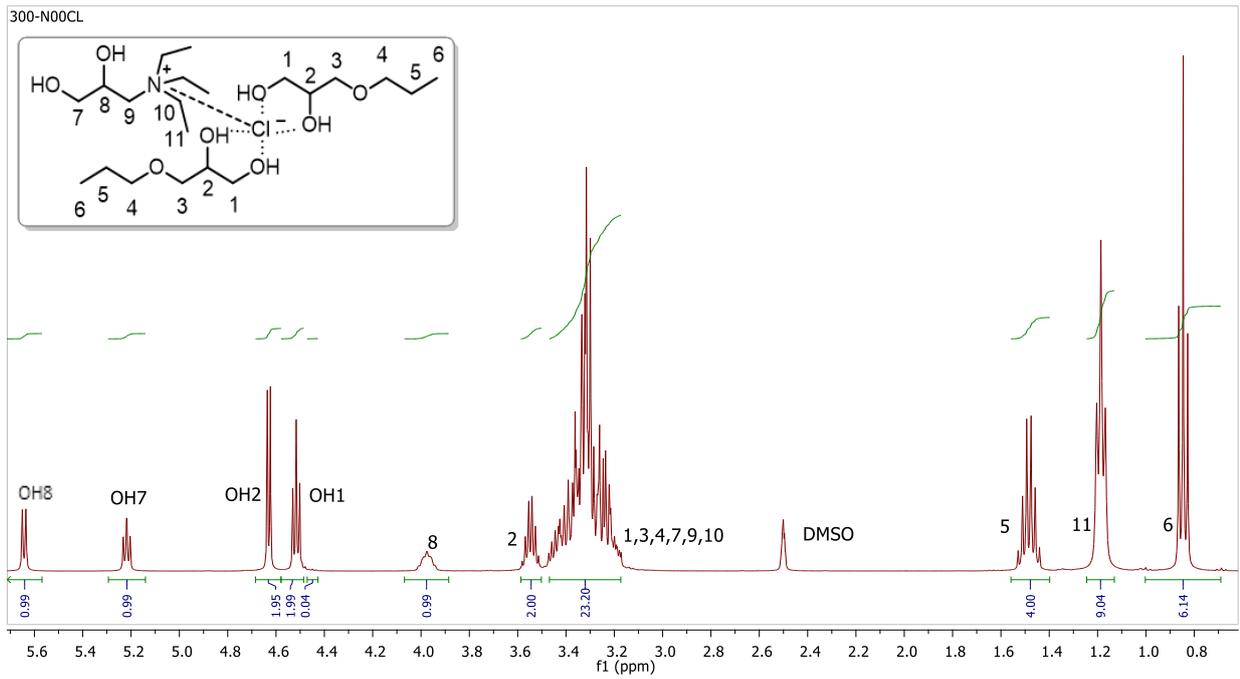
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,64 (d, 1H,  $J = 5,9$  Hz, OH<sub>8</sub>), 5,22 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>7</sub>), 4,63 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,52 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,90-4,03 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3,55 (sx, 2H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,15-3,47 (m, 22H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 1,48 (sx, 4H,  $J = 7,3$  Hz, H<sub>5</sub>), 1,19 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>11</sub>), 0,85 (t, 6H,  $J = 7,4$  Hz, H<sub>6</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 72,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 65,5 (CH, C<sub>8</sub>), 63,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 22,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 10,5 (CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>), 7,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3323 (OH), 2961, 2931, 2873, 1462, 1395, 1115, 1048, 933  $\text{cm}^{-1}$

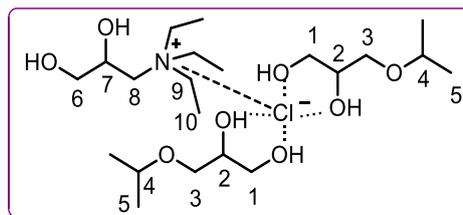
$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ): n.d.

$M = 160,02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	<b>1,07198</b>	1,06848	1,06220	1,05587	1,04949	-	-
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>149,27</b>	149,75	150,64	151,54	152,46	-	-
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	<b>1621,3</b>	1604,2	1575,1	1543,5	1514,2	-	-
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	<b>417,358</b>	287,849	151,895	86,388	52,810	42,496	34,915
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	<b>447,400</b>	307,562	161,343	91,215	55,424	-	-
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	<b>33,57</b>	33,18	32,23	31,38	-	-	-
Índice de refracción	$n_D$	<b>1,4716</b>	1,4703	1,4676	1,4650	1,4623	1,4610	1,4596
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>16,56 Å<sup>3</sup></b>	41,81	41,84	41,89	41,94	-	-
Función dieléctrica	$f(n)$	<b>0,280</b>	0,279	0,278	0,276	0,275	0,274	0,274
Calor específico	$c_P / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	<b>2,009</b>	2,028	2,064	2,100	2,136	2,154	2,170
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	<b>211,0</b>	280,7	520,7	862,0	1318,7	1680,0	2093,0
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	514,65	$\lambda_{\text{NAmi}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	314,10	$\alpha$ calc.	0,87	$\lambda_{\text{NPhOH}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	319,30
	$E_T^N$	0,77	$\pi^*$	0,98	$\alpha$	0,45	$\beta$	0,73
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	> 140	$T_{50\%}$	> 225
Solubilidad	Completamente miscible con agua, DMSO y con alcoholes de cadena corta (metanol, etanol...); parcialmente miscible (< 30%) con AcOEt, ACN, DCM, DE y con alcoholes de cadena larga; escasamente miscible con acetona y THF; inmisible con hidrocarburos (n-pentano) y tolueno.							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>Harmless</i>		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		4,23		
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	$k_S = 3,55\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000639 T + 1,2624$		$r^2$ 0,9999		$n = -0,000267 T + 1,5511$		$r^2$ 1,0000
	$k_T = 3,59\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0909 T + 122,19$		$r^2$ 0,9999		$R_m = 0,0047 T + 40,388$		$r^2$ 0,9948
	$\alpha = 0,0006 \text{ K}^{-1}$	$u = -3,050 T + 2529,7$		$r^2$ 0,9997		$f(n) = -0,00008 T + 0,2436$		$r^2$ 1,0000
	$C_{P,m} = 321 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0889 T + 60,09$		$r^2$ 0,9992		$\ln \eta = 49,220/RT - 13,786$		$r^2$ 0,9987
	$C_{V,m} = 318 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_P = 0,0036 T + 0,948$		$r^2$ 0,9997		$\ln \kappa = -43,226/RT + 22,810$		$r^2$ 0,9990



Disolvente N00Cl-300 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **N00Cl-3i00 (1:2)**  
 Aspecto **Líquido incoloro viscoso**



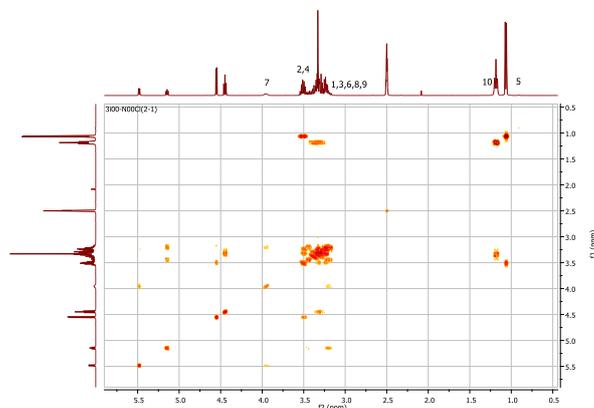
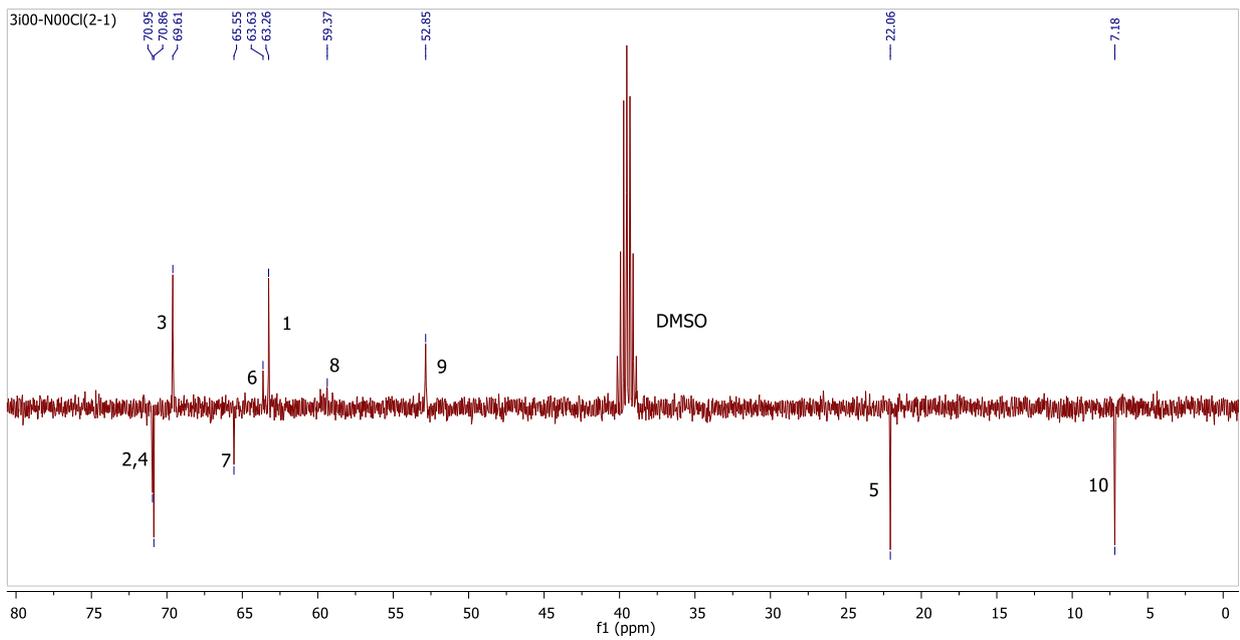
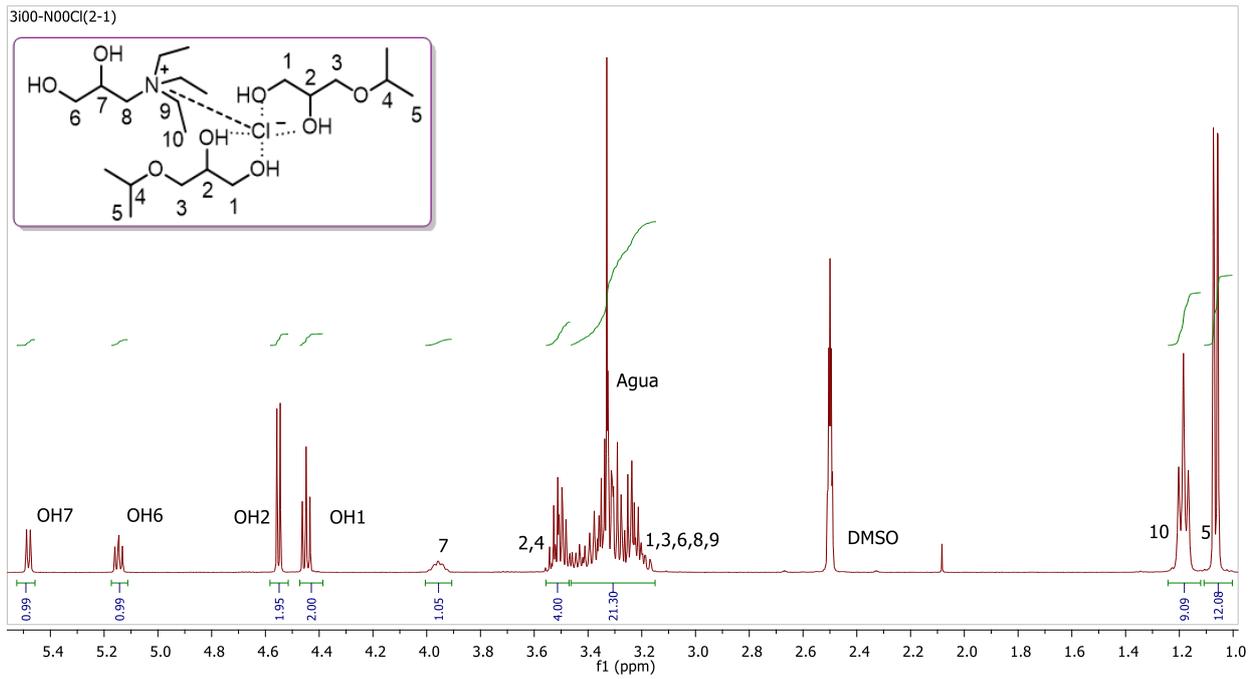
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,48 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, OH<sub>7</sub>), 5,15 (dd, 1H, *J* = 6,1 Hz, *J* = 5,1 Hz, OH<sub>6</sub>), 4,55 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz, OH<sub>2</sub>), 4,45 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz, OH<sub>1</sub>), 3,92-4,00 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 3,47-3,55 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>), 3,16-3,46 (m, 18H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>), 1,18 (t, 9H, *J* = 7,1 Hz, H<sub>10</sub>), 1,07 (d, 12H, *J* = 6,1 Hz, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 71,0 (CH, C<sub>2</sub>), 70,9 (CH, C<sub>4</sub>), 69,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 65,6 (CH, C<sub>7</sub>), 63,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 63,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 52,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 22,1 (CH<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>), 7,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3323 (OH), 2970, 2929, 2870, 1469, 1368, 1127, 1047, 933 cm<sup>-1</sup>

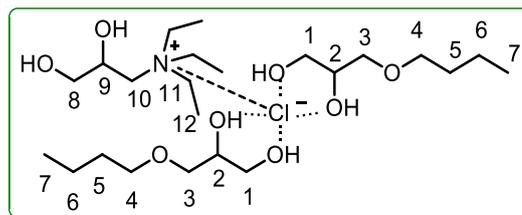
T<sub>g</sub> (T<sub>onset</sub>): n.d.

M = 160,02 g·mol <sup>-1</sup>		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	ρ / g·cm <sup>-3</sup>	<b>1,06870</b>	1,06544	1,05894	1,05240	1,04587	-	-
Volumen molar	V <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>149,73</b>	150,19	151,11	152,05	153,00	-	-
Velocidad del sonido	u / m·s <sup>-1</sup>	<b>1600,0</b>	1582,9	1550,8	1520,6	1492,0	-	-
Viscosidad cinemát.	ν / cSt	<b>516,054</b>	352,877	178,889	99,260	59,714	47,549	38,408
Viscosidad dinámica	η / cP	<b>551,509</b>	375,971	189,433	104,461	62,452	-	-
Tensión superficial	γ / mN·m <sup>-1</sup>	<b>32,24</b>	31,74	30,85	30,02	-	-	-
Índice de refracción	n <sub>D</sub>	<b>1,4693</b>	1,4679	1,4654	1,4627	1,4601	1,4588	1,4574
Polarizabilidad y R <sub>m</sub>	R <sub>m</sub> /cm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup>	<b>16,54 Å<sup>3</sup></b>	41,74	41,81	41,85	41,91	-	-
Función dieléctrica	f(n)	<b>0,279</b>	0,278	0,277	0,275	0,274	0,273	0,273
Calor específico	c <sub>p</sub> / J·g <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	<b>2,032</b>	2,054	2,097	2,138	2,180	2,202	2,223
Conductividad ión.	κ / μS·cm <sup>-1</sup>	<b>180,9</b>	253,7	469,0	801,7	1289,7	1602,0	1983,0
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	λ <sub>Bet</sub> (cm <sup>-1</sup> )	515,35	λ <sub>NAni</sub> (cm <sup>-1</sup> )	316,80	α <sub>calc.</sub>	0,78	λ <sub>NPhOH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	319,65
	E <sub>T</sub> <sup>N</sup>	0,76	π*	1,09	α	0,41	β	0,68
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				T <sub>10%</sub>	> 140	T <sub>50%</sub>	> 225
Solubilidad	Completamente miscible con agua, alcoholes de cadena corta y DMSO; parcialmente miscible (< 15%) con AcOEt, ACN, DCM, DE y alcoholes de cadena larga; escasamente miscible con acetona, THF, hidrocarburos (n-pentano) y disolventes aromáticos (tolueno).							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S		n.d.		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		n.d.	
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	k <sub>S</sub> = 3,66·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	ρ = -0,000653 T + 1,2633	r <sup>2</sup> 1,0000	n = -0,000263 T + 1,5477	r <sup>2</sup> 0,9999			
	k <sub>T</sub> = 3,70·10 <sup>-10</sup> ms <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup>	V <sub>m</sub> = 0,0934 T + 121,88	r <sup>2</sup> 1,0000	R <sub>m</sub> = 0,0055 T + 40,068	r <sup>2</sup> 0,9969			
	α = 0,0006 K <sup>-1</sup>	u = -3,084 T + 2518,3	r <sup>2</sup> 0,9991	f(n) = -0,00008 T + 0,2426	r <sup>2</sup> 0,9998			
	C <sub>p,m</sub> = 325 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	γ = -0,0885 T + 58,61	r <sup>2</sup> 0,9987	ln η = 51,469/RT - 14,484	r <sup>2</sup> 0,9985			
	C <sub>v,m</sub> = 321 J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	c <sub>p</sub> = 0,0042 T + 0,781	r <sup>2</sup> 0,9999	ln κ = -45,148/RT + 23,451	r <sup>2</sup> 0,9988			



Disolvente N00Cl-3i00 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y COSY.

Nombre (ratio molar) **N00Cl-400 (1:2)**  
 Aspecto Líquido incoloro viscoso



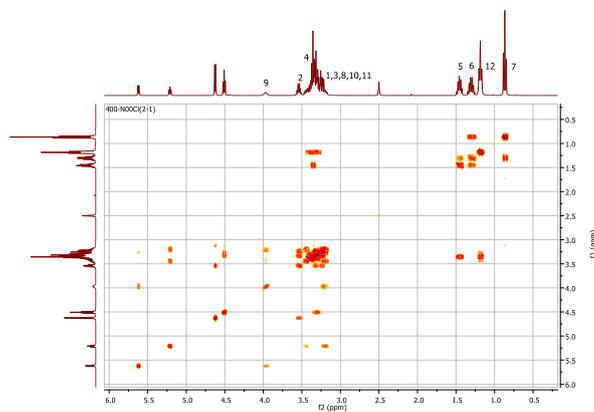
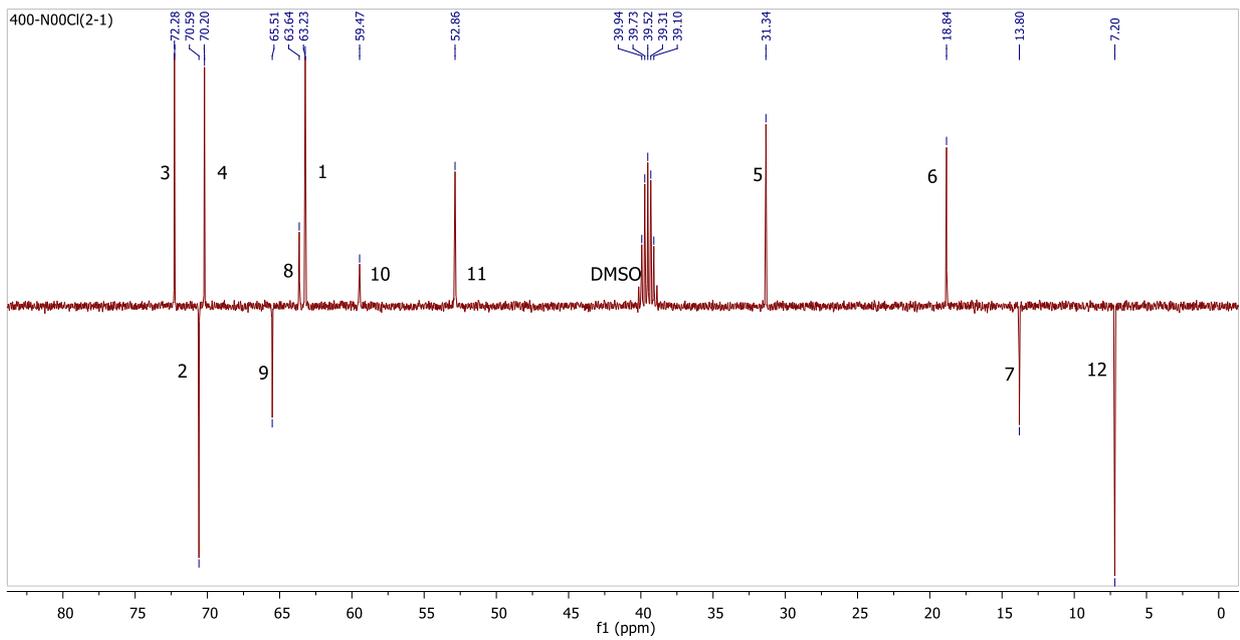
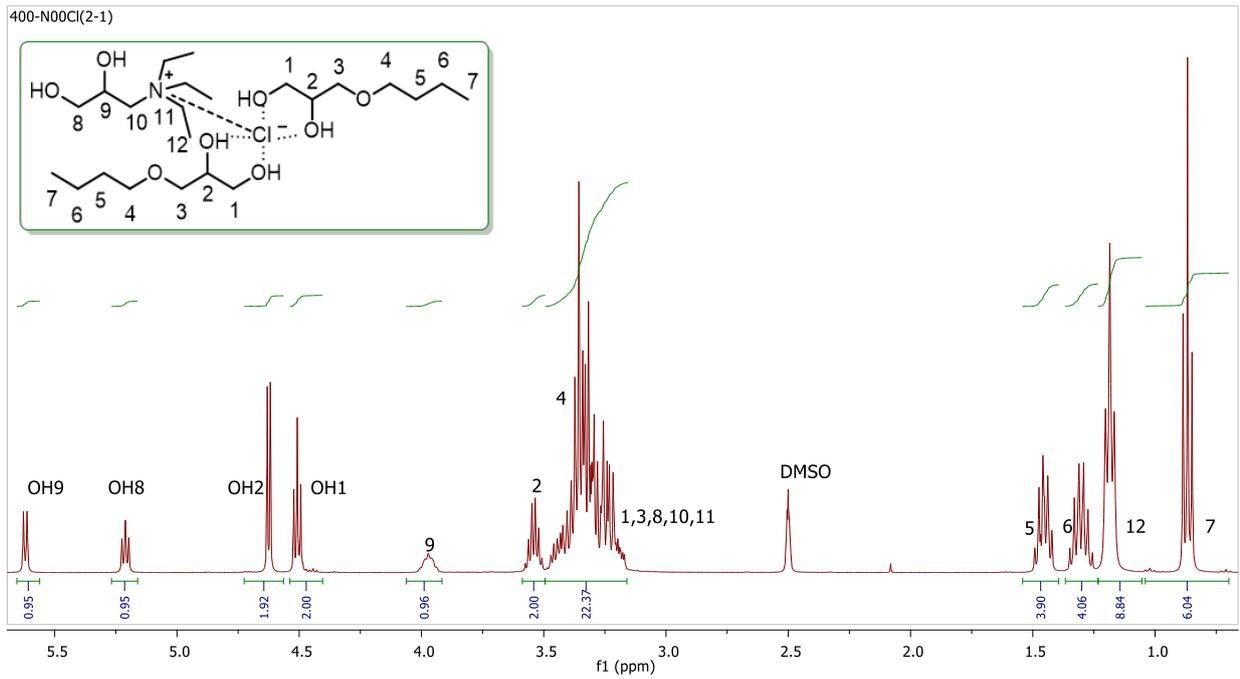
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,62 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz, OH<sub>9</sub>), 5,21 (dd, 1H,  $J = 5,8$  Hz,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>8</sub>), 4,62 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,51 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,92-4,04 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3,54 (sx, 2H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,36 (t, 4H,  $J = 6,3$  Hz, H<sub>4</sub>), 3,15-3,48 (m, 18H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 1,46 (q, 4H,  $J = 6,9$  Hz, H<sub>5</sub>), 1,30 (sx, 4H,  $J = 7,4$  Hz, H<sub>6</sub>), 1,18 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>12</sub>), 0,87 (t, 6H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>7</sub>)

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 70,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 65,5 (CH, C<sub>9</sub>), 63,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 18,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 13,8 (CH<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>), 7,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3317 (OH), 2958, 2931, 2867, 1463, 1395, 1115, 1048, 933  $\text{cm}^{-1}$

$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ): n.d. Temperatura de trabajo recomendada  $> 40$  °C

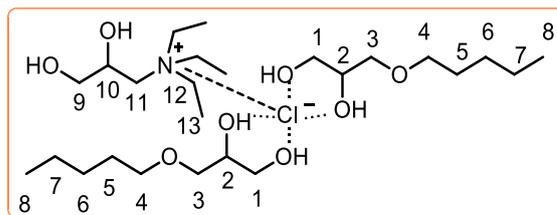
$M = 169,38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	<b>1,05374</b>	1,05043	1,04391	1,03754	1,03116	-	-
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>160,74</b>	161,25	162,26	163,25	164,26	-	-
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	<b>1579,3</b>	1563,3	1532,3	1503,2	1475,3	-	-
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	<b>420,718</b>	292,136	155,476	88,324	53,725	43,173	35,807
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	<b>443,328</b>	306,869	162,303	91,640	55,399	-	-
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	<b>31,13</b>	30,75	29,95	29,25	-	-	-
Índice de refracción	$n_D$	<b>1,4697</b>	1,4681	1,4655	1,4629	1,4603	1,4590	1,4576
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>17,77 Å<sup>3</sup></b>	44,84	44,90	44,95	45,01	-	-
Función dieléctrica	$f(n)$	<b>0,279</b>	0,278	0,277	0,275	0,274	0,273	0,273
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	<b>2,196</b>	2,218	2,268	2,311	2,356	2,378	2,399
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	<b>196,0</b>	269,7	475,3	792,3	1182,0	1474,0	1811,3
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}}^{\text{cm}^{-1}}$	517,42	$\lambda_{\text{NAni}}^{\text{cm}^{-1}}$	313,60	$\alpha_{\text{calc}}$	0,87	$\lambda_{\text{NPhOH}}^{\text{cm}^{-1}}$	319,10
	$E_T^N$	0,76	$\pi^*$	0,95	$\alpha$	0,44	$\beta$	0,74
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	$> 140$	$T_{50\%}$	$> 225$
Solubilidad	Completamente miscible con agua, alcoholes de cadena corta (metanol) y DMSO; parcialmente miscible ( $< 30\%$ ) con AcOEt, ACN, DCM, DE, MIBK y alcoholes de cadena larga (butanol, etc.); muy poco miscible con acetona, THF, hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y tolueno.							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>Harmless</i>		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		3,48		
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	$k_S = 3,80 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000645 T + 1,2459$	$r^2 1,0000$	$n = -0,000266 T + 1,5489$		$r^2 0,9996$		
	$k_T = 3,85 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1005 T + 130,78$	$r^2 1,0000$	$R_m = 0,0055 T + 43,176$		$r^2 0,9933$		
	$\alpha = 0,0006 \text{ K}^{-1}$	$u = -2,973 T + 2464,7$	$r^2 0,9994$	$f(n) = -0,00008 T + 0,2430$		$r^2 0,9997$		
	$C_{p,m} = 372 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0759 T + 53,74$	$r^2 0,9991$	$\ln \eta = 49,012/RT - 13,707$		$r^2 0,9990$		
	$C_{v,m} = 368 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0045 T + 0,866$	$r^2 0,9991$	$\ln \kappa = -41,688/RT + 22,137$		$r^2 0,9984$		



Disolvente N00Cl-400 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y COSY.

Nombre (ratio molar) **N00Cl-500 (1:2)**

Aspecto Líquido incoloro viscoso



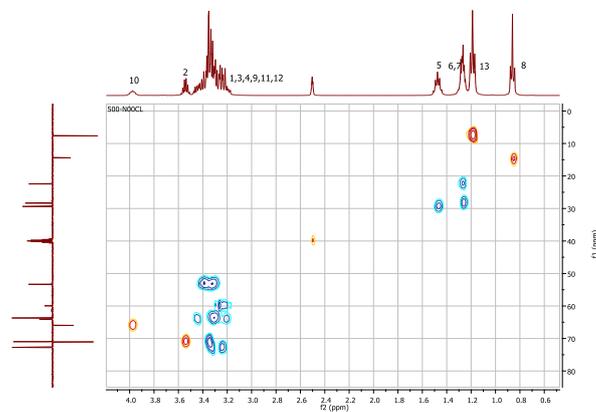
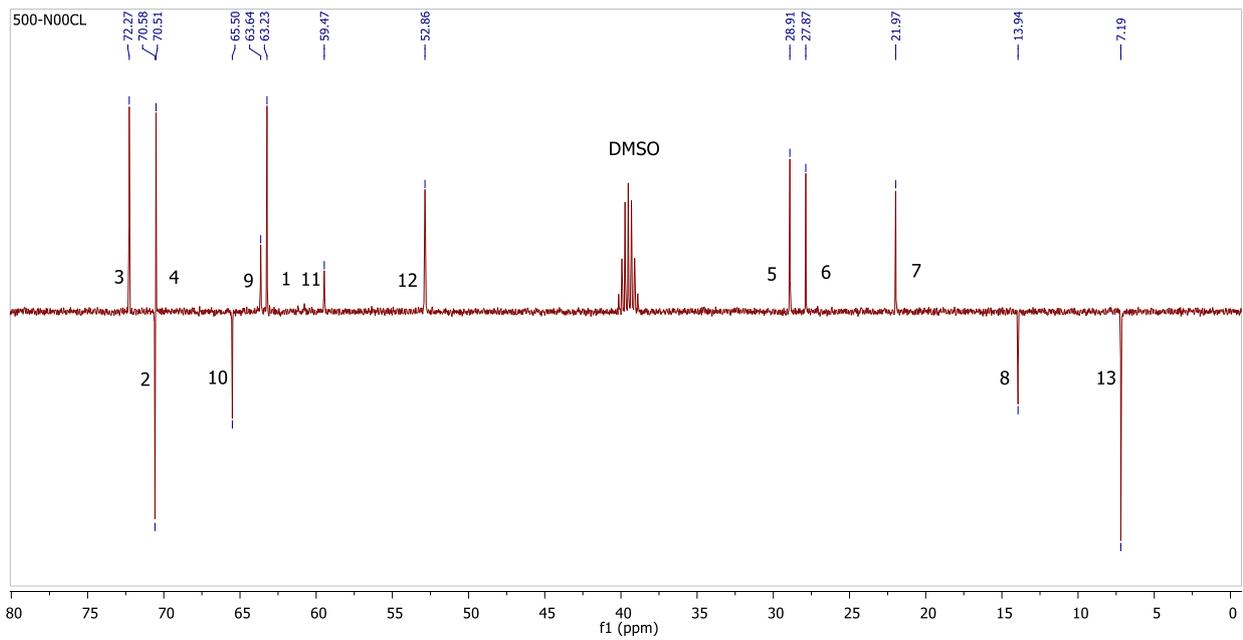
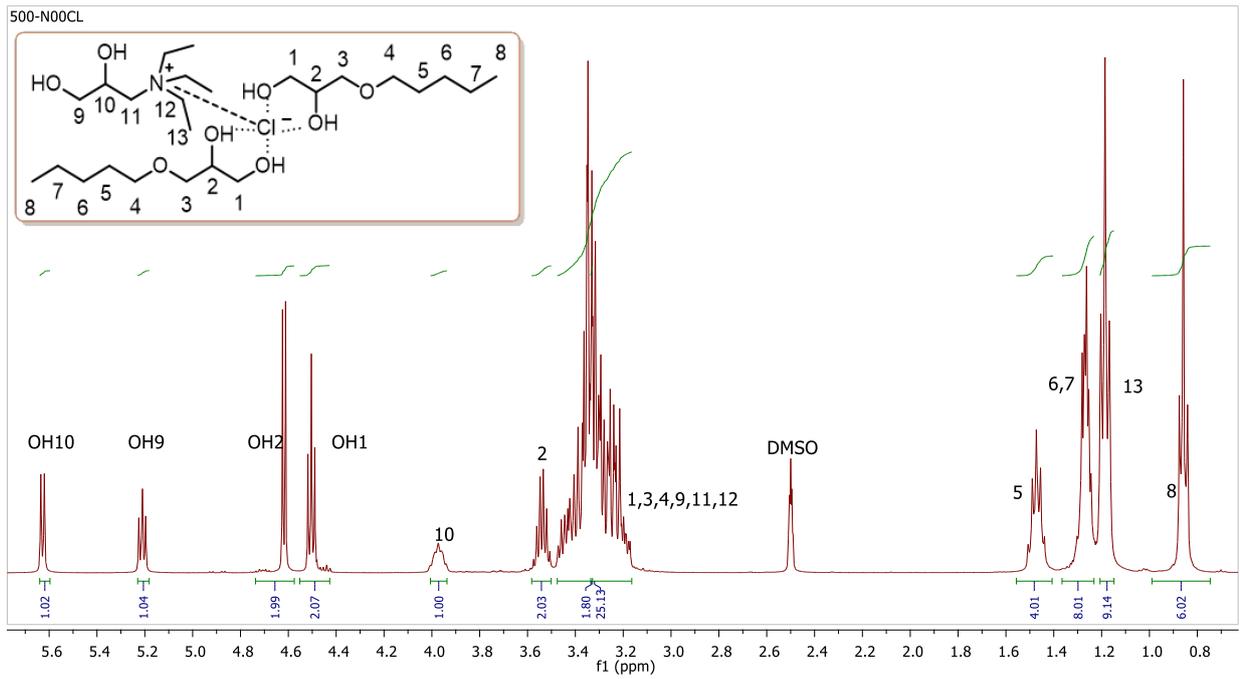
$^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,63 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz, OH<sub>10</sub>), 5,21 (dd, 1H,  $J = 6,1$  Hz,  $J = 5,3$  Hz, OH<sub>9</sub>), 4,62 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,50 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,93-4,03 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3,54 (sx, 2H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,16-3,47 (m, 22H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>), 1,48 (q, 4H,  $J = 6,9$  Hz, H<sub>5</sub>), 1,22-1,33 (m, 8H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 1,19 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>13</sub>), 0,86 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz, H<sub>8</sub>)

$^{13}\text{C RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 70,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 65,5 (CH, C<sub>10</sub>), 63,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 27,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 22,0 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 13,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>), 7,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3329 (OH), 2955, 2929, 2864, 1460, 1395, 1112, 1048, 933  $\text{cm}^{-1}$

$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ): n.d. Temperatura de trabajo recomendada  $> 50$  °C

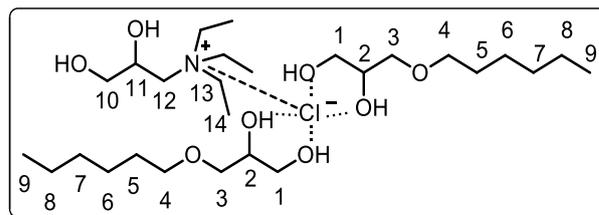
$M = 178,73 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C	
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	(1,037)	n.d.	n.d.	n.d.	(1,018)	-	-	
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	(172,3)	n.d.	n.d.	n.d.	(175,6)	-	-	
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-	
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	(425)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(36)	
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	(440)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(55)	
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	(30)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
Índice de refracción	$n_D$	1,4691	1,4675	1,4649	1,4623	1,4596	1,4584	1,4570	
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	19,03Å <sup>3</sup>	48,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
Función dieléctrica	$f(n)$	0,279	0,278	0,276	0,275	0,274	0,273	0,272	
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,172	2,198	2,252	2,305	2,362	2,387	2,416	
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	(180)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(1600)	
Polaridad		$E_T^N$	(0,75)	$\pi^*$	(0,92)	$\alpha$	(0,43)	$\beta$	(0,75)
Seguridad y empleo		Líquido no inflamable			$T_{10\%}$	> 140	$T_{50\%}$	> 225	
Solubilidad	Completamente miscible con metanol y dimetilsulfóxido; parcialmente miscible con agua, AcOEt, ACN, DCM, DE y otros alcoholes; poco miscible con acetona, tetrahidrofurano, tolueno e hidrocarburos (n-pentano, n-hexano).								
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	n.d.		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)		n.d.			
Coefficientes	$\alpha = 0,0006 \text{ K}^{-1}$	$C_{p,m} = 388 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$		$c_p = 0,0053 \text{ T} + 0,587$		$r^2 0,9991$			



Disolvente N00Cl-500 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

**Nombre (ratio molar)** N00Cl-600 (1:2)

**Aspecto** Líquido incoloro viscoso



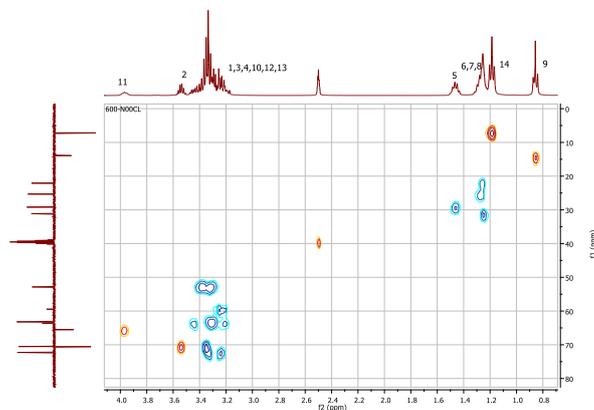
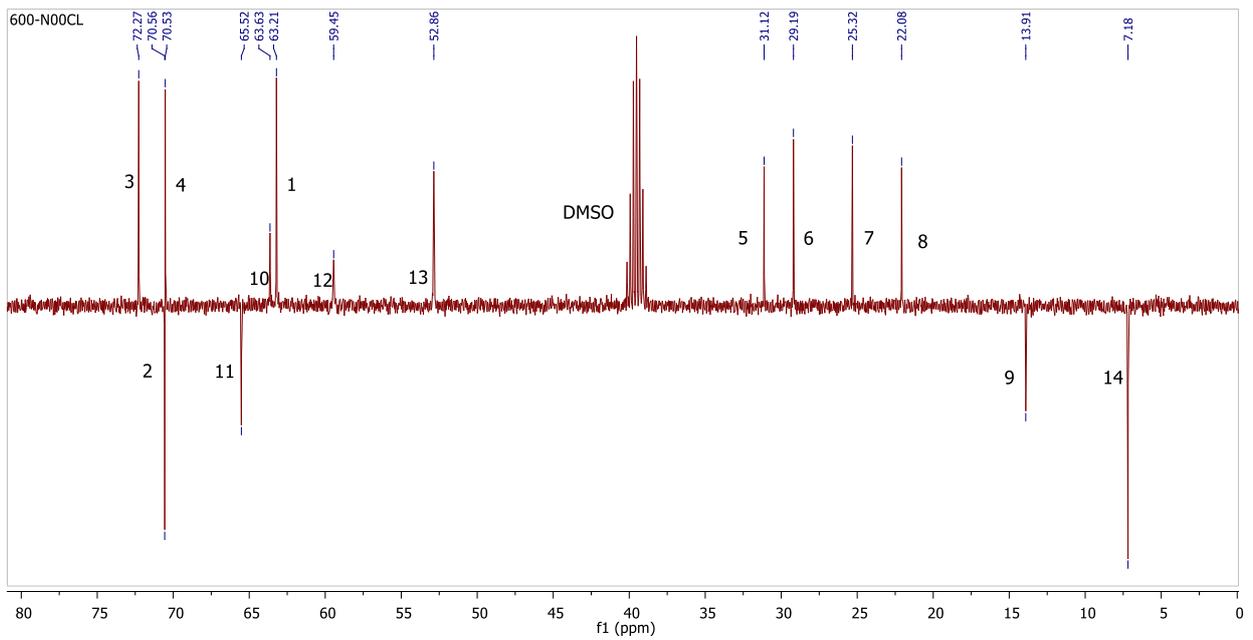
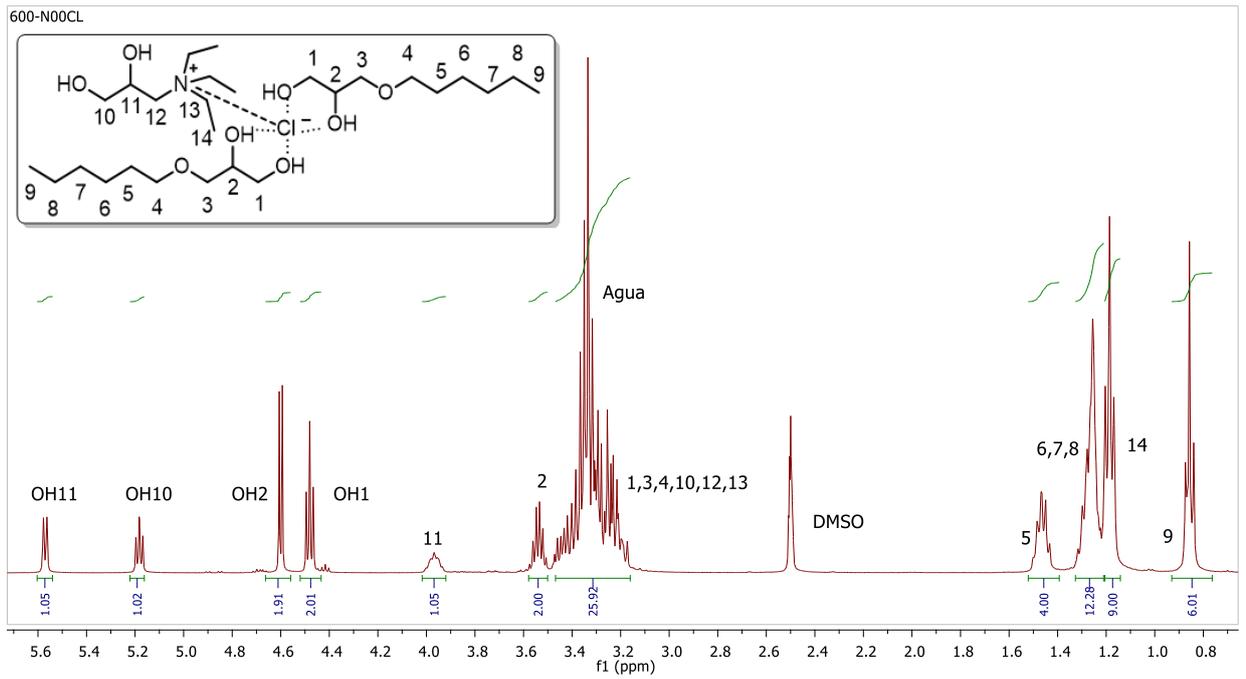
**$^1\text{H}$  RMN** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,57 (d, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>11</sub>), 5,18 (dd, 1H,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 5,3$  Hz, OH<sub>10</sub>), 4,60 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,48 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,92-4,02 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 3,54 (sx, 2H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,15-3,47 (m, 22H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>), 1,41-1,51 (m, 4H, H<sub>5</sub>), 1,22-1,33 (m, 12H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 1,19 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>14</sub>), 0,86 (t, 6H,  $J = 6,9$  Hz, H<sub>9</sub>)

**$^{13}\text{C}$  RMN** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 70,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 65,5 (CH, C<sub>11</sub>), 63,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 31,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 29,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 25,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 22,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 13,9 (CH<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>), 7,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>14</sub>)

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3344 (OH), 2955, 2931, 2861, 1463, 1398, 1115, 1042, 933  $\text{cm}^{-1}$

**T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): n.d. Temperatura de trabajo recomendada > 60 °C

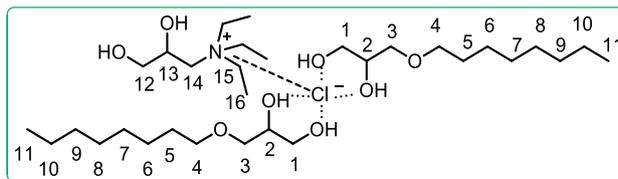
M = 188,08 g·mol <sup>-1</sup>		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C	
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	(1,024)	n.d.	n.d.	n.d.	(1,010)	-	-	
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	(183,7)	n.d.	n.d.	n.d.	(186,2)	-	-	
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	(430)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(40)	
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	(435)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(55)	
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	(28)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	1,4684	1,4668	1,4642	1,4615	1,4589	1,4577	1,4562	
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	20,26Å <sup>3</sup>	51,10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	0,278	0,277	0,276	0,274	0,273	0,273	0,272	
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	2,091	2,110	2,148	2,190	2,228	2,249	2,268	
<b>Conductividad ión.</b>	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	(170)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(1400)	
<b>Polaridad</b>		$E_T^N$	n.d.	$\pi^*$	n.d.	$\alpha$	n.d.	$\beta$	n.d.
<b>Seguridad y empleo</b>		Líquido no inflamable				<b>T<sub>10%</sub></b>	> 140	<b>T<sub>50%</sub></b>	> 225
<b>Solubilidad</b>	Completamente miscible con metanol y dimetilsulfóxido; parcialmente miscible con agua, AcOEt, ACN, DCM, DE, hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y otros alcoholes; poco miscible con acetona, tetrahidrofurano o tolueno.								
<b>Ecotoxicidad</b>		<b>Clasificación P&amp;S</b>	n.d.		<b>Log EC<sub>50</sub> (V. fischeri)</b>	n.d.			
<b>Coefficientes</b>	$\alpha = 0,0006 \text{ K}^{-1}$	$C_{p,m} = 393 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$			$c_p = 0,0039 \text{ T} + 0,928$		$r^2 0,9994$		



Disolvente N00Cl-600 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **N00Cl-800 (1:2)**

Aspecto Líquido incoloro viscoso



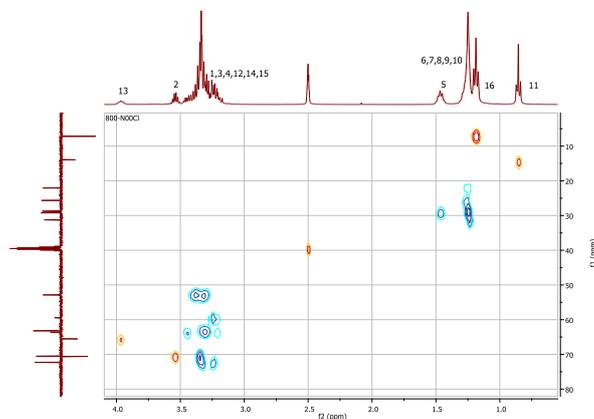
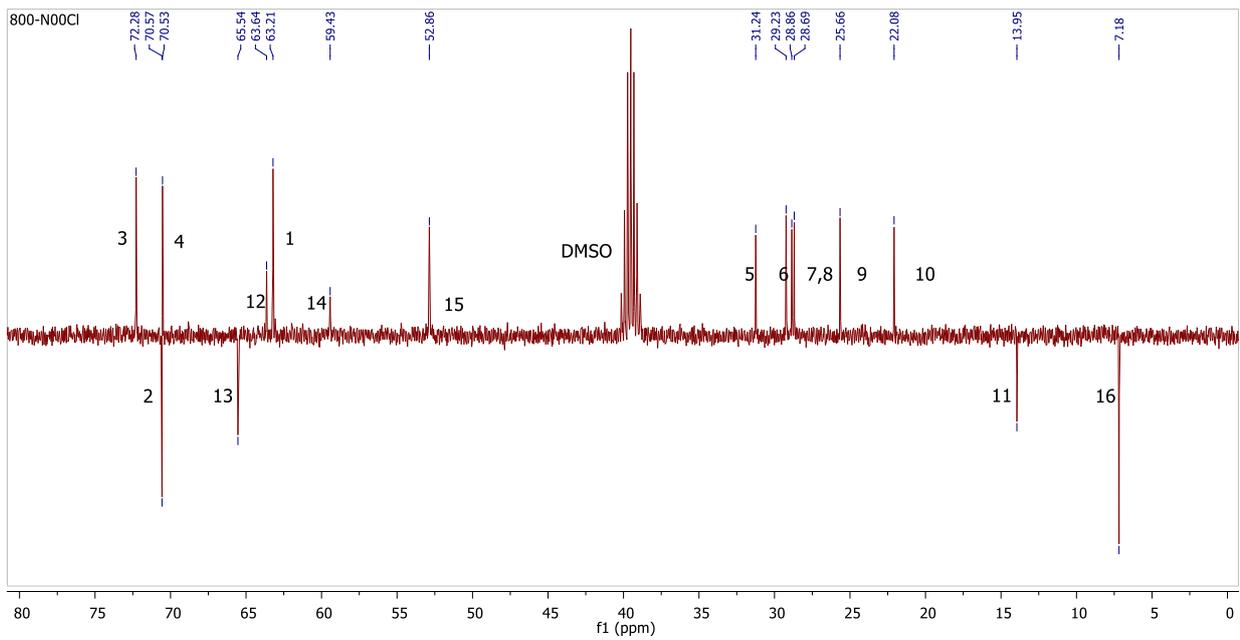
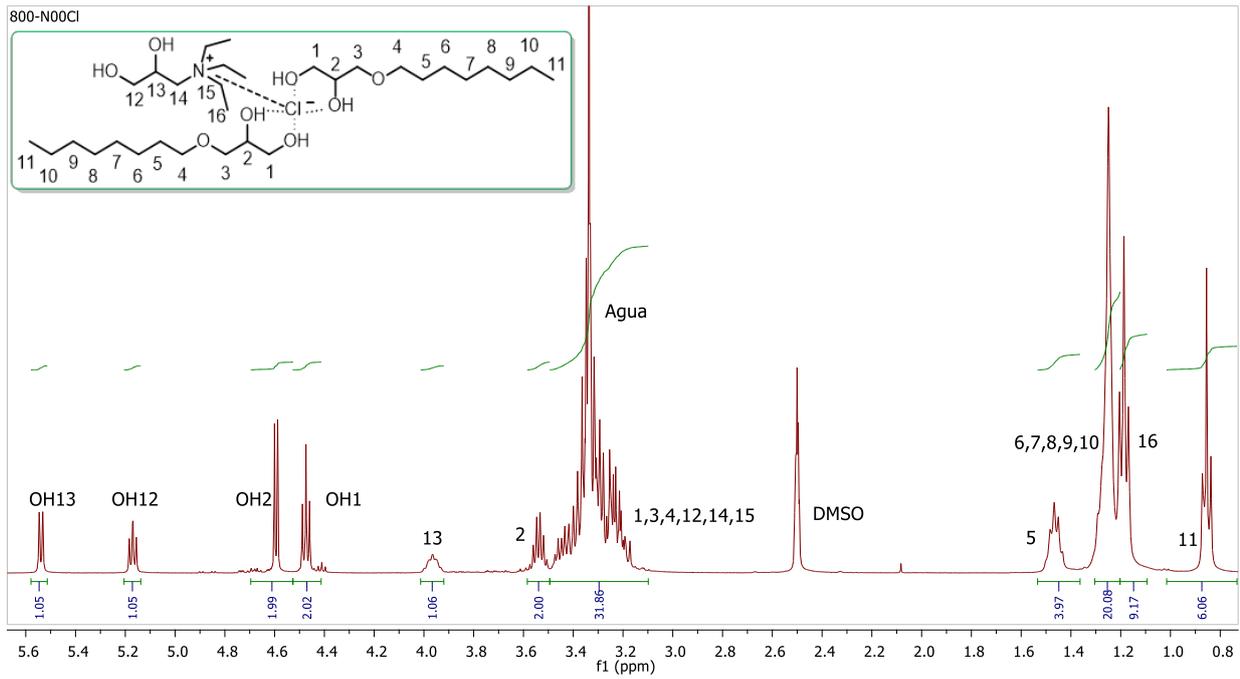
$^1\text{H RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,54 (d, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>13</sub>), 5,17 (dd, 1H,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 5,2$ Hz, OH<sub>12</sub>), 4,59 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,47 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,92-4,02 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 3,54 (sx, 2H,  $J = 5,2$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,15-3,48 (m, 22H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>), 1,42-1,52 (m, 4H, H<sub>5</sub>), 1,22-1,33 (m, 20H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 1,19 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>16</sub>), 0,85 (t, 6H,  $J = 6,8$  Hz, H<sub>11</sub>)

$^{13}\text{C RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  72,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,6 (CH, C<sub>2</sub>), 70,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 65,5 (CH, C<sub>13</sub>), 63,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 63,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>15</sub>), 31,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>), 29,2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 28,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 28,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 25,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 22,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 14,0 (CH<sub>3</sub>, C<sub>11</sub>), 7,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>16</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3332 (OH), 2955, 2926, 2855, 1466, 1395, 1115, 1048, 933  $\text{cm}^{-1}$

$T_g$  ( $T_{\text{onset}}$ ): n.d. Temperatura de trabajo recomendada  $> 80$  °C

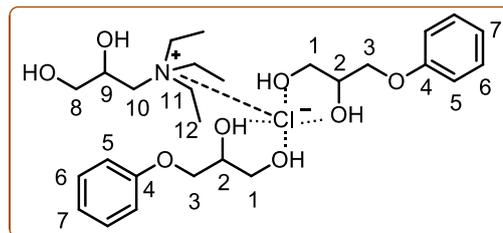
$M = 206,78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C	
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	(1,016)	n.d.	n.d.	n.d.	(1,007)	-	-	
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	(203,5)	n.d.	n.d.	n.d.	(205,3)	-	-	
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-	
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	> 430	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(40)	
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	(440)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(55)	
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	(27)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
Índice de refracción	$n_D$	1,4674	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	22,4 Å <sup>3</sup>	56,51	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
Función dieléctrica	$f(n)$	0,278	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
Calor específico	$c_P / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	1,930	1,948	1,981	2,017	2,051	2,069	2,085	
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	(150)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	(~1000)	
Polaridad		$E_T^N$	n.d.	$\pi^*$	n.d.	$\alpha$	n.d.	$\beta$	n.d.
Seguridad y empleo		Líquido no inflamable			$T_{10\%}$	> 140	$T_{50\%}$	> 225	
Solubilidad	Completamente miscible con metanol y dimetilsulfóxido; parcialmente miscible con agua, AcOEt, ACN, DCM, DE, hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y otros alcoholes; poco miscible con acetona, tetrahidrofurano o tolueno.								
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	n.d.		$\text{Log EC}_{50}$ (V. fischeri)		n.d.			
Coefficientes	$C_{p,m} = 399 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$			$c_P = 0,0034 T + 0,905$			$r^2 0,9996$		



Disolvente N00Cl-800 (1:2). Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT) y HSQC.

**Nombre (ratio molar)** N00Cl-Ph00 (1:2)

**Aspecto** Líquido incoloro muy viscoso y de alta refracción



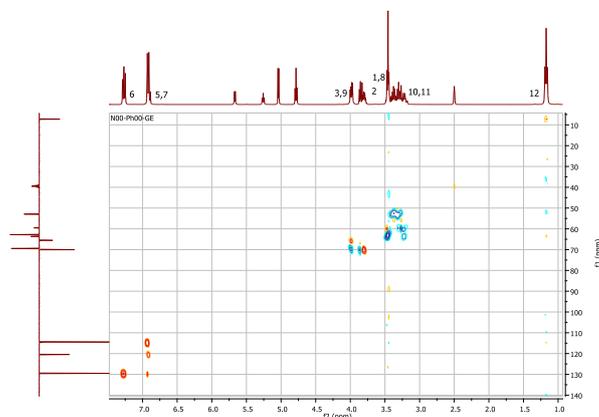
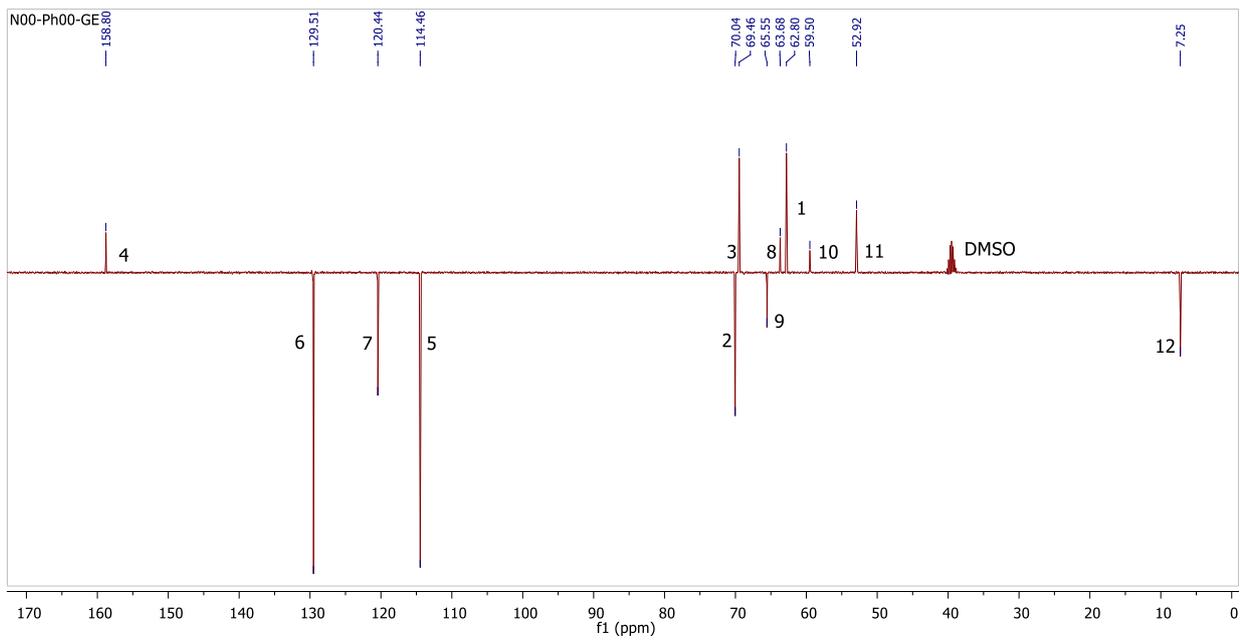
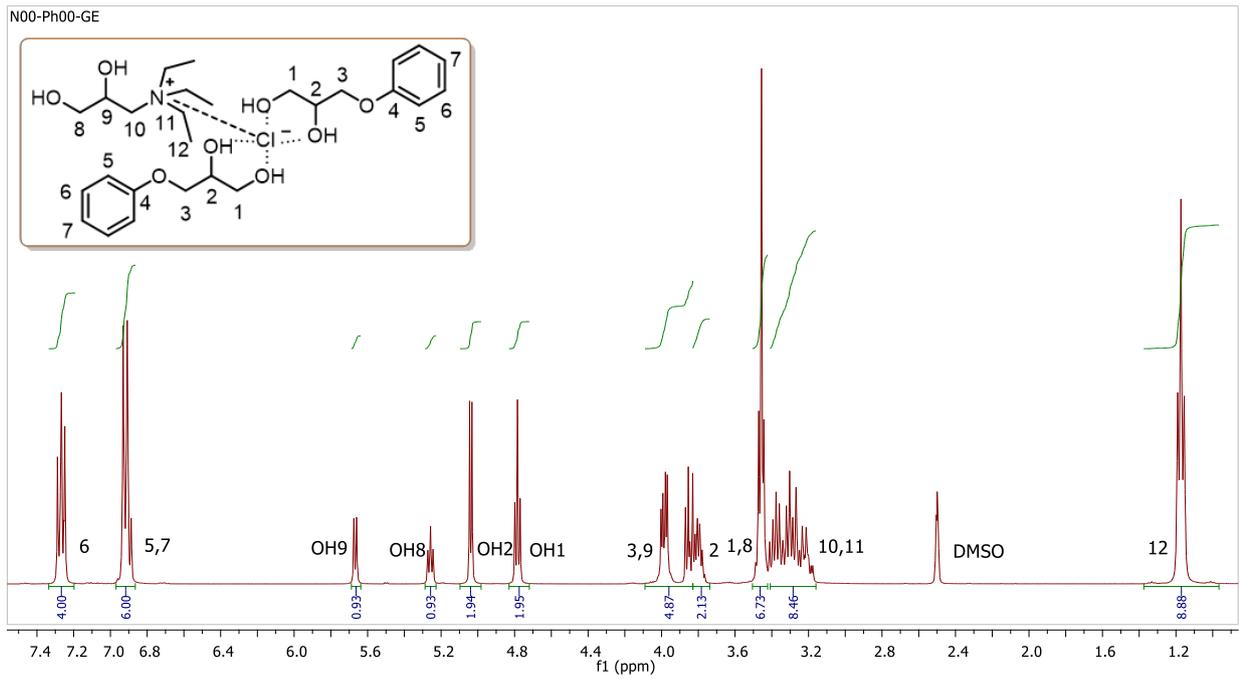
**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,23-7,30 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>6'</sub>), 6,88-6,95 (m, 6H, H<sub>5</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>7</sub>), 5,67 (d, 1H,  $J = 5,9$  Hz, OH<sub>9</sub>), 5,26 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>8</sub>), 5,04 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,78 (t, 2H,  $J = 5,8$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,99 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,5$  Hz,  $J = 4,0$  Hz, H<sub>3a</sub>), 3,95-4,02 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 3,85 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,6$  Hz,  $J = 6,1$  Hz, H<sub>3b</sub>), 3,80 (sx, 2H,  $J = 4,8$  Hz, H<sub>2</sub>), 3,46 (t, 6H,  $J = 5,6$  Hz, H<sub>1</sub>, H<sub>8</sub>), 3,15-3,42 (m, 8H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 1,17 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  158,8 (C<sup>4</sup>, C<sub>4</sub>), 129,5 (CH, C<sub>6</sub>), 120,4 (CH, C<sub>7</sub>), 114,5 (CH, C<sub>5</sub>), 70,0 (CH, C<sub>2</sub>), 69,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 65,6 (CH, C<sub>9</sub>), 63,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>), 62,8 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>10</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 7,3 (CH<sub>3</sub>, C<sub>12</sub>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3320 (OH), 2931, 2873, 1598, 1586, 1495, 1457, 1395, 1242, 1180, 1045, 933, 762 cm<sup>-1</sup>

**p.c.:** 15 °C; **T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): -43,8 °C. Temperatura de trabajo > 15 °C

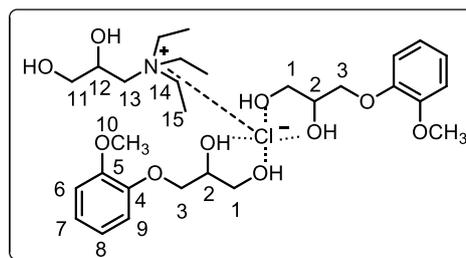
M = 182,70 g·mol <sup>-1</sup>		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	<b>1,16321</b>	1,15983	1,15280	1,14639	1,13959	-	-
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	<b>157,06</b>	157,52	158,48	159,37	160,32	-	-
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	<b>1869,3</b>	1827,9	1772,9	1731,1	1695,7	-	-
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	<b>8057,17</b>	4299,94	1345,33	510,263	226,530	158,767	115,193
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	<b>9372,20</b>	4987,20	1550,90	584,960	258,152	-	-
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$	<b>49,44</b>	48,45	46,16	44,46	-	-	-
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	<b>1,5311</b>	1,5296	1,5265	1,5238	1,5210	1,5195	1,5181
<b>Polarizabilidad y R<sub>m</sub></b>	$R_m / \text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	<b>19,27 Å<sup>3</sup></b>	48,63	48,69	48,75	48,82	-	-
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	<b>0,309</b>	0,309	0,307	0,306	0,305	0,304	0,303
<b>Calor específico</b>	$c_P / \text{J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	<b>2,015</b>	2,044	2,101	2,158	2,212	2,239	2,265
<b>Conductividad ión.</b>	$\kappa / \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	<b>18,9</b>	35,0	119,1	290,3	593,7	812,3	1178,0
<b>Polaridad (parámetros solvatocrómicos)</b>	$\lambda_{\text{Bet}}^{\text{cm}^{-1}}$	528,63	$\lambda_{\text{NAni}}^{\text{cm}^{-1}}$	309,40	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,93	$\lambda_{\text{NPhOH}}^{\text{cm}^{-1}}$	316,90
	$E_T^N$	0,72	$\pi^*$	0,77	$\alpha$	0,56	$\beta$	0,69
<b>Seguridad y empleo</b>	Líquido no inflamable				<b>T<sub>10%</sub></b>	> 140	<b>T<sub>50%</sub></b>	> 225
<b>Solubilidad</b>	Completamente miscible con alcoholes de cadena corta (metanol) y DMSO; medianamente miscible con agua, AcOEt, DCM y otros alcoholes; poco miscible con acetona, ACN, DE, THF, tolueno e hidrocarburos (n-pentano).							
<b>Ecotoxicidad</b>	<b>Clasificación P&amp;S</b>	n.d.		<b>Log EC<sub>50</sub> (V. fischeri)</b>	n.d.			
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 2,46 \cdot 10^{-10} \text{ms}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000674 T + 1,3641$	$r^2 0,9998$	$n = -0,000288 T + 1,6168$	$r^2 0,9996$			
	$k_T = 2,50 \cdot 10^{-10} \text{ms}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0929 T + 129,38$	$r^2 0,9999$	$R_m = 0,0062 T + 46,758$	$r^2 0,9963$			
	$\alpha = 0,0006 \text{K}^{-1}$	$u = -3,860 T + 2980,6$	$r^2 0,9977$	$f(n) = -0,00008 T + 0,2609$	$r^2 0,9997$			
	$C_{P,m} = 370 \text{J mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,2013 T + 109,43$	$r^2 0,9982$	$\ln \eta = 85,149/RT - 25,267$	$r^2 0,9976$			
	$C_{V,m} = 364 \text{J mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	$c_P = 0,0055 T + 0,370$	$r^2 0,9997$	$\ln \kappa = -77,392/RT + 34,306$	$r^2 0,9928$			



Disolvente N00Cl-Ph00 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

**Nombre (ratio molar)** N00Cl-G00 (1:2)

**Aspecto** Líquido incoloro muy viscoso y de alta refracción



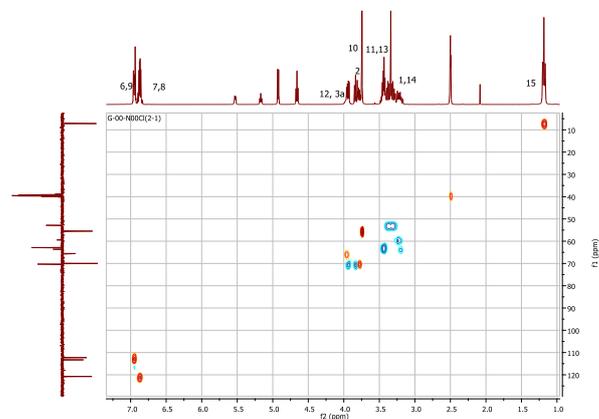
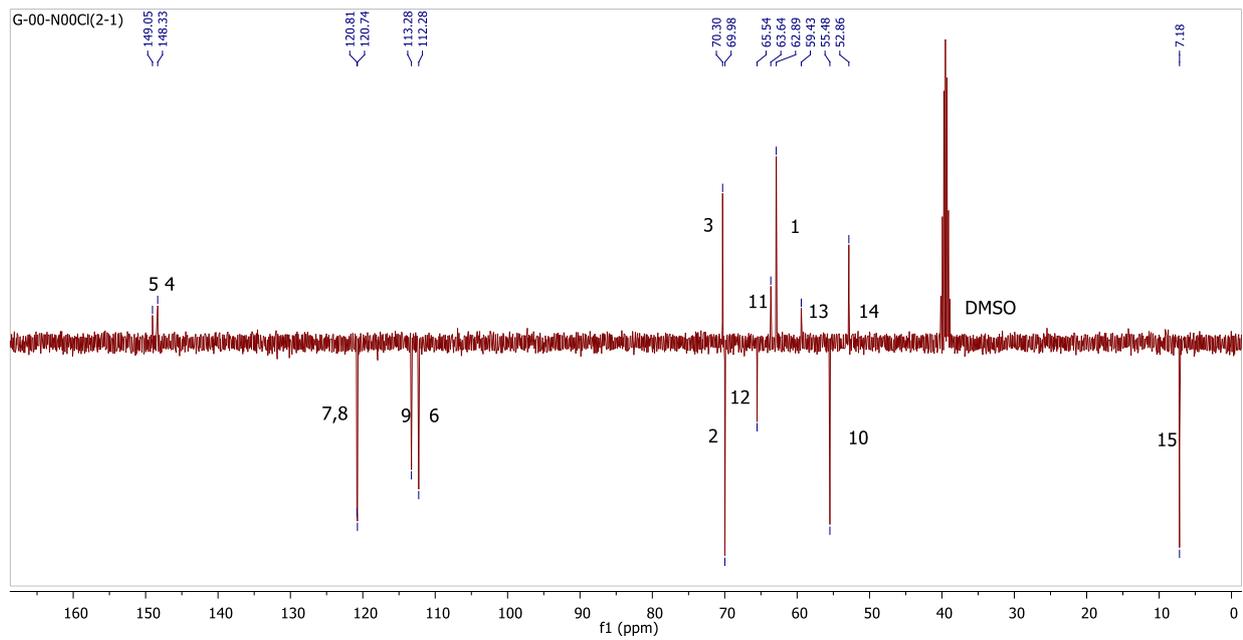
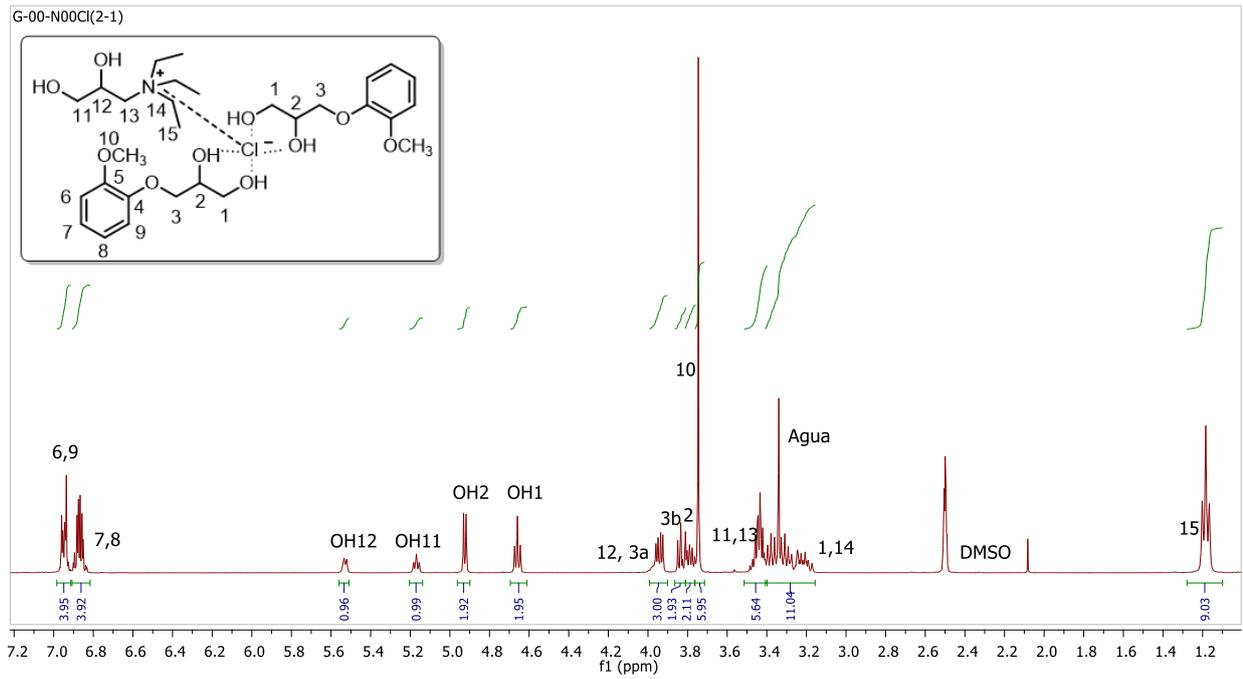
**<sup>1</sup>H RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  6,92-6,97 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>9</sub>), 6,83-6,90 (m, 4H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 5,53 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz, OH<sub>12</sub>), 5,17 (t, 1H,  $J = 5,6$  Hz, OH<sub>11</sub>), 4,92 (d, 2H,  $J = 5,0$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,66 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1</sub>), 3,94 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,6$  Hz,  $J = 4,4$  Hz, H<sub>3a</sub>), 3,93-4,00 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 3,83 (dd, 2H,  $J_{gem} = 9,6$  Hz,  $J = 6,0$  Hz, H<sub>3b</sub>), 3,76-3,81 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 3,75 (s, 6H, H<sub>10</sub>), 3,15-3,49 (m, 14H, H<sub>1</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>), 1,18 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>15</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN** (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  149,1 (C<sup>4</sup>, C<sub>5</sub>), 148,3 (C<sup>4</sup>, C<sub>4</sub>), 120,8 (CH, C<sub>7</sub>), 120,7 (CH, C<sub>8</sub>), 113,3 (CH, C<sub>9</sub>), 112,3 (CH, C<sub>6</sub>), 70,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 70,0 (CH, C<sub>2</sub>), 65,5 (CH, C<sub>12</sub>), 63,6 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 62,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>13</sub>), 55,5 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>14</sub>), 7,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>15</sub>)

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  3244 (OH), 2984, 2946, 2870, 1486, 1398, 1119, 1159, 1053, 1003, 936, 794 cm<sup>-1</sup>

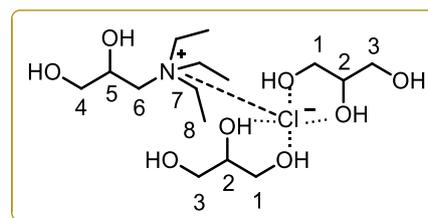
**p.c.:** ~40 °C; **T<sub>g</sub>** (T<sub>onset</sub>): n.d. Temperatura de trabajo p.c.

M = 202,72 g·mol <sup>-1</sup>		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
<b>Densidad</b>	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	-	(1,193)	1,186	1,179	1,172	-	1,165
<b>Volumen molar</b>	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	-	(169,98)	170,91	171,96	172,93	-	174,01
<b>Velocidad del sonido</b>	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	-	-	-	-	-	-	-
<b>Viscosidad cinemát.</b>	$\nu / \text{cSt}$	-	(8745,1)	2682,68	997,417	390,630	263,633	184,080
<b>Viscosidad dinámica</b>	$\eta / \text{cP}$	-	(10429)	3182,06	1175,86	457,936	-	214,453
<b>Tensión superficial</b>	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Índice de refracción</b>	$n_D$	-	(1,5340)	1,5316	1,5287	1,5258	1,5246	1,5234
<b>Polarizabilidad y <math>R_m</math></b>	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>20,92 Å<sup>3</sup></b>	(52,84)	52,92	53,01	53,06	-	-
<b>Función dieléctrica</b>	$f(n)$	-	(0,311)	0,310	0,308	0,307	0,306	0,306
<b>Calor específico</b>	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	-	(1,535)	1,568	1,596	1,623	1,635	1,647
<b>Conductividad ión.</b>	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	-	(11,5)	39,4	104,3	240,0	349,7	497,0
<b>Polaridad (parámetros solvatocrómicos)</b>	$\lambda_{Bet} (\text{cm}^{-1})$	540,07	$\lambda_{NAni} (\text{cm}^{-1})$	304,60	$\alpha_{calc.}$	1,01	$\lambda_{NPhOH} (\text{cm}^{-1})$	317,60
	$E_T^N$	0,69	$\pi^*$	0,55	$\alpha$	0,53	$\beta$	0,84
<b>Seguridad y empleo</b>	Líquido no inflamable				<b>T<sub>10%</sub></b>	> 140	<b>T<sub>50%</sub></b>	> 225
<b>Solubilidad</b>	Completamente miscible con metanol y DMSO; parcialmente miscible con agua, AcOEt, DCM y otros alcoholes; poco miscible con acetona, ACN, DE, THF, tolueno e hidrocarburos (n-pentano).							
<b>Ecotoxicidad</b>	<b>Clasificación P&amp;S</b>	n.d.			<b>Log EC<sub>50</sub> (V. fischeri)</b>	n.d.		
<b>Coefficientes y ajustes Parámetros-Temperatura</b>	$k_S = 2,31\cdot 10^{-10} \text{ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000696 T + 1,4041$	$r^2$ 0,9990	$n = -0,000270 T + 1,6161$	$r^2$ 0,9991			
	$k_T = 2,36\cdot 10^{-10} \text{ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1006 T + 139,42$	$r^2$ 0,9992	$R_m = 0,0082 T + 50,350$	$r^2$ 0,9851			
	$\alpha = 0,0006 \text{K}^{-1}$	$u$	n.d.	$f(n) = -0,00009 T + 0,2643$	$r^2$ 0,9992			
	$C_{P,m} = 308 \text{J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma$	n.d.	$\ln \eta = 87,177/RT - 25,368$	$r^2$ 0,9992			
	$C_{V,m} = 301 \text{J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0029 T + 0,650$	$r^2$ 0,9960	$\ln \kappa = -81,381/RT + 34,827$	$r^2$ 0,9974			



Disolvente N00Cl-G00 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **N00Cl-000 (1:2)**  
 Aspecto Líquido incoloro muy viscoso



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5,59 (d, 1H,  $J = 5,9$  Hz, OH<sub>5</sub>), 5,20 (t, 1H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>4</sub>), 4,55 (d, 2H,  $J = 4,7$  Hz, OH<sub>2</sub>), 4,48 (t, 4H,  $J = 5,7$  Hz, OH<sub>1/3</sub>), 3,92-4,03 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3,16-3,47 (m, 20H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 1,18 (t, 9H,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>8</sub>)

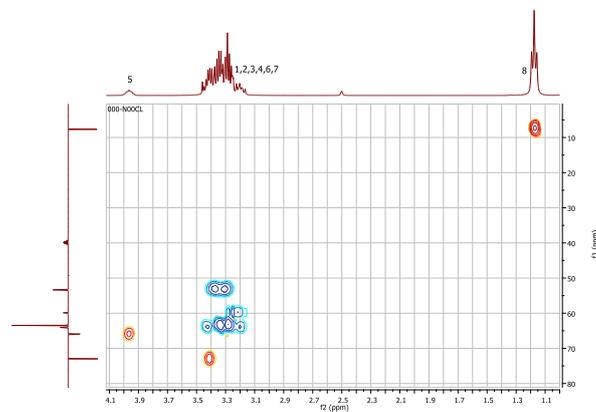
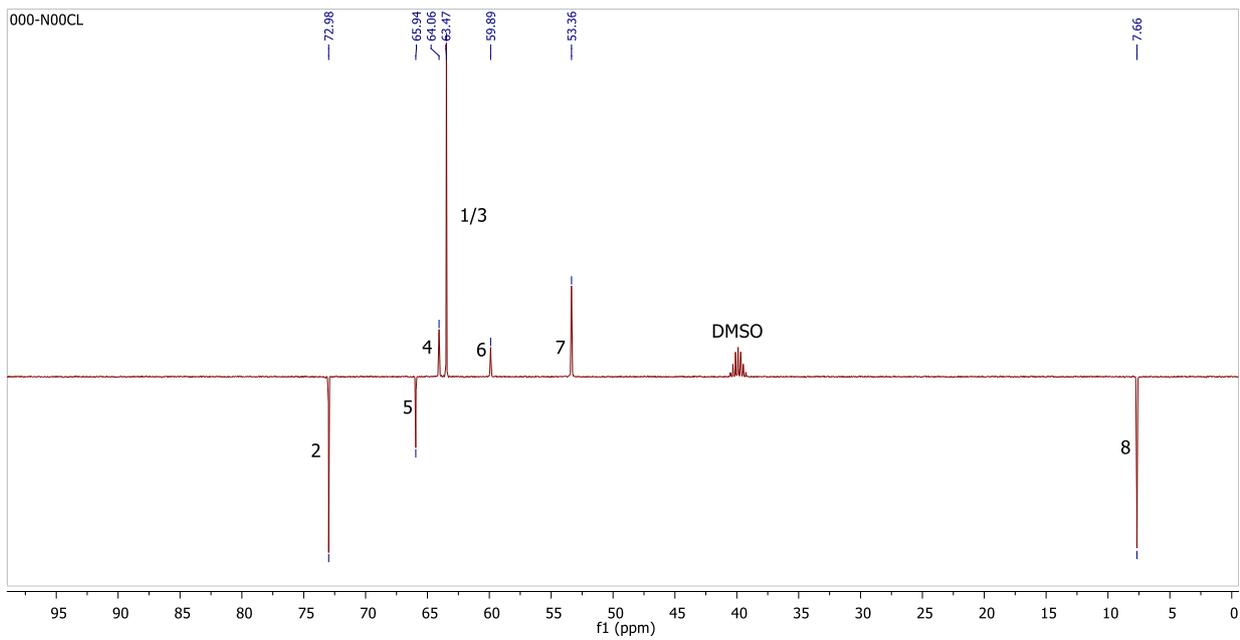
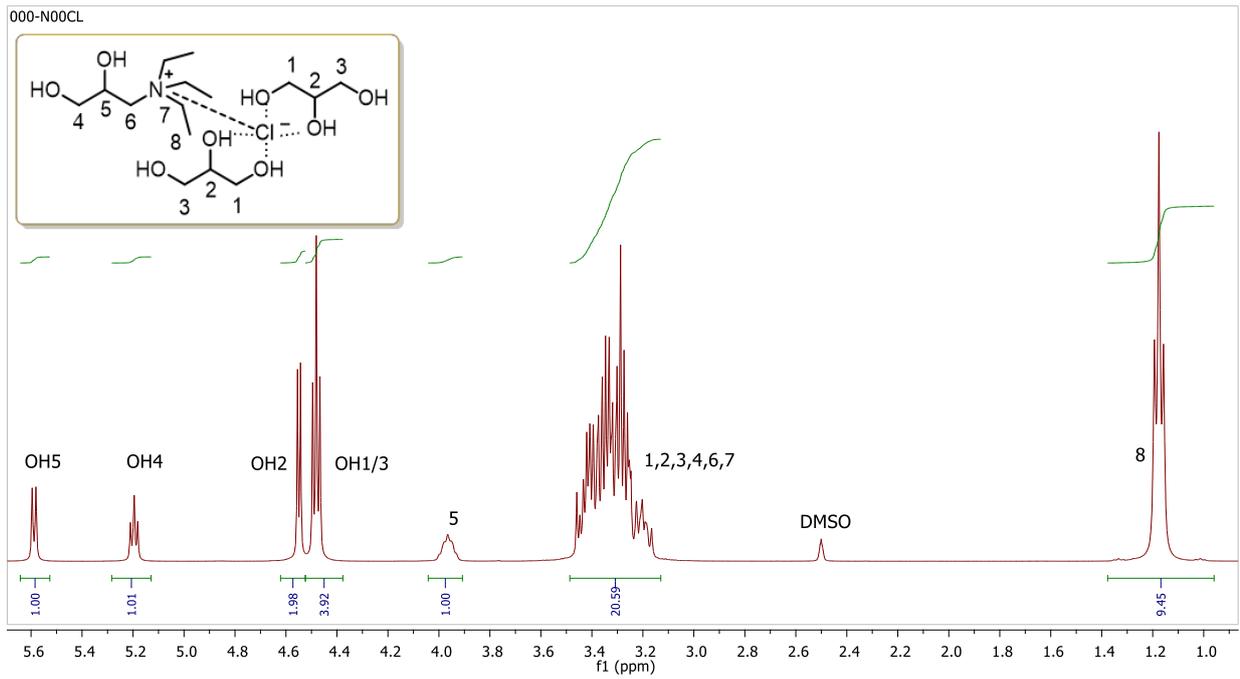
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  73,0 (CH, C<sub>2</sub>), 65,9 (CH, C<sub>5</sub>), 64,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 63,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1/3</sub>), 59,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 53,4 (CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>), 7,7 (CH<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>)

IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  3329 (OH), 2931, 2876, 1463, 1398, 1112, 1042, 918  $\text{cm}^{-1}$

p.c. < 0 °C; T<sub>g</sub> (T<sub>onset</sub>): n.d. Temperatura de trabajo > 0 °C

M = 131,97 g·mol<sup>-1</sup>

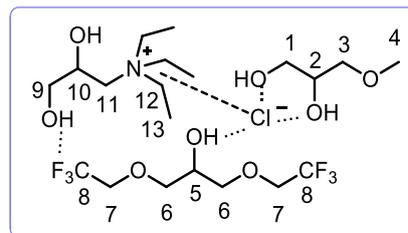
		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	<b>1,18260</b>	1,17994	1,17476	1,16969	1,16416	-	-
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>111,59</b>	111,84	112,34	112,82	113,36	-	-
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	<b>1991,9</b>	1973,0	1940,7	1909,3	1883,9	-	-
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	<b>2276,99</b>	1457,53	646,762	317,474	173,189	129,186	99,702
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	<b>2692,76</b>	1719,81	759,789	371,346	201,620	-	-
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	<b>48,06</b>	47,33	45,98	44,58	-	-	-
Índice de refracción	$n_D$	<b>1,4945</b>	1,4933	1,4912	1,4889	1,4868	1,4856	1,4844
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>12,89 Å<sup>3</sup></b>	32,52	32,55	32,56	32,59	-	-
Función dieléctrica	$f(n)$	<b>0,291</b>	0,291	0,290	0,289	0,288	0,287	0,286
Calor específico	$c_P / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	<b>2,289</b>	2,309	2,354	2,399	2,443	2,463	2,483
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	<b>147,5</b>	221,0	458,3	848,3	1525,0	1948,0	2608,3
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}} (\text{cm}^{-1})$	499,6	$\lambda_{\text{Nani}} (\text{cm}^{-1})$	321,25	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,76	$\lambda_{\text{NPhOH}} (\text{cm}^{-1})$	319,25
	$E_T^N$	0,82	$\pi^*$	1,28	$\alpha$	0,53	$\beta$	0,56
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				T <sub>10%</sub>	> 140	T <sub>50%</sub>	> 225
Solubilidad	Completamente miscible con agua (higroscópico), DMSO y la mayoría de alcoholes y dioles (metanol, etanol...); casi inmisible (menos del 5%) con AcOEt, acetona, ACN, DCM, DE o THF; completamente inmisible con hidrocarburos (n-pentano, n-hexano) y disolventes aromáticos como tolueno.							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	<i>Harmless</i>		Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)	> 5,00			
Coeficientes y ajustes Parámetros-Temperatura	$k_S = 2,13\cdot 10^{-10} \text{ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000524 T + 1,3387$	$r^2$ 0,9998	$n = -0,000222 T + 1,5605$	$r^2$ 0,9998			
	$k_T = 2,15\cdot 10^{-10} \text{ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,0502 T + 96,63$	$r^2$ 0,9997	$R_m = 0,0023 T + 31,840$	$r^2$ 0,9959			
	$\alpha = 0,0004 \text{K}^{-1}$	$u = -3,092 T + 2911,2$	$r^2$ 0,9995	$f(n) = -0,00007 T + 0,2456$	$r^2$ 0,9998			
	$C_{P,m} = 302 \text{J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,1383 T + 89,27$	$r^2$ 0,9999	$\ln \eta = 61,343/RT - 16,883$	$r^2$ 0,9987			
	$C_{V,m} = 299 \text{J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_P = 0,0043 T + 1,007$	$r^2$ 0,9989	$\ln \kappa = -53,787/RT + 26,736$	$r^2$ 0,9991			



Disolvente N00Cl-000 (1:2). Espectros de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN (APT) y HSQC.

Nombre (ratio molar) **N00Cl-100-3F03F (1:1:1)**

Aspecto Líquido incoloro



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 5,66 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz, OH<sub>10</sub>), 5,23 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, OH<sub>9</sub>), 5,20 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz, OH<sub>5</sub>), 4,68 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, OH<sub>2</sub>), 4,55 (t, 1H, *J* = 5,7 Hz, OH<sub>1</sub>), 4,06 (c, 4H, *J*<sub>H-F</sub> = 9,4 Hz, H<sub>7</sub>), 3,94-4,01 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3,77 (sx, 1H, *J* = 5,2 Hz, H<sub>5</sub>), 3,51-3,60 (m, 5H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>6</sub>'), 3,23 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 3,15-3,48 (m, 14H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>), 1,19 (t, 9H, *J* = 7,1 Hz, H<sub>13</sub>)

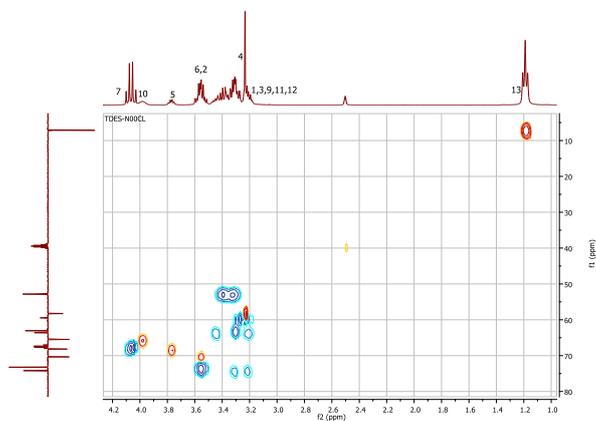
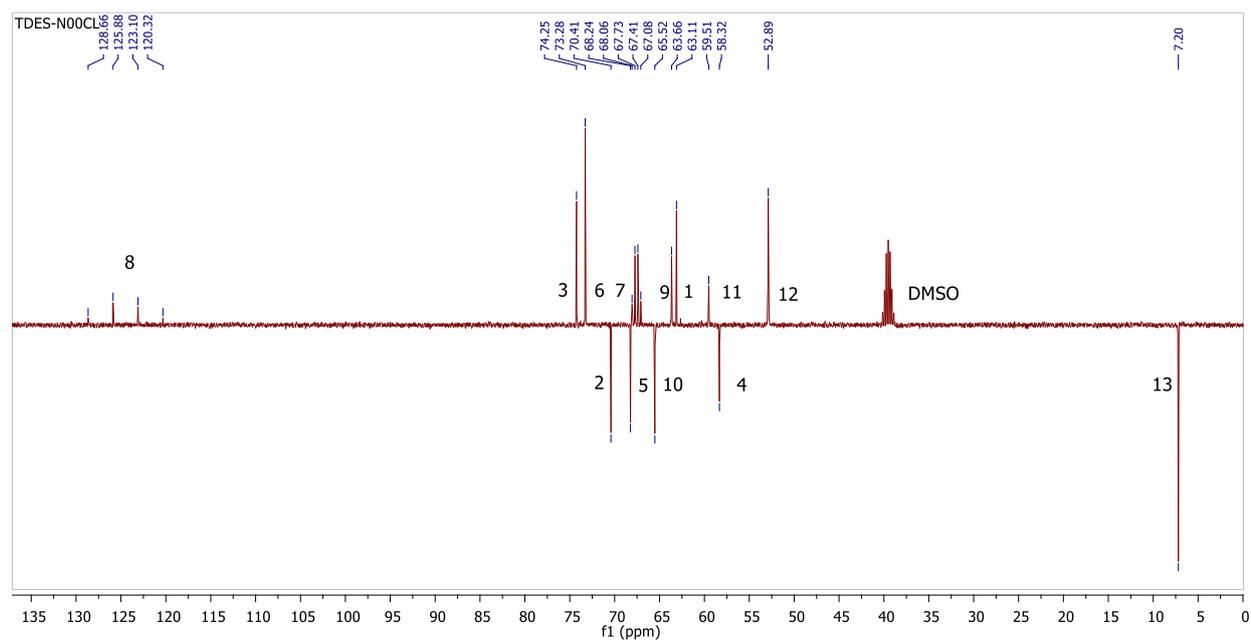
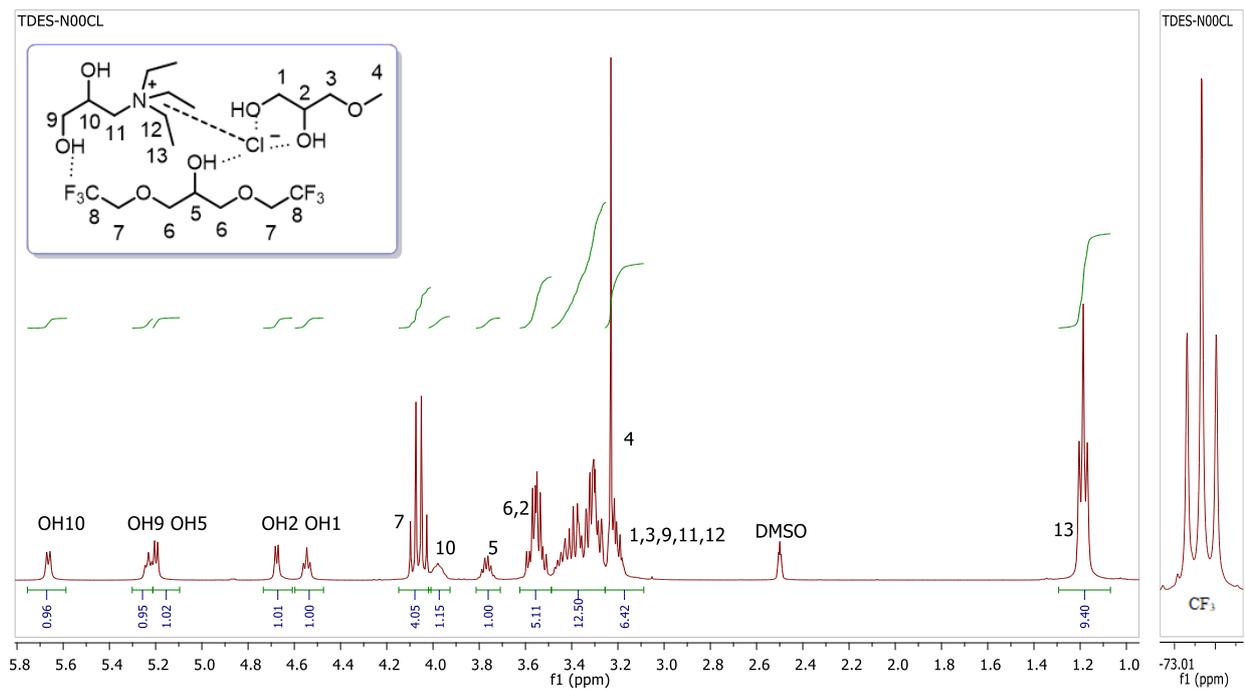
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 124,5 (c, CF<sub>3</sub>, *J* = 278,0 Hz, C<sub>8/8'</sub>), 74,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>), 73,3 (CH<sub>2</sub>, C<sub>6/6'</sub>), 70,4 (CH, C<sub>2</sub>), 68,2 (CH, C<sub>5</sub>), 67,6 (c, CH<sub>2</sub>, *J* = 32,0 Hz, C<sub>7/7'</sub>), 65,5 (CH, C<sub>10</sub>), 63,7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>9</sub>), 63,1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>), 59,5 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 58,3 (OCH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>12</sub>), 7,2 (CH<sub>3</sub>, C<sub>13</sub>)

<sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ -73,0 (t, CF<sub>3</sub>, *J* = 9,4 Hz, C<sub>8</sub>)

IR (ATR): ν<sub>max</sub> 3302 (OH), 2987, 2934, 2881, 1463, 1398, 1277 (C-F st), 1162, 962, 827 cm<sup>-1</sup>

*M* = 191,33 g·mol<sup>-1</sup>

		25 °C	30 °C	40 °C	50 °C	60 °C	65 °C	70 °C
Densidad	$\rho / \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	<b>1,23266</b>	1,22860	1,22041	1,21209	1,20406	-	-
Volumen molar	$V_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>155,22</b>	155,73	156,77	157,85	158,90	-	-
Velocidad del sonido	$u / \text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	<b>1424,4</b>	1408,0	1377,7	1348,2	1320,2	-	-
Viscosidad cinemát.	$\nu / \text{cSt}$	<b>252,089</b>	177,919	95,831	56,639	35,853	29,254	24,078
Viscosidad dinámica	$\eta / \text{cP}$	<b>310,739</b>	218,591	116,953	68,651	43,169	-	-
Tensión superficial	$\gamma / \text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	<b>28,75</b>	28,43	27,64	26,90	-	-	-
Índice de refracción	$n_D$	<b>1,4349</b>	1,4336	1,4310	1,4284	1,4257	1,4244	1,4230
Polarizabilidad y $R_m$	$R_m / \text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	<b>16,05 Å<sup>3</sup></b>	40,52	40,58	40,64	40,69	-	-
Función dieléctrica	$f(n)$	<b>0,261</b>	0,260	0,259	0,257	0,256	0,255	0,255
Calor específico	$c_p / \text{J}\cdot\text{g}^{-1}\text{K}^{-1}$	<b>1,769</b>	1,780	1,798	1,809	1,818	1,821	1,825
Conductividad ión.	$\kappa / \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$	<b>294,0</b>	397,0	696,0	1079,0	1593,0	1902,3	2400,0
Polaridad (parámetros solvatocrómicos)	$\lambda_{\text{Bet}} (\text{cm}^{-1})$	511,5	$\lambda_{\text{Nani}} (\text{cm}^{-1})$	313,90	$\alpha_{\text{calc.}}$	0,90	$\lambda_{\text{NPhOH}} (\text{cm}^{-1})$	317,75
	$E_T^N$	0,78	$\pi^*$	0,97	$\alpha$	0,62	$\beta$	0,68
Seguridad y empleo	Líquido no inflamable				$T_{10\%}$	> 140	$T_{50\%}$	> 225
Solubilidad	Completamente miscible con agua, DMSO y con alcoholes de cadena corta (metanol, etanol); parcialmente miscible (< 30%) con AcOEt, ACN, DCM, DE y con otros alcoholes comunes; escasamente miscible con acetona, tetrahidrofurano, tolueno e hidrocarburos (n-pentano).							
Ecotoxicidad	Clasificación P&S	n.d.			Log EC <sub>50</sub> (V. fischeri)	n.d.		
Coeficientes y ajustes Parámetros- Temperatura	$k_S = 4,00\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$\rho = -0,000819 T + 1,4768$	$r^2$ 1,0000	$n = -0,000265 T + 1,5138$	$r^2$ 0,9999			
	$k_T = 4,05\cdot 10^{-10} \text{ ms}^2\text{kg}^{-1}$	$V_m = 0,1055 T + 123,74$	$r^2$ 1,0000	$R_m = 0,0057 T + 38,787$	$r^2$ 0,9975			
	$\alpha = 0,0007 \text{ K}^{-1}$	$u = -2,974 T + 2309,9$	$r^2$ 0,9995	$f(n) = -0,00009 T + 0,2331$	$r^2$ 0,9998			
	$C_{p,m} = 338 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$\gamma = -0,0749 T + 51,11$	$r^2$ 0,9991	$\ln \eta = 46,605/RT - 13,096$	$r^2$ 0,9982			
	$C_{v,m} = 334 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$c_p = 0,0013 T + 1,379$	$r^2$ 0,9468	$\ln \kappa = -38,934/RT + 21,436$	$r^2$ 0,9976			



Disolvente N00Cl-100-3F03F (1:1:1). Espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>19</sup>F RMN, <sup>13</sup>C RMN (APT) y HSQC.

## *Apéndices*

*“Cuan as fornicas van en ringlera,  
fa sol, boira, cierz u bochornera.”*

*Refrán montañés*



## VIII: APÉNDICES

### 8.1.- Parámetros experimentales de los ajustes propiedad vs temperatura

#### A1 Densidad

$$\rho = aT + b$$

$\rho/T$	a	b	$r^2$
100	-0,000808	1,351813	1,0000
200	-0,000834	1,305653	0,9997
300	-0,000814	1,265429	1,0000
3i00	-0,000834	1,265385	1,0000
3F00	-0,001155	1,702551	1,0000
400	-0,000789	1,236374	1,0000
500	-0,000771	1,216982	1,0000
600	-0,000758	1,202133	1,0000
800	-0,000740	1,183788	1,0000
6:00	-0,000748	1,197493	1,0000
ChCl-000	-0,000553	1,355520	1,0000
ChCl-100	-0,000620	1,306844	1,0000
ChCl-200	-0,000525	1,241157	0,9990
ChCl-3i00	-0,000602	1,241366	1,0000
ChCl-3F00	-0,000815	1,528180	1,0000
ChCl-Ph00	-0,000697	1,371036	0,9991
ChCl-G00	-0,000700	1,403065	0,9997
N00Cl-000	-0,000524	1,338729	0,9998
N00Cl-100	-0,000612	1,307098	0,9998
N00Cl-200	-0,000638	1,284850	0,9999
N00Cl-300	-0,000639	1,262357	0,9999
N00Cl-400	-0,000645	1,245904	1,0000
N00Cl-3i00	-0,000653	1,263256	1,0000
N00Cl-3F00	-0,000842	1,514573	0,9994
N00Cl-Ph00	-0,000674	1,364079	0,9998
N00Cl-G00	-0,000696	1,404102	0,9990
N00-TDES	-0,000819	1,476824	1,0000

$\rho/T$	a	b	$r^2$
101	-0,000969	1,293155	1,0000
202	-0,000943	1,227609	1,0000
303	-0,000909	1,194380	1,0000
3i03i	-0,000951	1,193336	0,9999
3F03F	-0,001226	1,753446	0,9999
404	-0,000854	1,166386	1,0000
505	-0,000817	1,145186	1,0000
606	-0,000790	1,127773	1,0000
808	-0,000752	1,114352	1,0000
6:06 <sub>2</sub>	-0,000768	1,113668	1,0000
102	-0,000963	1,270392	1,0000
103	-0,000932	1,242724	1,0000
104	-0,000899	1,206134	1,0000
204	n.d.	n.d.	n.d.
103i	-0,000955	1,239387	1,0000
203i	-0,000950	1,214839	0,9999
403i	-0,000886	1,170230	0,9999
3F03i	-0,001235	1,721928	0,9999
103F	n.d.	n.d.	n.d.
403F	-0,001048	1,425628	1,0000
111	-0,001109	1,251850	0,9996
112	n.d.	n.d.	n.d.
212	-0,001000	1,203396	1,0000
313	-0,000891	1,149708	1,0000
414	-0,000847	1,136941	1,0000
3F13F	-0,001533	1,756379	1,0000
000	-0,000619	1,442612	0,9991

#### A2 Volumen molar

$$V_m = aT + b$$

$V_m/T$	a	b	$r^2$
100	0,0713	74,27	0,9999
200	0,0923	86,16	0,9993
300	0,1073	99,17	0,9998
3i00	0,1115	98,72	0,9998
3F00	0,1123	94,69	0,9998
400	0,1200	112,26	0,9999
500	0,1318	125,01	0,9999
600	0,1442	137,58	0,9999
800	0,1674	162,19	0,9999
6:00	0,1654	160,35	0,9999
ChCl-000	0,0430	77,82	1,0000
ChCl-100	0,0592	86,87	1,0000
ChCl-200	0,0588	99,19	0,9989
ChCl-3i00	0,0785	104,48	1,0000
ChCl-3F00	0,0825	101,90	0,9999
ChCl-Ph00	0,0844	111,22	0,9994
ChCl-G00	0,0900	122,75	0,9998

$V_m/T$	a	b	$r^2$
101	0,1194	84,02	0,9998
202	0,1615	108,41	0,9999
303	0,1946	132,84	0,9998
3i03i	0,2101	131,05	0,9998
3F03F	0,1682	134,39	0,9999
404	0,2168	159,39	0,9999
505	0,2413	185,79	0,9999
606	0,2667	212,33	0,9999
808	0,3091	263,32	0,9999
6:06 <sub>2</sub>	0,3204	262,25	0,9999
102	0,1383	95,19	0,9998
103	0,1536	107,80	0,9998
104	0,1714	121,80	0,9998
204	0,1838	136,12	0,9998
103i	0,1610	107,24	0,9998
203i	0,1839	119,25	0,9999
403i	0,2124	146,63	1,0000

$V_m/T$	a	b	$r^2$
<b>N00Cl-000</b>	0,0502	96,63	0,9997
<b>N00Cl-100</b>	0,0696	104,88	0,9999
<b>N00Cl-200</b>	0,0818	113,24	0,9998
<b>N00Cl-300</b>	0,0909	122,19	0,9999
<b>N00Cl-400</b>	0,1005	130,78	1,0000
<b>N00Cl-3i00</b>	0,0934	121,88	1,0000
<b>N00Cl-3F00</b>	0,1008	117,67	0,9990
<b>N00Cl-Ph00</b>	0,0929	129,38	0,9999
<b>N00Cl-G00</b>	0,1006	139,42	0,9992
<b>N00-TDES</b>	0,1055	123,74	1,0000

$V_m/T$	a	b	$r^2$
<b>3F03i</b>	0,1504	114,84	0,9998
<b>103F</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>403F</b>	0,2012	146,78	0,9998
<b>111</b>	0,1829	91,07	0,9992
<b>112</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>212</b>	0,2058	117,82	0,9998
<b>313</b>	0,2246	148,21	0,9999
<b>414</b>	0,2444	173,95	0,9999
<b>3F13F</b>	0,2557	131,63	0,9995
<b>000</b>	0,0366	62,28	0,9988

**A3 Velocidad de propagación del sonido**

$$u = aT + b$$

$u/T$	a	b	$r^2$
<b>100</b>	-2,860	2401,9	1,0000
<b>200</b>	-3,111	2377,3	0,9998
<b>300</b>	-3,030	2313,1	0,9999
<b>3i00</b>	-3,052	2289,5	1,0000
<b>3F00</b>	-2,773	2033,3	1,0000
<b>400</b>	-2,940	2274,1	0,9999
<b>500</b>	-3,005	2297,4	0,9999
<b>600</b>	-3,024	2306,3	0,9999
<b>800</b>	-3,079	2338,7	0,9998
<b>6200</b>	-3,088	2330,9	0,9998
<b>ChCl-000</b>	-2,281	2692,6	0,9997
<b>ChCl-100</b>	-2,997	2684,2	0,9997
<b>ChCl-200</b>	-2,696	2481,2	1,0000
<b>ChCl-3F00</b>	-2,654	2274,5	1,0000
<b>ChCl-Ph00</b>	-3,442	2849,2	0,9991
<b>ChCl-G00</b>	-3,263	2818,4	0,9996
<b>N00Cl-000</b>	-3,092	2911,2	0,9995
<b>N00Cl-100</b>	-2,910	2642,7	0,9996
<b>N00Cl-200</b>	-3,000	2572,8	0,9994
<b>N00Cl-300</b>	-3,050	2529,7	0,9997
<b>N00Cl-400</b>	-2,973	2464,7	0,9994
<b>N00Cl-3i00</b>	-3,084	2518,3	0,9991
<b>N00Cl-3F00</b>	-2,978	2381,5	0,9996
<b>N00Cl-Ph00</b>	-3,860	2980,6	0,9977
<b>N00-TDES</b>	-2,974	2309,9	0,9995

$u/T$	a	b	$r^2$
<b>101</b>	-3,634	2421,9	1,0000
<b>202</b>	-3,614	2367,9	1,0000
<b>303</b>	-3,517	2327,1	0,9999
<b>3i03i</b>	-3,573	2292,3	1,0000
<b>3F03F</b>	-3,319	2004,4	0,9999
<b>404</b>	-3,415	2310,8	1,0000
<b>505</b>	-3,389	2327,4	0,9999
<b>606</b>	-3,374	2339,8	0,9999
<b>808</b>	-3,333	2363,2	0,9999
<b>62062</b>	-3,420	2356,4	0,9999
<b>102</b>	-3,562	2367,4	1,0000
<b>103</b>	-3,504	2343,4	1,0000
<b>104</b>	-3,468	2332,2	1,0000
<b>204</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>103i</b>	-3,548	2332,9	1,0000
<b>203i</b>	-3,451	2283,4	1,0000
<b>403i</b>	-3,389	2258,3	0,9999
<b>3F03i</b>	-3,238	2043,3	0,9999
<b>103F</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>403F</b>	-3,279	2033,7	1,0000
<b>111</b>	-3,816	2315,4	0,9999
<b>212</b>	-3,699	2292,4	0,9999
<b>313</b>	-3,600	2293,0	0,9999
<b>414</b>	-3,515	2297,1	0,9999
<b>3F13F</b>	-3,290	1958,7	0,9999

**A4 Capacidad calorífica específica**

$$C_p = A_c + B_c T$$

$c_p/T$	$B_c$	$A_c$	$r^2$
<b>100</b>	0,0049	0,838	0,9989
<b>200</b>	0,0051	0,778	0,9995
<b>300</b>	0,0053	0,769	0,9992
<b>3i00</b>	0,0052	0,575	0,9992
<b>3F00</b>	0,0063	0,038	0,9976
<b>400</b>	0,0051	0,798	0,9987
<b>500</b>	0,0048	0,859	0,9990
<b>600</b>	0,0050	0,762	0,9995
<b>800</b>	0,0056	0,345	0,9989
<b>6200</b>	0,0049	0,608	0,9873
<b>Ph00</b>	0,0172	-4,491	0,9995
<b>G00</b>	0,0062	-1,462	0,9985

$c_p/T$	$B_c$	$A_c$	$r^2$
<b>101</b>	0,0030	1,139	0,9986
<b>202</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>303</b>	0,0034	1,083	0,9972
<b>3i03i</b>	0,0032	0,940	0,9992
<b>3F03F</b>	0,0017	1,157	0,9989
<b>404</b>	0,0038	0,917	0,9972
<b>505</b>	0,0034	1,024	0,9981
<b>606</b>	0,0038	0,918	0,9973
<b>808</b>	0,0031	0,725	0,9868
<b>62062</b>	0,0025	1,077	0,9977
<b>Ph0Ph</b>	0,0098	-2,267	0,9992
<b>1(o01)1</b>	0,0172	-3,421	0,8671

cp/T	Bc	Ac	r <sup>2</sup>	cp/T	Bc	Ac	r <sup>2</sup>
<b>ChCl-000</b>	0,0054	0,701	0,9957	<b>5F05F</b>	0,0016	1,028	0,9978
<b>ChCl-100</b>	0,0042	0,924	0,9989	<b>7F07F</b>	0,0014	0,809	0,9988
<b>ChCl-200</b>	0,0039	1,036	0,9985	<b>102</b>	0,0036	1,179	0,9985
<b>ChCl-300</b>	0,0044	0,714	0,9960	<b>103</b>	0,0033	1,195	0,9986
<b>ChCl-400</b>	0,0055	0,485	0,9976	<b>104</b>	0,0043	0,866	0,9985
<b>ChCl-3i00</b>	0,0440	0,462	0,9989	<b>204</b>	0,0081	-0,9763	0,9981
<b>ChCl-3F00</b>	0,0050	0,334	0,9995	<b>103i</b>	0,0048	0,312	0,9904
<b>ChCl-Ph00</b>	0,0050	0,503	0,9972	<b>203i</b>	0,0049	0,208	0,9963
<b>ChCl-G00</b>	0,0051	0,053	0,9688	<b>403i</b>	0,0054	0,431	0,9982
<b>N00Cl-000</b>	0,0043	1,007	0,9989	<b>3F03i</b>	0,0040	0,672	0,9986
<b>N00Cl-100</b>	0,0059	0,448	0,9997	<b>103F</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>N00Cl-200</b>	0,0051	0,572	0,9997	<b>203F</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>N00Cl-300</b>	0,0036	0,948	0,9997	<b>403F</b>	0,0051	0,744	0,9979
<b>N00Cl-400</b>	0,0045	0,866	0,9991	<b>111</b>	0,0036	0,657	0,9994
<b>N00Cl-500</b>	0,0053	0,587	0,9991	<b>112</b>	0,0031	0,764	0,9964
<b>N00Cl-600</b>	0,0039	0,928	0,9994	<b>212</b>	0,0021	0,972	0,9903
<b>N00Cl-800</b>	0,0034	0,905	0,9996	<b>313</b>	0,0028	0,673	0,9971
<b>N00Cl-3i00</b>	0,0042	0,781	0,9999	<b>414</b>	0,0028	0,638	0,9930
<b>N00Cl-3F00</b>	0,0038	0,736	0,9994	<b>3F13F</b>	0,0025	0,574	0,9961
<b>N00Cl-Ph00</b>	0,0055	0,370	0,9997	<b>000</b>	0,0056	0,765	0,9975
<b>N00Cl-G00</b>	0,0029	0,650	0,9960	<b>ChCl</b>	0,0090	-1,376	0,9995
<b>N00-TDES</b>	0,0013	1,379	0,9468	<b>N00Cl</b>	0,0062	-0,702	0,9956

**A5 Coeficiente de dilatación isobárico**

$\alpha = a T + b$

	a	b	r <sup>2</sup>
<b>100</b>	-2 · 10 <sup>-6</sup>	0,0017	0,9996
<b>101</b>	-1 · 10 <sup>-6</sup>	0,0013	1,0000
<b>111</b>	-5 · 10 <sup>-7</sup>	0,0009	1,0000

**A6 Índice de refracción**

$n_D = a T + b$

n/T	a	b	r <sup>2</sup>	n/T	a	b	r <sup>2</sup>
<b>100</b>	-0,000346	1,5441	0,9998	<b>101</b>	-0,000400	1,5370	0,9999
<b>200</b>	-0,000343	1,5419	0,9999	<b>202</b>	-0,000404	1,5386	0,9998
<b>300</b>	-0,000342	1,5430	0,9999	<b>303</b>	-0,000399	1,5421	0,9991
<b>3i00</b>	-0,000354	1,5422	0,9999	<b>3i03i</b>	-0,000414	1,5403	0,9998
<b>3F00</b>	-0,000317	1,4813	0,9987	<b>3F03F</b>	-0,000349	1,4559	0,9998
<b>400</b>	-0,000345	1,5439	0,9999	<b>404</b>	-0,000388	1,5442	0,9998
<b>500</b>	-0,000342	1,5455	0,9999	<b>505</b>	-0,000377	1,5457	0,9996
<b>600</b>	-0,000339	1,5473	0,9998	<b>606</b>	-0,000369	1,5472	0,9994
<b>800</b>	-0,000338	1,5516	0,9999	<b>808</b>	-0,000353	1,5488	0,9999
<b>6:00</b>	-0,000341	1,5528	1,0000	<b>6:06<sub>2</sub></b>	-0,000373	1,5533	0,9998
<b>ChCl-000</b>	-0,000242	1,5573	0,9999	<b>5F05F</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>ChCl-100</b>	-0,000325	1,5672	0,9993	<b>102</b>	-0,000403	1,5380	0,9999
<b>ChCl-200</b>	-0,000299	1,5566	0,9992	<b>103</b>	-0,000390	1,5361	1,0000
<b>ChCl-300</b>	-0,000297	1,5547	1,0000	<b>104</b>	-0,000384	1,5365	0,9998
<b>ChCl-400</b>	-0,000155	1,5055	0,9990	<b>204</b>	-0,000378	1,5354	0,9997
<b>ChCl-3i00</b>	-0,000291	1,5439	0,9992	<b>103i</b>	-0,000406	1,5372	1,0000
<b>ChCl-3F00</b>	-0,000262	1,5056	0,9995	<b>203i</b>	-0,000398	1,5355	0,9999
<b>ChCl-Ph00</b>	-0,000315	1,6275	0,9997	<b>403i</b>	-0,000383	1,5366	0,9999
<b>ChCl-G00</b>	-0,000308	1,6297	0,9992	<b>3F03i</b>	-0,000364	1,4902	0,9999
<b>N00Cl-000</b>	-0,000222	1,5605	0,9998	<b>103F</b>	-0,000368	1,4924	1,0000
<b>N00Cl-100</b>	-0,000267	1,5570	0,9997	<b>203F</b>	-0,000362	1,4933	0,9999
<b>N00Cl-200</b>	-0,000269	1,5536	0,9999	<b>403F</b>	-0,000355	1,4951	0,9999

$n/T$	$a$	$b$	$r^2$
<b>N00Cl-300</b>	-0,000267	1,5511	1,0000
<b>N00Cl-400</b>	-0,000266	1,5489	0,9996
<b>N00Cl-3i00</b>	-0,000263	1,5477	0,9999
<b>N00Cl-3F00</b>	-0,000259	1,5173	0,9999
<b>N00Cl-Ph00</b>	-0,000288	1,6168	0,9996
<b>N00Cl-G00</b>	-0,000270	1,6161	0,9991
<b>N00-TDES</b>	-0,000265	1,5138	0,9999

$n/T$	$a$	$b$	$r^2$
<b>111</b>	-0,000417	1,5226	0,9997
<b>212</b>	-0,000411	1,5260	0,9998
<b>313</b>	-0,000406	1,5322	0,9999
<b>414</b>	-0,000395	1,5365	0,9996
<b>3F13F</b>	-0,000375	1,4574	0,9998

**A7 Función dieléctrica**

$f(n) = a T + b$

$f(n)/T$	$a$	$b$	$r^2$
<b>100</b>	-0,00011	0,2428	0,9997
<b>200</b>	-0,00011	0,2422	0,9998
<b>300</b>	-0,00011	0,2425	0,9998
<b>3i00</b>	-0,00012	0,2425	0,9998
<b>3F00</b>	-0,00011	0,2244	0,9988
<b>400</b>	-0,00011	0,2428	0,9998
<b>500</b>	-0,00011	0,2432	0,9998
<b>600</b>	-0,00011	0,2436	0,9998
<b>800</b>	-0,00011	0,2452	0,9994
<b>6200</b>	-0,00011	0,2452	1,0000
<b>ChCl-000</b>	-0,00007	0,2450	0,9999
<b>ChCl-100</b>	-0,00010	0,2488	0,9994
<b>ChCl-200</b>	-0,00010	0,2461	0,9993
<b>ChCl-300</b>	-0,00010	0,2457	1,0000
<b>ChCl-400</b>	-0,00010	0,2296	0,9990
<b>ChCl-3i00</b>	-0,00010	0,2428	0,9990
<b>ChCl-3F00</b>	-0,00009	0,2311	0,9999
<b>ChCl-Ph00</b>	-0,00009	0,2639	0,9997
<b>ChCl-G00</b>	-0,00009	0,2643	0,9992
<b>N00Cl-000</b>	-0,00007	0,2456	0,9998
<b>N00Cl-100</b>	-0,00008	0,2452	0,9996
<b>N00Cl-200</b>	-0,00008	0,2443	0,9998
<b>N00Cl-300</b>	-0,00008	0,2436	1,0000
<b>N00Cl-400</b>	-0,00008	0,2430	0,9997
<b>N00Cl-3i00</b>	-0,00008	0,2426	0,9998
<b>N00Cl-3F00</b>	-0,00008	0,2339	0,9999
<b>N00Cl-Ph00</b>	-0,00008	0,2609	0,9997
<b>N00Cl-G00</b>	-0,00008	0,2605	0,9991
<b>N00-TDES</b>	-0,00009	0,2331	0,9998

$f(n)/T$	$a$	$b$	$r^2$
<b>101</b>	-0,00014	0,2420	0,9999
<b>202</b>	-0,00014	0,2424	0,9997
<b>303</b>	-0,00014	0,2434	0,9990
<b>3i03i</b>	-0,00014	0,2430	0,9999
<b>3F03F</b>	-0,00013	0,2172	0,9998
<b>404</b>	-0,00013	0,2435	0,9999
<b>505</b>	-0,00013	0,2437	0,9996
<b>606</b>	-0,00012	0,2440	0,9993
<b>808</b>	-0,00012	0,2462	0,9997
<b>62062</b>	-0,00012	0,2460	0,9997
<b>5F05F</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>7F07F</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>102</b>	-0,00014	0,2424	0,9999
<b>103</b>	-0,00013	0,2416	1,0000
<b>104</b>	-0,00013	0,2416	0,9999
<b>204</b>	-0,00013	0,2411	0,9998
<b>103i</b>	-0,00014	0,2422	0,9999
<b>203i</b>	-0,00014	0,2416	0,9999
<b>403i</b>	-0,00013	0,2415	0,9999
<b>3F03i</b>	-0,00013	0,2279	1,0000
<b>103F</b>	-0,00013	0,2287	1,0000
<b>203F</b>	-0,00013	0,2288	1,0000
<b>403F</b>	-0,00013	0,2292	0,9999
<b>111</b>	-0,00015	0,2384	0,9997
<b>112</b>	n.d.	n.d.	n.d.
<b>212</b>	-0,00014	0,2392	0,9998
<b>313</b>	-0,00014	0,2408	0,9999
<b>414</b>	-0,00014	0,2418	0,9995
<b>3F13F</b>	-0,00014	0,2182	0,9998

**A8 Refracción molar**

$R_m = a T + b$

$R_m/T$	$a$	$b$	$r^2$
<b>100</b>	0,0011	24,8840	0,9995
<b>200</b>	0,0035	28,8990	0,9944
<b>300</b>	0,0044	33,3305	0,9979
<b>3i00</b>	0,0041	33,3241	0,9980
<b>3F00</b>	0,0044	28,8241	0,9864
<b>400</b>	0,0043	37,8261	0,9940
<b>500</b>	0,0048	42,1862	0,9990
<b>600</b>	0,0058	46,4440	0,9937
<b>800</b>	0,0064	55,1974	0,9949
<b>6200</b>	0,0062	54,6043	1,0000

$R_m/T$	$a$	$b$	$r^2$
<b>101</b>	0,0038	29,0169	0,9978
<b>202</b>	0,0061	37,6401	0,9983
<b>303</b>	0,0070	46,5272	0,9863
<b>3i03i</b>	0,0080	46,3171	0,9952
<b>3F03F</b>	-0,0012	40,2694	0,9478
<b>404</b>	0,0085	55,1720	0,9954
<b>505</b>	0,0104	63,9434	0,9940
<b>606</b>	0,0116	73,0750	0,9862
<b>808</b>	0,0152	89,8159	0,9963
<b>62062</b>	0,0128	90,8892	0,9962

R <sub>m</sub> /T	a	b	r <sup>2</sup>
102	0,0046	32,9928	0,9982
103	0,0058	37,1180	0,9993
104	0,0069	41,8875	0,9912
204	0,0068	46,5786	0,9852
000	0,0009	20,2690	0,9095
403F	0,0063	47,0700	0,9848
N00Cl-000	0,0023	31,8404	0,9959
N00Cl-100	0,0022	34,8757	0,9632
N00Cl-200	0,0036	37,5715	0,9885
N00Cl-300	0,0047	40,3880	0,9948
N00Cl-400	0,0055	43,1763	0,9933
N00Cl-3i00	0,0055	40,0676	0,9969
N00Cl-3F00	0,0062	37,0859	0,9874
N00Cl-Ph00	0,0062	46,7575	0,9963
N00Cl-G00	0,0082	50,3503	0,9851
N00-TDES	0,0057	38,7874	0,9975

R <sub>m</sub> /T	a	b	r <sup>2</sup>
103i	0,0058	37,2558	0,9986
203i	0,0081	41,3735	0,9953
403i	0,0098	50,4769	0,9991
3F03i	0,0022	36,4970	0,9591
111	0,0100	32,1866	0,9738
212	0,0093	41,0100	0,9955
313	0,0072	51,2930	0,9907
414	0,0089	59,6420	0,9907
3F13F	0,0088	41,6150	0,9818
ChCl-000	0,0010	25,6805	0,9946
ChCl-100	-0,0013	29,5712	0,9559
ChCl-200	-0,0026	33,2250	0,7433
ChCl-3i00	0,0032	33,8250	1,0000
ChCl-3F00	0,0029	31,6474	0,9919
ChCl-Ph00	0,0047	40,9853	0,9801
ChCl-G00	0,0051	45,2600	0,9623

## A9 Permitividad dieléctrica

$$\varepsilon = aT + b$$

$\varepsilon/T$	a	b	r <sup>2</sup>
100	-0,0247	30,186	0,9999
200	-0,0177	23,152	0,9988
300	-0,0256	21,963	0,9996
3i00	-0,0144	21,061	0,9988
3F00	TDR	TDR	TDR
400	-0,0294	21,212	0,9992
500	-0,0340	21,150	0,9995
600	-0,0378	21,090	0,9999
800	-0,0382	17,112	0,9994
6:200	-0,0340	18,506	0,9996
111	-0,0370	17,832	0,9995
212	-0,0240	12,125	0,9994
313	-0,0120	7,816	0,9991
414	-0,0130	7,927	0,9998
3F13F	-0,0430	26,478	0,9996

$\varepsilon/T$	a	b	r <sup>2</sup>
101	-0,038	24,236	0,9995
202	-0,021	17,647	0,9993
303	-0,030	14,896	0,9998
3i03i	-0,026	14,094	0,9983
3F03F	-0,049	28,773	0,9999
404	-0,025	13,170	0,9999
505	-0,012	8,251	0,9996
606	-0,010	7,193	0,9997
808	-0,009	6,593	0,9997
6:206 <sub>2</sub>	-0,006	5,337	0,9996
102	-0,023	15,967	0,9996
103	-0,030	17,056	0,9996
104	-0,026	14,125	0,9996
3F03i	-0,035	22,193	0,9998
403F	-0,035	20,691	0,9995

## A10 Viscosidad dinámica

$$\ln \eta = \frac{E_\eta}{RT} + b$$

$\eta/T$	$E_\eta /$ kJ·mol <sup>-1</sup>	b	r <sup>2</sup>
100	39,043	-12,087	0,9994
200	37,947	-11,667	0,9987
300	37,886	-11,628	0,9992
3i00	40,344	-12,491	0,9991
3F00	41,838	-12,707	0,9972
400	37,417	-11,370	0,9991
500	38,392	-11,576	0,9994
600	39,027	-11,646	0,9993
800	41,400	-12,177	0,9991
6:200	45,218	-13,550	0,9990
ChCl-000	43,684	-11,736	0,9992
ChCl-100	36,940	-10,056	0,9984
ChCl-200	34,137	-8,923	0,9996
ChCl-3i00	36,160	-9,528	0,9974

$\eta/T$	$E_\eta /$ kJ·mol <sup>-1</sup>	b	r <sup>2</sup>
101	19,011	-6,593	0,9995
202	20,933	-7,245	0,9993
303	23,190	-7,816	0,9996
3i03i	22,877	-7,852	0,9993
3F03F	27,577	-8,894	0,9994
404	25,097	-8,406	0,9993
505	26,851	-8,811	0,9995
606	28,864	-9,408	0,9994
808	32,811	-10,400	0,9993
6:206 <sub>2</sub>	37,600	-12,526	0,9995
102	19,962	-6,856	0,9998
103	21,148	-7,199	0,9988
104	21,750	-7,381	0,9988
204	n.d.	n.d.	n.d.

$\eta/T$	$E_\eta$	<b>b</b>	$r^2$
ChCl-3F00	37,063	-9,912	0,9987
ChCl-Ph00	63,892	-18,334	0,9977
ChCl-G00	66,480	-18,695	0,9994
N00Cl-000	61,343	-16,883	0,9987
N00Cl-100	50,209	-14,179	0,9980
N00Cl-200	49,884	-14,053	0,9983
N00Cl-300	49,220	-13,786	0,9987
N00Cl-400	49,012	-13,707	0,9990
N00Cl-3i00	51,469	-14,484	0,9985
N00Cl-3F00	51,118	-14,345	0,9982
N00Cl-Ph00	85,149	-25,267	0,9976
N00Cl-G00	87,177	-25,368	0,9992
N00-TDES	46,605	-13,096	0,9982

$\eta/T$	$E_\eta$	<b>b</b>	$r^2$
103i	20,672	-7,126	0,9996
203i	21,703	-7,438	0,9995
403i	22,818	-7,696	0,9993
3F03i	26,882	-8,933	0,9995
103F	n.d.	n.d.	n.d.
203F	n.d.	n.d.	n.d.
403F	25,744	-8,437	0,9992
111	14,575	-6,202	0,9999
112	n.d.	n.d.	n.d.
212	15,587	-6,221	0,9999
313	16,695	-6,331	0,9997
414	18,291	-6,628	0,9993
3F13F	19,873	-7,146	0,9992

## A11 Conductividad iónica

$$\ln \kappa = \frac{E_\kappa}{RT} + b$$

$\kappa/T$	$E_\kappa /$ kJ·mol <sup>-1</sup>	<b>b</b>	$r^2$
ChCl-000	-39,527	22,883	0,9984
ChCl-100	-38,216	22,688	0,9925
ChCl-200	-31,878	20,093	0,9993
ChCl-300	-31,230	19,700	0,9991
ChCl-400	-30,845	19,282	0,9927
ChCl-3i00	-35,519	21,166	0,9997
ChCl-3F00	-34,960	21,282	0,9895
ChCl-Ph00	-59,605	28,912	0,9972
ChCl-G00	-67,371	30,896	0,9980

$\kappa/T$	$E_\kappa /$ kJ·mol <sup>-1</sup>	<b>b</b>	$r^2$
N00Cl-000	-53,787	26,736	0,9991
N00Cl-100	-48,916	25,660	0,9987
N00Cl-200	-46,401	24,326	0,9995
N00Cl-300	-43,226	22,810	0,9990
N00Cl-400	-41,688	22,137	0,9984
N00Cl-3i00	-45,148	23,451	0,9988
N00Cl-3F00	-48,787	25,303	0,9991
N00Cl-Ph00	-77,392	34,306	0,9928
N00Cl-G00	-81,381	34,827	0,9974
N00-TDES	-38,934	21,436	0,9976

## A12 Tensión superficial

$$\gamma = aT + b$$

$\gamma/T$	<b>a</b>	<b>b</b>	$r^2$
100	-0,0766	61,54	0,9999
200	-0,0673	52,80	1,0000
300	-0,0619	48,78	0,9970
3i00	-0,0690	48,45	0,9992
3F00	-0,0608	45,69	0,9999
400	-0,0571	45,94	0,9995
500	-0,0514	43,59	0,9996
600	-0,0470	41,87	0,9993
800	-0,0424	40,39	0,9990
6200	-0,0640	46,59	0,9976
ChCl-000	-0,1369	91,06	0,9990
ChCl-100	-0,0361	52,47	0,9994
ChCl-200	-0,0521	49,74	0,9976
ChCl-3F00	-0,0414	43,60	0,9988
ChCl-Ph00	-0,0632	63,12	0,9991
N00Cl-000	-0,1383	89,27	0,9999
N00Cl-100	-0,1151	79,06	0,9998
N00Cl-200	-0,1094	69,23	0,9977
N00Cl-300	-0,0889	60,09	0,9992
N00Cl-400	-0,0759	53,74	0,9991
N00Cl-3i00	-0,0885	58,61	0,9987
N00Cl-3F00	-0,0878	59,36	0,9994

$\gamma/T$	<b>a</b>	<b>b</b>	$r^2$
101	-0,0940	58,76	0,9986
202	-0,0759	49,94	0,9952
303	-0,0684	47,35	0,9980
3i03i	-0,0628	41,86	0,9999
3F03F	-0,0656	43,98	0,9987
404	-0,0645	45,78	0,9997
505	-0,0598	45,36	0,9960
606	-0,0585	45,32	0,9988
808	-0,0554	45,20	0,9999
62062	-0,0688	48,27	0,9997
102	-0,0915	55,95	0,9999
103	-0,0785	51,33	0,9993
103i	-0,0775	49,80	0,9999
104	-0,0762	50,36	0,9991
403F	-0,0649	43,55	0,9994
111	-0,1031	59,68	0,9996
212	-0,0770	49,54	0,9988
313	-0,0732	47,58	0,9991
414	-0,0727	46,85	0,9990
3F13F	-0,0760	45,66	0,9986
N00Cl-Ph00	-0,2013	109,43	0,9982
N00-TDES	-0,0749	51,11	0,9991

## 8.2.- Valores de energía obtenidos en los estudios computacionales (R00)

Energías libres electrónicas y de Gibbs a 298,15 K de todos los reactivos, estados de transición, intermedios y productos calculados con PCM(solvent)/B3LYP/6-311++G(d,p)

Ciclo	Compuesto	Metanol		1-Butanol		2,2,2-Trifluoroetanol	
		E <sub>0</sub> (u.a.)	G (u.a.)	E <sub>0</sub> (u.a.)	G (u.a.)	E <sub>0</sub> (u.a.)	G (u.a.)
	HO <sup>-</sup>	-75,961466	-75,969015	-75,957551	-75,965101	-75,542275	-75,549077
	H <sub>2</sub> O	-76,467344	-76,464447	-76,466959	-76,464066	-76,062468	-76,057166
I	1	-268,416454	-268,354654	-268,416025	-268,354195	-268,416345	-268,354537
	2	-115,771691	-115,743490	-233,749720	-233,643889	-452,925555	-452,899813
	3	-115,262408	-115,248195	-233,236762	-233,144552	-452,435097	-452,421582
	4	-383,661927	-383,569770	-501,636463	-501,464818	-720,831154	-720,738752
	5	-383,728778	-383,629825	-501,703386	-501,526297	-720,882975	-720,785868
	6	-383,724367	-383,629083	-501,698695	-501,525801	-720,878212	-720,784413
	7	-383,728346	-383,629513	-501,702728	-501,525869	-720,881939	-720,783911
	8	-384,227265	-384,115416	-502,204884	-502,015358	-721,380085	-721,269738
II	9-rr	-652,124598	-651,946996	-770,099471	-769,842757		
	10-rr	-652,180243	-651,997048	-770,154293	-769,892859		
	11-rr	-652,680414	-652,484366	-770,657697	-770,383556		
	9-sr	-652,118289	-651,940278	-770,092888	-769,836843		
	10-sr	-652,180021	-651,996892	-770,154426	-769,893830		
	11-sr	-652,679994	-652,483719	-770,657359	-770,383671		
III	12-rr	-652,117186	-651,939490	-770,094902	-769,837116		
	13-rr	-652,189940	-652,004575	-770,164653	-769,900935		
	14-rr	-652,677764	-652,479165	-770,649351	-770,374105		
	12-sr	-652,123804	-651,946161	-770,089570	-769,834197		
	13-sr	-652,188344	-652,002379	-770,163000	-769,899174		
	14-sr	-652,677266	-652,480318	-770,654618	-770,381124		
IV	15	-267,912127	-267,864115	-267,908402	-267,860454	-267,911190	-267,863196
	16-rr	-536,310232	-536,183879	-536,307334	-536,181318	-536,309503	-536,183200
	17-rr	-536,371308	-536,238681	-536,368007	-536,235466	-536,370478	-536,237870
	18-rr	-536,869097	-536,723705	-536,868434	-536,722976	-536,868929	-536,723511
	16-sr	-536,310060	-536,182816	-536,307173	-536,179913	-536,309334	-536,182051
	17-sr	-536,367762	-536,235910	-536,364484	-536,232556	-536,371685	-536,239162
	18-sr	-536,869073	-536,723526	-536,868451	-536,722801	-536,870432	-536,724802
V	19-rr	-652,110970	-651,935237	-770,087520	-769,831350		
	20-rr	-652,176297	-651,991528	-770,149451	-769,887552		
	11-rr	-652,680414	-652,484366	-770,657697	-770,383556		
	19-sr	-652,113780	-651,937353	-770,087761	-769,831853		
	20-sr	-652,173010	-651,991523	-770,147014	-769,887042		
	11-sr	-652,679994	-652,483719	-770,657359	-770,383671		
VI	21-rr	-612,807670	-612,655278	-612,803374	-612,651426		
	22-rr	-612,875129	-612,717588	-612,869815	-612,712407		
	23-rr	-613,372760	-613,202503	-613,371947	-613,201577		
	21-sr	-612,809649	-612,656823	-612,806025	-612,653281		
	22-sr	-612,873495	-612,716475	-612,870001	-612,712867		
	23-sr	-613,372543	-613,202143	-613,371672	-613,201044		
VII	24	-344,357955	-344,290107	-344,354769	-344,286865		
	25	-344,419338	-344,346050	-344,416018	-344,342698		
	26	-344,917849	-344,831784	-344,917275	-344,831157		

Energías Libres de Gibbs calculadas a 298,15 K y barreras de activación en la apertura de glicidol con metóxido utilizando 8 funcionales de densidad, tanto puros como híbridos.

Funcional	G <sub>298</sub> (u.a.)			ΔG <sup>‡</sup> (kcal·mol <sup>-1</sup> )
	1	3a	4	
B3LYP	-268,354654	-115,248195	-383,569770	20,76
PBEPBE	-268,041330	-115,107505	-383,121947	16,87
τ HCTH	-268,286566	-115,222475	-383,477446	19,83
PBE1PBE	-268,048350	-115,106302	-383,119674	21,95
MPW1PW91	-268,282688	-115,208462	-383,455369	22,45
HSEH1PBE	-268,071039	-115,116821	-383,153822	21,36
M06	-268,188207	-115,172393	-383,327432	20,81
M06-2X	-268,238596	-115,184419	-383,386132	23,14
B2PLYP-D3	-267,825726	-115,007432	-382,793180	25,09

Energías Libres de Gibbs calculadas a dos temperaturas diferentes: 298,15 K y 338,15 K.

Compuesto	G <sub>298</sub> (u.a.)	ΔG <sup>‡</sup> <sub>298</sub> (kcal·mol <sup>-1</sup> )	G <sub>338</sub> (u.a.)	ΔG <sup>‡</sup> <sub>338</sub> (kcal·mol <sup>-1</sup> )	ΔΔG <sup>‡</sup> (kcal·mol <sup>-1</sup> )
1	-268,354654		-268,359423		
2a	-115,743490		-115,747170		
3a	-115,248195		-115,251739		
4a	-383,569770	20,76	-383,576015	22,05	1,30
7a	-383,629513		-383,635266		
9a-rr	-651,946996	23,32	-651,955367	24,67	1,35
9a-sr	-651,940278	27,54	-651,948597	28,92	1,38
15	-267,864115		-267,868754		
16-rr	-536,183879	21,89	-536,191171	23,22	1,33
16-sr	-536,182816	22,56	-536,190000	23,96	1,40

### Fórmulas utilizadas para la integración numérica de las ecuaciones cinéticas

$$[2]_n = [2]_{n-1} + (k_1 \cdot [1]_{n-1} \cdot [3]_{n-1} - k_1 \cdot [2]_{n-1} \cdot [15]_{n-1} - k_4 \cdot [2]_{n-1} \cdot [7]_{n-1} - k_5 \cdot [2]_{n-1} \cdot [17]_{n-1}) \cdot \delta t$$

$$[3]_n = [3]_{n-1} + (k_{-1} \cdot [15]_{n-1} \cdot [2]_{n-1} + k_4 \cdot [2]_{n-1} \cdot [7]_{n-1} + k_5 \cdot [2]_{n-1} \cdot [17]_{n-1} - (k_1 + k_2) \cdot [1]_{n-1} \cdot [3]_{n-1}) \cdot \delta t$$

$$[1]_n = [1]_{n-1} + (k_{-1} \cdot [15]_{n-1} \cdot [2]_{n-1} - ((k_1 + k_2) \cdot [3]_{n-1} + k_3 \cdot [15]_{n-1}) \cdot [1]_{n-1}) \cdot \delta t$$

$$[15]_n = [15]_{n-1} + (k_1 \cdot [1]_{n-1} \cdot [3]_{n-1} - (k_{-1} \cdot [2]_{n-1} + k_3 \cdot [1]_{n-1}) \cdot [15]_{n-1}) \cdot \delta t$$

$$[7]_n = [7]_{n-1} + (k_2 \cdot [1]_{n-1} \cdot [3]_{n-1} - k_4 \cdot [7]_{n-1} \cdot [2]_{n-1}) \cdot \delta t$$

$$[17]_n = [17]_{n-1} + (k_3 \cdot [1]_{n-1} \cdot [15]_{n-1} - k_5 \cdot [17]_{n-1} \cdot [2]_{n-1}) \cdot \delta t$$

$$[8]_n = [8]_{n-1} + (k_4 \cdot [7]_{n-1} \cdot [2]_{n-1}) \cdot \delta t$$

$$[18]_n = [18]_{n-1} + (k_5 \cdot [17]_{n-1} \cdot [2]_{n-1}) \cdot \delta t$$

# *Publications of the Thesis*

*“Quella scienza è piú utile della quale il frutto è piú comunicabile.”*

*L. Da Vinci*



## 9.1.- Publications of the Thesis

---

- ❖ A. Leal-Duaso, M. Caballero, A. Urriolabeitia, J. A. Mayoral, J. I. García, E. Pires. **Synthesis of 3-alkoxypropan-1,2-diols from glycidol: experimental and theoretical studies for the optimization of the synthesis of glycerol derived solvents.** *Green Chemistry*, **2017**, *19*, 4176–4185. DOI: 10.1039/c7gc01583f.
- ❖ A. Leal-Duaso, P. Pérez, J. A. Mayoral, E. Pires, J. I. García. **Glycerol as a source of designer solvents: physicochemical properties of low melting mixtures containing glycerol ethers and ammonium salts.** *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2017**, *19*, 28302–28312. DOI: 10.1039/c7cp04987k.
- ❖ E. Pires, J. I. García, A. Leal-Duaso, J. A. Mayoral, J. I. García-Peiro, D. Velázquez. **Optimization of the Synthesis of Glycerol Derived Monoethers from Glycidol by Means of Heterogeneous Acid Catalysis.** *Molecules*, **2018**, *23*, 2887–2896. DOI: 10.3390/molecules23112887.
- ❖ A. Leal-Duaso, P. Pérez, J. A. Mayoral, J. I. García, E. Pires. **Glycerol-Derived Solvents: Synthesis and Properties of Symmetric Glyceryl Diethers.** *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, **2019**, *7* (15), 13004–13014. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b02105.
- ❖ A. Leal-Duaso, S. Gracia-Barberán, J. A. Mayoral, J. I. García, E. Pires. **Readily Scalable Methodology for the Synthesis of Nonsymmetric Glyceryl Diethers by a Tandem Acid-/Base-Catalyzed Process.** *Organic Process Research & Development*, **2020**, *24* (2), 154-162. DOI: 10.1021/acs.oprd.9b00411.
- ❖ B. P. Soares, D. O. Abranches, T. E. Sintra, A. Leal-Duaso, J. I. García, E. Pires, S. Shimizu, S. P. Pinho, J. A. P. Coutinho. **Glycerol Ethers as Hydrotropes and Their Use to Enhance the Solubility of Phenolic Acids in Water.** *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *XX*, XX–XX. DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c01032.

## 9.2.- Papers in preparation or submitted to scientific journals

---

- ❖ D. O. Abranches, J. Benfica, B. P. Soares, A. Leal-Duaso, T. E. Sintra, E. Pires, S. P. Pinho, S. Shimizu, J. A. P. Coutinho. **Unveiling the Mechanism of Hydrotropy: Evidence for Water-Mediated Aggregation of Hydrotropes Around the Solute.** *Submitted to Chemical Communications (March 2020).*
- ❖ S. Velasco-Lozano, M. Roca, A. Leal-Duaso, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Pires, V. Moliner, F. López-Gallego. **Selective oxidation of alkyl and aryl glyceryl monoethers catalyzed by an engineered glycerol dehydrogenase; from the molecular design to the chemo-enzymatic process using a heterogeneous biocatalyst.** *Submitted to the Journal of American Chemical Society (April 2020).*
- ❖ A. Leal-Duaso, P. Pérez, J. A. Mayoral, J. I. García, E. Pires. **Designing the polarity of Glycerol-derived Green Solvents: Glyceryl Ethers and DES.**
- ❖ L. Lomba, A. Leal-Duaso, E. Pires, B. Giner, *et al.* **Ecotoxicity of new Glycerol-derived DES and LTTMs.**
- ❖ A. Leal-Duaso, J. A. Mayoral, J. I. García, E. Pires. **Glycerol-derived Ethers and DES as Reaction Media in Heck Cross-Coupling Reaction.**
- ❖ A. Leal-Duaso, I. Favier, J. I. García, E. Pires, D. Pla, M. Gómez. **Palladium Nanoparticles Immobilized in Glycerol-derived Solvents: Synthesis and Applications in Selective Hydrogenations.**
- ❖ M. J. Hernáiz, A. Leal-Duaso, E. Pires, *et al.* **Application of Glycerol Solvents in Biotransformations.**



Cite this: *Green Chem.*, 2017, **19**, 4176

## Synthesis of 3-alkoxypropan-1,2-diols from glycidol: experimental and theoretical studies for the optimization of the synthesis of glycerol derived solvents†

A. Leal-Duaso,<sup>a,b</sup> M. Caballero,<sup>a</sup> A. Urriolabeitia,<sup>a</sup> J. A. Mayoral,<sup>a,b</sup> J. I. García<sup>†\*a,b</sup> and E. Pires<sup>†\*a,b</sup>

A straightforward synthetic methodology has been derived for the synthesis of glycerol monoethers from glycidol and alcohols. Several homogeneous and heterogeneous basic catalysts have been tested, the best results being obtained with readily available and inexpensive alkaline metal hydroxides. In the best case, good yield of the desired monoether is obtained under smooth reaction conditions, always with total conversion of glycidol. The selectivity of the reactions mainly depends on the alcohol used, due to the concurrence of undesired side reactions. A mechanistic study carried out through computational DFT calculations, in which solvent effects are taken into account, also complemented the experiments, has allowed to identify the main reaction paths taking place under reaction conditions, giving insights into the main causes affecting the reaction selectivity and also into how it could be improved.

Received 29th May 2017,  
Accepted 1st August 2017  
DOI: 10.1039/c7gc01583f

rsc.li/greenchem

### Introduction

Depletion of fossil fuels and raw materials has given rise to special interest in the development of new synthetic processes for the valorisation of renewables, vegetable oils being among the most widely used. Vegetable oil processing provides glycerol and fatty acids or esters, which have a large number of applications.<sup>1–9</sup> Valorisation of glycerol has become a trending topic due to the increasing of biodiesel production since 2000. Much effort has been devoted to the synthesis of valuable products from this platform molecule, some of them displaying interesting use as fuel additives, plasticizers, humectants, surfactants, *etc.*<sup>10–19</sup> In this regard, the use of glycerol itself and its derivatives as solvents is a field of growing interest.<sup>20–25</sup> Glycerol esters, ketals and ethers are commonly used as solvents and additives in the cleaning, cosmetic, food and pharmaceutical industries.<sup>26–30</sup>

Glycerol ethers stand out among other glycerol derivatives by their relative chemical inertness, which make them very

suitable as solvents. Apart from the synthesis of glycerol *tert*-butyl ethers from glycerol and isobutene, deeply studied due to their use as biofuel additives,<sup>31</sup> the synthesis of alkyl glyceryl ethers from glycerol has been performed in order to obtain a large class of compounds with tunable properties depending on the number and nature of the alkyl chains. Thus, recently, Lemaire and co-workers have thoroughly reviewed the synthesis of glycerol ethers.<sup>32</sup> These compounds can be synthesized either directly from glycerol<sup>33</sup> or from industrial building blocks, such as glycidol, epichlorohydrin or 3-chloropropane-1,2-diol, which can in turn be prepared from glycerol.<sup>32,34</sup> The use of building blocks usually improves the selectivity of the process and allows to obtain mono-, di- and triethers with different alkyl chains in a controlled manner. This variability in the nature of the substituents is important in order to prepare solvents with tunable properties, as described by García *et al.*<sup>35,36</sup>

Although there is a strong temptation to qualify glycerol-derived solvents, and particularly glycerol ethers, as green, there are some aspects that must be correctly addressed in order to make this claim. One of them is related to physical properties. In this regard, glycerol ethers possess some favourable features, such as high boiling, flash points and low volatilities. Some of them, like fluoroalkyl glycerol ethers, have special properties that make them suitable for the substitution of ionic liquids in some catalytic applications.<sup>37–39</sup> Another key point is the toxicological profile of these compounds, available in some isolated cases,<sup>40,41</sup> but currently under systematic

<sup>a</sup>Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, University of Zaragoza, Calle Pedro Cerbuna, 12, E-50009 Zaragoza, Spain. E-mail: epires@unizar.es

<sup>b</sup>Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), CSIC-University of Zaragoza, Calle Pedro Cerbuna, 12, E-50009 Zaragoza, Spain. E-mail: ji.garcia@csic.es

†Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental details and full description of calculated geometries and energies. See DOI: 10.1039/c7gc01583f



PCCP

PAPER

View Article Online

View Journal | View Issue



Cite this: *Phys. Chem. Chem. Phys.*,  
2017, 19, 28302

## Glycerol as a source of designer solvents: physicochemical properties of low melting mixtures containing glycerol ethers and ammonium salts†

Alejandro Leal-Duaso,<sup>a</sup> Pascual Pérez,<sup>c</sup> José A. Mayoral,<sup>b</sup>  
Elisabet Pires<sup>b</sup> and José I. García<sup>a\*</sup>

In this work we report the preparation of mixtures of several alkyl glyceryl ethers, as hydrogen bond donor compounds, with two ammonium salts, choline chloride and *N,N,N*-triethyl-2,3-dihydroxypropan-1-ammonium chloride. The stability of the mixtures at different molar ratios and temperatures has been evaluated in order to determine the formation of low melting mixtures. Liquid and stable mixtures have been characterized and their physico-chemical properties such as density, viscosity, refractive index, conductivity and surface tension have been measured in the temperature range of 293.15 K to 343.15 K. Comparison of the mixtures prepared herein with the ones containing glycerol and choline chloride evidences the possibility of tuning the physico-chemical properties by changing the substitution pattern in the hydrogen bond donor compound or in the ammonium salt, thus broadening the scope of application of these mixtures.

Received 24th July 2017,  
Accepted 27th September 2017

DOI: 10.1039/c7cp04987k

rsc.li/pccp

### Introduction

The vast majority of chemical industry processes, with perhaps the noticeable exception of the petrochemical industry, rely on the use of conventional organic solvents. Although there are undisputable advantages in the use of these kinds of solvents, not least their easy availability and low price, there are also important drawbacks such as their (eco)toxicity, volatility or flammability. For this reason, developing cost-effective, harmless and environmentally benign alternative solvent systems is a research area of great interest. The desirable features of the so-called green solvents are, among others: renewable origin, easy availability and biodegradability, and low (eco)toxicity, volatility, flammability and price. About twenty years ago ionic liquids (IL) were proposed as a green alternative to conventional hazardous volatile organic solvents due to their low flammability, essentially null volatility, and very special physicochemical properties.<sup>1,2</sup>

Since the year 1998, great attention has been devoted to these kinds of solvents, as illustrated by the increasing number of publications appearing in this area.<sup>3</sup> Nevertheless, some drawbacks have also been reported about some IL, for instance their high price, their sometimes difficult synthesis/purification, or their significant (eco)toxicity in many cases.<sup>4,5</sup> Very recently, Low Melting Mixtures (LMM), very often named as Deep Eutectic Solvents (DES) in the literature, have been suggested as greener analogues of ionic liquids.<sup>6–9</sup> This claim is based on their easy preparation, usually just requiring the mixing of two easily available components, their renewable origin in most cases, and the low toxicity of their components.<sup>10</sup>

Most of these so-called DES are formed by a hydrogen bond donor compound (HBD) and an ammonium salt. The formation of hydrogen bonds between the HBD component and the anion of the salt disrupts the crystallinity of the latter and is responsible for the decrease in the melting point of the mixture relative to their individual components. The stronger the interaction between both components, the larger will be the decrease with regard to the ideal behaviour of the mixture.

Unfortunately, the terminology used in the literature is not always clear when talking of DES, and it is really complex to find an accurate denomination for these kinds of mixtures. In many publications the mixtures described are referred to as DES, but a true eutectic point corresponds to the single composition of the mixture showing the minimum melting point, and this circumstance is seldom checked. Other publications circumvent

<sup>a</sup> Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH),  
CSIC-University of Zaragoza, Calle Pedro Cerbuna, 12, E-50009 Zaragoza, Spain.  
E-mail: j.i.garcia@csic.es

<sup>b</sup> Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, University of Zaragoza,  
Calle Pedro Cerbuna, 12, E-50009 Zaragoza, Spain

<sup>c</sup> Department of Physical Chemistry, Faculty of Science, University of Zaragoza,  
Calle Pedro Cerbuna, 12, E-50009 Zaragoza, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available: Complete product characterization, and tables with the measured physicochemical properties. See DOI: 10.1039/c7cp04987k

Article

# Optimization of the Synthesis of Glycerol Derived Monoethers from Glycidol by Means of Heterogeneous Acid Catalysis

Elisabet Pires <sup>1,2,\*</sup> , José Ignacio García <sup>1</sup>, Alejandro Leal-Duaso <sup>1</sup>, José Antonio Mayoral <sup>1,2</sup>, José Ignacio García-Peiro <sup>2</sup> and David Velázquez <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), CSIC-University of Zaragoza-Calle Pedro Cerbuna, 12, E-50009 Zaragoza, Spain; jig@unizar.es (J.I.G.); alduaso@unizar.es (A.L.-D.); mayoral@unizar.es (J.A.M.)

<sup>2</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, University of Zaragoza, Calle Pedro Cerbuna, 12, E-50009 Zaragoza, Spain; joseignacio.garcia.peiro@gmail.com (J.I.G.-P.); davidvelazquezjeda@gmail.com (D.V.)

\* Correspondence: epires@unizar.es; Tel.: +34-876-553501

Received: 7 October 2018; Accepted: 3 November 2018; Published: 6 November 2018



**Abstract:** We present an efficient and green methodology for the synthesis of glycerol monoethers, starting from glycidol and different alcohols, by means of heterogeneous acid catalysis. A scope of Brønsted and Lewis acid catalysts were applied to the benchmark reaction of glycidol and methanol. The selected catalysts were cationic exchangers, such as Nafion NR50, Dowex 50WX2, Amberlyst 15 and K10-Montmorillonite, both in their protonic form and exchanged with Al(III), Zn(II) and Fe(III). Thus, total conversions were reached in short times by using 1 and 5% mol catalyst loading and room temperature, without the need for excess glycidol or the presence of a solvent. Finally, these conditions and the best catalysts were successfully applied to the reaction of glycidol with several alcohols such as butanol or isopropanol.

**Keywords:** green solvent; glycerol; glycidol; glycerol ether; heterogeneous catalysis; acid catalyst; Bronsted acid; Lewis acid

## 1. Introduction

The vast majority of chemical industry processes rely on the use of conventional organic solvents. Although there are undisputable advantages in the use of these kinds of solvents, there are also important drawbacks, such as their (eco)toxicity, volatility and flammability. For this reason, developing cost-effective, harmless and environmentally benign alternative solvent systems is a research area of great interest.

Among the different proposals, glycerol itself and its derivatives are attracting a lot of attention as green and renewable solvents [1–4]. In particular, glycerol-derived monoethers (GMEs) have arisen as a promising option due to their chemical stability, tunable physical-chemical properties by just adjusting the nature of the substituent [5], relatively low ecotoxicology [6–8] and also due to the possibility of forming low melting mixtures (LMM) or Deep Eutectic Solvents (DES) [9].

When doing a search for potential applications for glycerol ethers in Scifinder Database, more than 7000 records dealing with patents involving the use of these compounds can be found. Thus, focusing on GMEs, the most common uses for these compounds are as additives in cosmetics or pharmaceuticals [10], and also in the formulation of dry-cleaning [11], cement formulation [12], cutting fluids [13], corrosion inhibitors [14], detergents [15], inks [16], herbicides and lubricants [17].

## Glycerol-Derived Solvents: Synthesis and Properties of Symmetric Glyceryl Diethers

Alejandro Leal-Duaso,<sup>†,‡</sup> Pascual Pérez,<sup>§</sup> José A. Mayoral,<sup>†,‡</sup> José I. García,<sup>†</sup> and Elisabet Pires<sup>\*,†,‡,§</sup>

<sup>†</sup>Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), CSIC–Universidad de Zaragoza, C/Pedro Cerbuna 12, 50009 Zaragoza, Spain

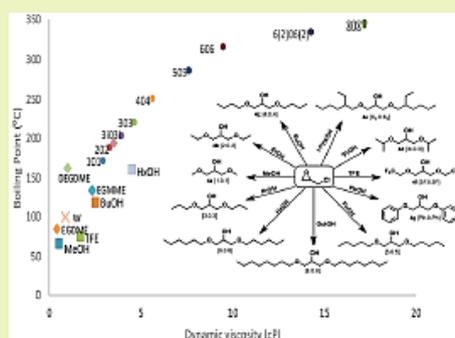
<sup>‡</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, C/Pedro Cerbuna 12, 50009 Zaragoza, Spain

<sup>§</sup>Departamento de Química Física, Universidad de Zaragoza, Calle Pedro Cerbuna, 12, 50009 Zaragoza, Spain

### Supporting Information

**ABSTRACT:** Herein we report a systematic study of the synthesis of symmetric glyceryl diethers from epichlorohydrin and different alcohols. Several inexpensive alkaline hydroxides were tested, and total conversions of epichlorohydrin were achieved. Although high yields of the desired products were possible, the final selectivity of the reaction depends strongly on the alcohol used. Eleven symmetric glyceryl diethers were prepared employing this synthetic methodology and, in order to determine their usefulness as solvents, their physicochemical properties (density, dielectric permittivity, refractive index, viscosity, surface tension, and boiling point) were measured and compared with those for similar conventional solvents. The results obtained prove the utility of these compounds as a green alternative to solvents obtained from nonrenewable sources.

**KEYWORDS:** Renewable solvents, Glycerol, Ethers, Properties



### INTRODUCTION

In the recent years, Green Chemistry has become an important consideration when designing new synthetic chemical processes. Most industrial chemical processes and product formulations rely on the use of conventional organic solvents. However, it is known that such solvents come from nonrenewable petrochemical sources and sometimes present serious drawbacks, such as ecotoxicity, flammability, and volatility. When Paul Anastas and John Warner, the “fathers” of Green Chemistry, enunciated their “12 Green Principles”, they stated the need to avoid the use of solvents, which is quite difficult in the majority of chemical processes or to use benign solvents as far as possible.<sup>1</sup> These alternative solvents should present some favorable properties such as biodegradability, availability from renewable sources, low toxicity, volatility, flammability, and cost.

Oils appear to be a readily available renewable raw biomaterial<sup>2–4</sup> that can provide fatty esters or acids and glycerol. Glycerol is normally produced as a byproduct in the oleochemical industry and its valorization is an important issue<sup>5</sup> from a circular economy point of view. As such, the use of glycerol and its derivatives as possible renewable solvents has attracted great attention.<sup>6–10</sup> Carbonates, ketals, esters, and ethers derived from glycerol have already been used in many different applications as fuel additives, humectants, plasticizers, surfactants, etc.,<sup>11</sup> and of these, glyceryl ethers present very interesting properties as alternative solvents due to their chemical stability, moderate reactivity, low acute ecotoxic-

ity,<sup>12–14</sup> and tunable physicochemical properties, which can be modified simply by changing the number, size, substitution, and nature of their substituents.<sup>15–19</sup>

Various attempts to design effective synthetic methodologies for glycerol-derived ethers have been reported to date. Thus, in 2015 Lemaire et al. reviewed all the different approaches for the production of glyceryl ethers.<sup>20</sup> The *a priori* easiest synthetic strategy, starting from glycerol, usually suffers from the drawback of providing low product selectivities,<sup>21,22</sup> with mixtures of mono-, di-, and triethers being obtained in variable proportions. Some attempts have been made to solve this problem by using Lewis acid catalysts in the reaction of glycerol with short alkyl alcohols. In this work, glyceryl monoethers are obtained as the major products in a maximum yield of 60%.<sup>23</sup> Despite being the most attractive option, the low selectivity reduces the practical interest of this approach for producing diethers. However, glycerol is easily transformed into platform molecules with high yields even on an industrial scale and these molecules are attractive intermediates in the synthesis of glycerol derivatives with higher selectivity. Some of these molecules, which are produced in high amounts by the chemical industry, are glycidol (2,3-epoxy-1-propanol), 3-chloropropane-1,2-diol, and epichlorohydrin (1-chloro-2,3-epoxypropane).

Received: April 15, 2019

Revised: July 3, 2019

Published: July 3, 2019

# Readily Scalable Methodology for the Synthesis of Nonsymmetric Glyceryl Diethers by a Tandem Acid-/Base-Catalyzed Process

Alejandro Leal-Duaso, Sara Gracia-Barberán, José A. Mayoral, José I. García, and Elisabet Pires\*



Cite This: <https://dx.doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00411>



Read Online

ACCESS |



Metrics & More



Article Recommendations



Supporting Information

**ABSTRACT:** A useful optimized synthetic methodology has been designed for the synthesis of nonsymmetric glyceryl diethers from epichlorohydrin. A tandem process combining a cheap, heterogeneous, and fully recoverable acid catalyst and alkaline hydroxide is used for the synthesis of a variety of glycerol-derived ethers bearing different alkyl substituents in 1 and 3 positions. Different heterogeneous acid catalysts have been tested for the reaction of epichlorohydrin with several alcohols, the best results being obtained with readily available recoverable and inexpensive montmorillonite-K10 and Nafion NR50. For the second reaction step, potassium hydroxide is used. In all the cases, good yields of the desired glyceryl diethers are obtained in smooth reaction conditions, always with total conversion of epichlorohydrin and without the need of intermediate purification. Scale-up of the tandem process has been carried out with good results.

**KEYWORDS:** heterogeneous acid catalysis, glycerol, glyceryl ethers, green solvent

## INTRODUCTION

Green Chemistry focuses on the production of chemicals improving the sustainability and safety of the synthetic processes, reducing the generation of byproducts, and minimizing risks.<sup>1</sup> One of the outstanding aspects related to Green Chemistry is the development of green solvents, able to substitute conventional ones, which have a nonrenewable origin and usually present negative features, such as volatility, flammability, and toxicity.

In the last decades, different families of neoteric solvents have arisen, such as biobased solvents, fluorinated solvents, ionic liquids, deep eutectic solvents, supercritical fluids, gas-expanded liquids, switchable solvents, and so forth.<sup>2–6</sup> Biobased solvents are attracting a great attention because of their chemical similarity with conventional organic solvents and their favorable features, mainly their biobased origin, biodegradability, and low toxicity.<sup>7</sup> Among the different proposals, glycerol and its derivatives such as esters, ethers, carbonates, and ketals present very interesting properties.<sup>8</sup> These compounds have been used as solvents and additives in cleaning, cosmetic, food, and pharmaceutical industry.<sup>9–13</sup>

The use of glycerol itself or its derivatives as solvents is supported by the readily availability of glycerol as it appears to be the concomitant product in the biodiesel preparation from vegetable oils.<sup>14</sup> Thus, valorization of glycerol has attracted a great attention in both academic and industrial fields.<sup>15,16</sup>

Glyceryl ethers stand out with respect to other glycerol derivatives because of their chemical stability, especially to oxidation,<sup>17</sup> their tunable physical–chemical properties, mainly polarity, viscosity, and interfacial characteristics, as a function of their substituents,<sup>18,19</sup> their low volatility and flammability, interesting hydrotoppy,<sup>20,21</sup> and low acute ecotoxicity.<sup>22–24</sup>

Different synthetic procedures for the synthesis of glyceryl ethers have been proposed using glycerol as the starting

material, including substitutions, alkylations, etherifications with alcohol or alkenes, telomerization reactions, and so forth.<sup>25</sup> However, controlling product selectivity results in a quite difficult task. In that case, an alternative approach is the use of building blocks such as glycidol, epichlorohydrin, glycerol carbonate, or solketal.

The use of glycidol and epichlorohydrin has been preferred for the synthesis of mono- and symmetric diethers derived from glycerol, respectively. Different alkylating agents have been used, such as dimethyl sulfate<sup>26</sup> or alkoxides coming from the reaction of an alcohol with metallic sodium.<sup>18</sup> Recently, some systematic studies have been published for the catalyzed synthesis of monoethers<sup>27–29</sup> and symmetric diethers.<sup>30</sup> In spite of the utility of nonsymmetric glyceryl diethers as extraction agents of hydrophobic natural compounds, much less interest has been displayed on the synthesis.<sup>21</sup>

For the synthesis of nonsymmetric glyceryl diethers, the ring-opening reaction of different commercial alkyl glycidyl ethers with an alcohol has been described. This synthesis is thus limited by the commercial availability of the starting glycidyl ether. Two different approaches have been envisaged for the ring-opening reaction (Scheme 1): alkoxide opening reaction that involves a previous reaction of the alcohol with metallic sodium<sup>18</sup> and acid-catalyzed ring-opening reaction using several Lewis acids such as FeCl<sub>3</sub>,<sup>31</sup> ZrO(OTf)<sub>2</sub>,<sup>32</sup> I<sub>2</sub>/poly(4-vinylpyridinium),<sup>33</sup> V<sup>IV</sup>(tpp)(OTf)<sub>2</sub>,<sup>34</sup> or Sn<sup>IV</sup>(tpp)(OTf)<sub>2</sub>.<sup>35</sup>

Received: September 24, 2019

Published: December 30, 2019

### 9.3.- Communications presented in National and International Conferences

- ❖ D. Abad, M. Caballero, J. I. García, A. Leal-Duaso, E. Pires. **Glycerol derivatives for low melting mixtures: synthesis, properties and applications in catalysis.** *8th Green Solvents Conference*. Kiel (Germany), October 2016. Poster.
- ❖ D. Abad, M. Caballero, J. I. García, A. Leal-Duaso, E. Pires. **Nuevos disolventes eutécticos basados en derivados de glicerol.** *XIII Congreso Jóvenes Investigadores*. Logroño (Spain), November 2016. Oral Communication.
- ❖ A. Leal-Duaso, D. Abad, M. Caballero, J. I. García, P. Pérez, E. Pires. **Síntesis y caracterización de nuevos disolventes eutécticos basados en derivados de glicerol.** *7ª Jornada de Jóvenes Investigadores de Aragón*. Zaragoza (Spain), November 2016. Poster (award to the best poster).
- ❖ A. Leal-Duaso, J. I. García, E. Pires, A. Urriolabeitia. **Selectivity issues in the Green synthesis of monoalkyl glycerol ethers. Experimental and computational mechanistic studies.** *4th. International Symposium on Green Chemistry*. La Rochelle (France), May 2017. Poster.
- ❖ J. I. García, E. Pires, E. Perales, B. Giner, L. Lomba, A. Leal-Duaso, M. Caballero. **Glycerol ethers as green solvents: improved synthesis and ecotoxicity studies.** *4th. International Symposium on Green Chemistry*. La Rochelle (France), May 2017. Oral Communication.
- ❖ E. Pires, D. Abad, A. Leal-Duaso, J. I. García, P. Pérez. **Glycerol as a source of designer DES.** *4th. International Symposium on Green Chemistry*. La Rochelle (France), May 2017. Flash Communication.
- ❖ J. I. García, A. Leal-Duaso, P. Pérez, E. Pires, D. Velázquez. **Síntesis y propiedades de nuevos disolventes verdes derivados de glicerol.** *XXXVI Reunión Bienal de Química de la RSEQ*. Sitges (Spain), June 2017. Poster.
- ❖ S. Velasco-Lozano, A. Leal-Duaso, E. Pires, J. I. García, J. A. Mayoral, F. López-Gallego. **Enzymatic synthesis of glycerol ethers derivatives as new green solvents.** *9th. International Congress on Biocatalysis*. Hamburgo (Germany), August 2018. Poster.
- ❖ *1st. Stable Carbene Symposium*. Toulouse (France). November 2018.



- ❖ B. P. Soares, T. E. Sintra, A. Leal-Duaso, J. I. García, E. Pires, S. P. Pinho, J. A. P. Coutinho. **Aqueous solutions of glycerol derived alkyl ethers: the study of hydrotropes in the solubilization of hydrophobic compounds.** *5th. International Symposium on Green Chemistry*. La Rochelle (France), May 2019. Poster.



# SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DISOLVENTES EUTÉCTICOS BASADOS EN DERIVADOS DE GLICEROL

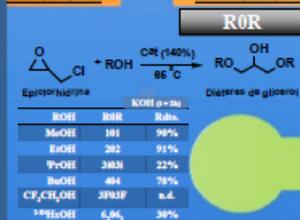
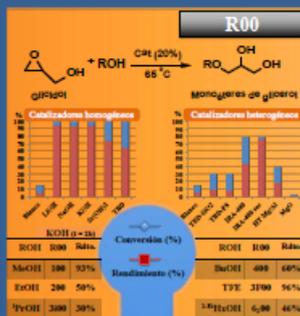
 A. Leal-Duaso,<sup>1,2</sup> D. Abad,<sup>1</sup> M. Caballero,<sup>1</sup> J. I. García,<sup>3</sup> P. Pérez,<sup>3</sup> E. Pires<sup>1,2</sup>
<sup>1</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, c/ Pedro Cerbuna, 12, 50009 Zaragoza

<sup>2</sup>Instituto de Síntesis Química y Catalisis Homógena (ISQCH), CSIC-Universidad de Zaragoza, c/ Pedro Cerbuna, 12, 50009 Zaragoza

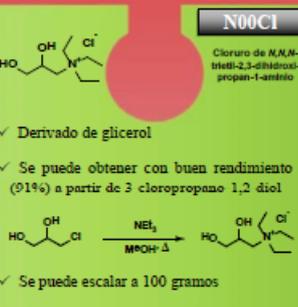
<sup>3</sup>Depto. de Química Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, c/ Pedro Cerbuna, 12, 50009 Zaragoza

Los disolventes denominados *Deep Eutectic Solvents* (DES) han despertado recientemente un gran interés como una alternativa sostenible y económica a los líquidos iónicos.<sup>1</sup> Se ha descrito el empleo de DES formados con glicerol y diferentes sales de amonio cuaternarias en síntesis, en aplicaciones electroquímicas o en procesamiento de metales.<sup>2</sup> Por otro lado, los éteres de glicerol son disolventes de origen renovable con interesantes propiedades como una baja volatilidad, viscosidad o toxicidad, ofreciendo una atractiva alternativa al glicerol en la composición de dichos DES.<sup>3,4</sup> En este trabajo se presenta el estudio de la síntesis de varios éteres de glicerol, la preparación de sus DES y la caracterización de sus propiedades físico-químicas más relevantes.

COMPONENTE DADOR DE ENLACES DE HIDRÓGENO (HBD)



- ✓ Dependencia de la reactividad con la naturaleza del alcohol empleado
- ✓ Hay pérdidas de selectividad al formarse oligómeros entre reactivos y productos



SAL DE AMONIO ACEPTORA DE ENLACES DE H (HBA)

## ESTUDIO DE LA FORMACIÓN DE DES

Se mezclan los componentes HBD y HBA,

- ✦ Proporciones molares 1:1, 1,5:1, 2:1 y 2,5:1
- ✦ Calentamiento a 70 °C durante 10 horas
- ✦ Enfriamiento hasta T° ambiente y -21 °C
- ✦ Almacenamiento a T° ambiente

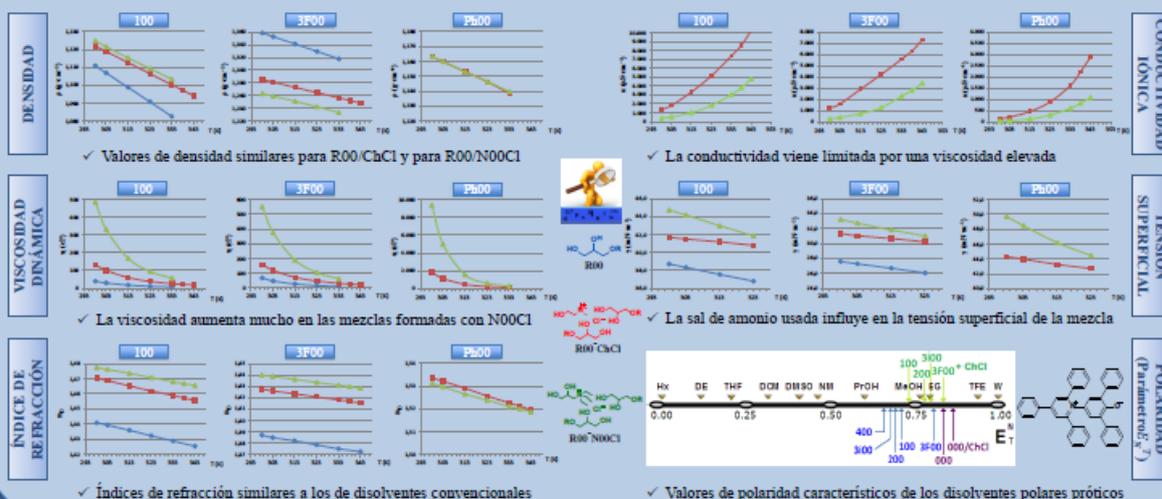
Son mezclas líquidas y homogéneas:

- ✓ A 70 °C todas las mezclas preparadas en las proporciones molares estudiadas
- ✓ A 25 °C únicamente las mezclas formadas con monoéteres R00 en proporción 2:1

	ChCl		N00Cl	
	R00	R0R	R00	R0R
1:1	X	X	X	X
1.5:1	X	X	X	X
2:1	X	X	X	X
2.5:1	X	X	X	X
100/101	X	X	X	X
200/202	X	X	X	X
3F00/3F03F	X	X	X	X
Ph00/Ph0Ph	X	X	X	X

## DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES

Se han determinado las propiedades relevantes para un disolvente como la densidad, viscosidad, índice de refracción, conductividad iónica, tensión superficial y polaridad de los monoéteres de glicerol 100, 3F00 y Ph00 y de sus mezclas con ChCl y N00Cl en el rango de temperaturas de 298 K a 343 K.



### Referencias:

 [1] E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.*, 2014, 114, 11060

 [2] A. P. Abbott, R. C. Harris, K. S. Ryder, C. D'Agostino, L. F. Gladden, *Green. Chem.*, 2011, 13, 82

 [3] J. I. García, H. García-Marin, J. A. Mayoral, P. Pérez, *Green Chem.*, 2010, 12, 426

 [4] J. I. García, E. Pires, L. Aldea, L. Lomba, E. Perales, B. Giner, *Green Chem.*, 2015, 17, 4326

**Agradecimientos:** Los autores agradecen el apoyo económico de MINECO (CTQ 2014-52367-R), la ayuda predoctoral FPU 014/04338 y los Fondos del Gobierno de Aragón (Grupo Consolidado E11, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional), además de la instrumentación de C. Lafuente.

# SELECTIVITY ISSUES IN THE GREEN SYNTHESIS OF MONOALKYL GLYCEROL ETHERS. EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL MECHANISTIC STUDIES

A. Leal-Duaso,<sup>1,2</sup> J. I. García,<sup>2</sup> E. Pires,<sup>1</sup> A. Urriolabeitia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, c/ Pedro Cerbuna, 12, 50009 Zaragoza, Spain

<sup>2</sup>Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), CSIC-Univ.Zaragoza, c/ Pedro Cerbuna, 12, 50009 Zaragoza

\*Corresponding E-mail: alduaso@unizar.es

Renewable new solvents is a research field of growing interest, focused on the production of bio-based solvents, less toxic and more respectful with the environment than those derived from petroleum. Glycerol and its derivatives, like the promising glycerol ethers, have emerged as a convenient source for these bio-solvents,<sup>1</sup> due to its chemical stability and its tunable properties by the modification of the alkyl chain. However, more efforts should be made at designing more green and economically feasible syntheses. In the case of monoalkyl glycerol ethers,<sup>2</sup> an attractive alternative consists on the epoxide ring opening of glycidol (a glycerol-derived platform molecule) catalyzed by inexpensive bases, such as metal hydroxides. In this communication we present a mechanistic study of the reaction between glycidol and three different alcohols, methanol, 1-butanol and 2,2,2-trifluoroethanol, catalyzed by potassium hydroxide, comparing the experimental results obtained and discussing the factors influencing the selectivity of the studied reactions.

[1] a) Y. Gu and F. Jérôme, *Green Chem.*, 2010, 12, 1127. b) J. I. García, H. García-Marín and E. Pires, *Green Chem.*, 2014, 16, 1007.

[2] J. I. García, H. García-Marín, J. A. Mayoral and P. Pérez, *Green Chem.*, 2010, 12, 426.

## Some experimental results

[R.O.0]	[MeOH]	[H.O.0]	Time (h)	Conv. %	Yield %	Selec. %
MeOH	[1.0.0]	2	100	93	93	
BuOH	[4.0.0]	2	100	80	80	
TFE	[3F.0.0]	24	96	86	90	

*Optimized reaction conditions: 20% mol catalyst (KOH), 65 °C, 15:1 molar ratio of alcohol to glycidol, and dropwise addition of glycidol.*

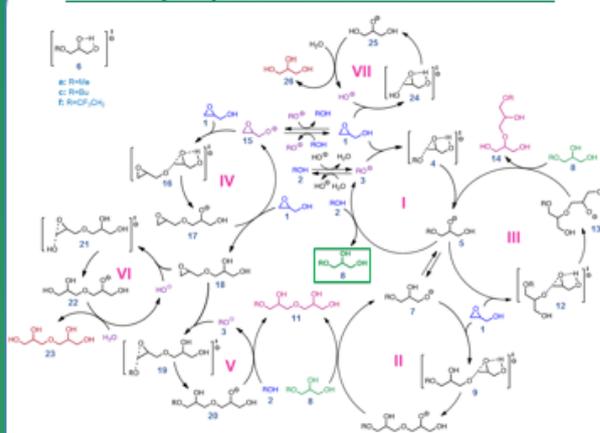
- ✓ MeOH → Total conversion and good yield of the desired product [1.0.0].
- ✓ BuOH → Similar reactivity but lower selectivity towards [4.0.0]. A lot of byproducts are formed.
- ✓ TFE → High selectivity towards [3F.0.0], but low reactivity. More time required to reach total conversion of glycidol.

## Computational Methodology

- ✓ Quantum mechanical calculations were carried out by using the Gaussian 09 package.<sup>3</sup>
- ✓ All the geometry optimizations, energies and vibrational frequency calculations were performed at the PCM(solvent)/B3LYP/6-311++G(d,p) theoretical level.
- ✓ Solvent effects were considered using the polarized-continuum model (PCM) included in G09, with the parameters stored for methanol, 1-butanol and 2,2,2-trifluoroethanol.
- ✓ All Gibbs free energies reported correspond to calculations at room temperature.

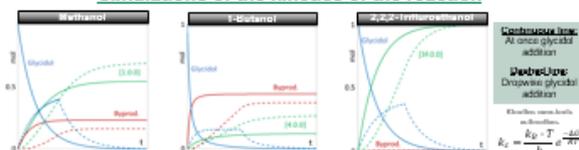
[3] Gaussian 09, Revision E.01, M. J. Frisch et al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

## Main catalytic cycles involved in the studied reaction



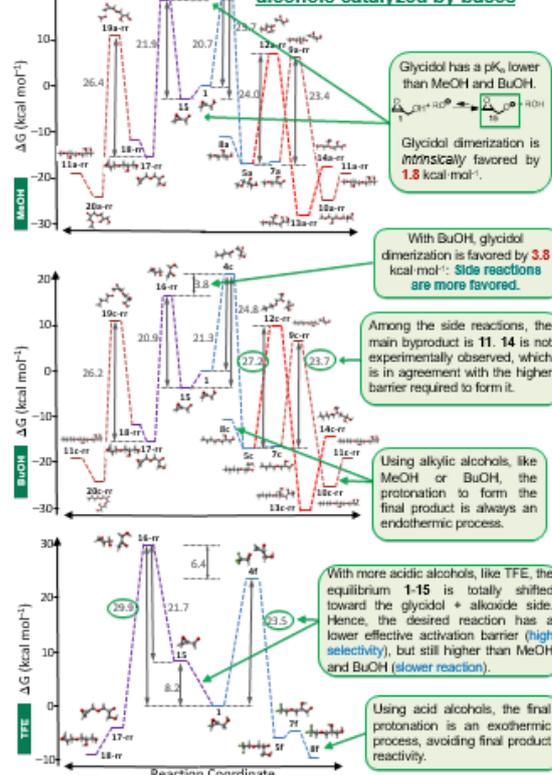
There are evident selectivity problems with the synthesis of [R.O.0] from glycidol and alcohols. This is due to the alcohols competition: glycidol, final product [R.O.0] and the undesired byproducts are alcohols with similar  $pK_a$  values and reactivities.

## Simulations of the kinetics of the reaction



There is an important effect of the reagents concentration because of the reaction order: The synthesis of [R.O.0] is order 1 in both reagents, but the side reactions are order 2 in glycidol.

## Calculated reaction profiles for the reaction of glycidol with alcohols catalyzed by bases



A green synthesis of glycerol monoethers from glycidol and alcohol as solvent, catalyzed by KOH, has been experimentally and computationally studied:

- ✓ Relative  $pK_a$  of the alcohols and glycidol are determinant for the reaction selectivity → Activation barriers depend on the alcohol used.
- ✓ Intrinsically glycidol dimerization barrier is low in all studied cases → Side reactions are difficult to avoid.
- ✓ With methanol, good yields and selectivities are achieved, but increasing the length of the alkyl chain using butanol, lowers the selectivity.
- ✓ With acidic alcohols like TFE, activation barrier is high → slower reaction, but still lower than glycidol dimerization → higher selectivity.
- ✓ The slow addition of glycidol partially overcomes these selectivity drawbacks towards [R.O.0].

# SÍNTESIS Y PROPIEDADES DE NUEVOS DISOLVENTES VERDES DERIVADOS DE GLICEROL

 J. I. García,<sup>1\*</sup> A. Leal-Duaso,<sup>1,2</sup> P. Pérez,<sup>3</sup> E. Pires,<sup>1,2</sup> D. Velázquez,<sup>2</sup>
<sup>1</sup> Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), CSIC-Universidad de Zaragoza, c/ Pedro Cerbuna, 12, 50009 Zaragoza (\*jig@unizar.es)

<sup>2</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, c/ Pedro Cerbuna, 12, 50009 Zaragoza

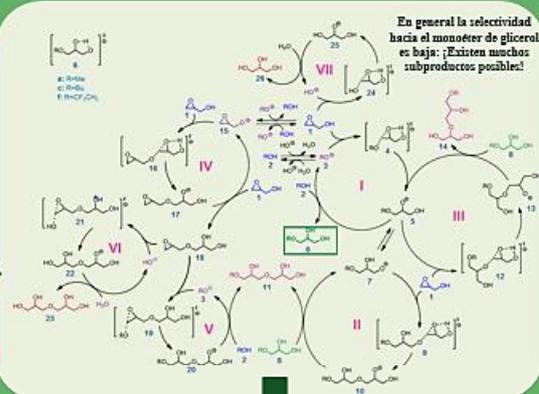
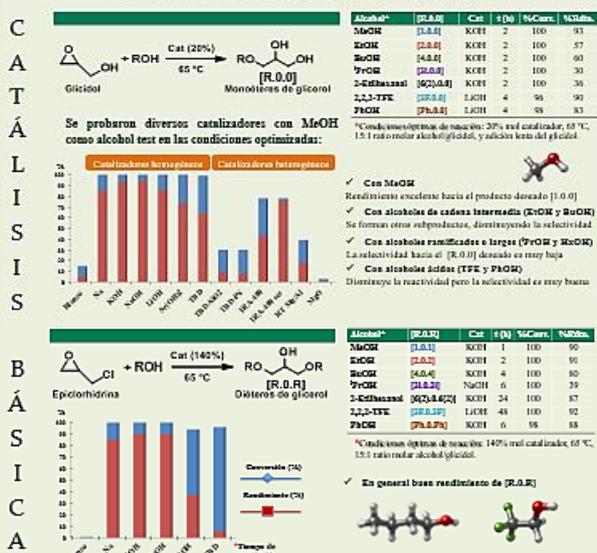
<sup>3</sup> Depto. de Química Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, c/ Pedro Cerbuna, 12, 50009 Zaragoza

El desarrollo de nuevos disolventes sostenibles que posean características más favorables en cuanto a su toxicidad, biodegradabilidad y propiedades es en la actualidad un campo de interés creciente. El glicerol y sus derivados (carbonato, ésteres, acetales o éteres de glicerol) están emergiendo como posibles disolventes que reúnen las características deseadas, además de provenir de fuentes renovables.<sup>1</sup> Entre dichos derivados hemos centrado la atención en los éteres debido a su inercia química y versatilidad estructural,<sup>2</sup> además de presentar un origen renovable e interesantes propiedades como una baja volatilidad, viscosidad o toxicidad, por lo que pueden constituirse en disolventes alternativos a los convencionales.

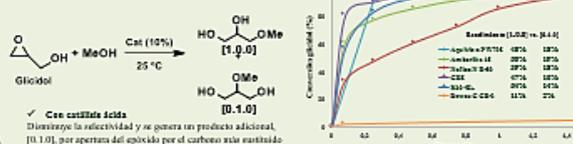
[1] a) Y. Gu, F. Jérôme, *Green Chem.*, 2010, 12, 1127. b) J. I. García, H. García-Marín, E. Pires, *Green Chem.*, 2014, 16, 1007.

[2] J. I. García, H. García-Marín, J. A. Mayoral, P. Pérez, *Green Chem.*, 2010, 12, 426.

## SÍNTESIS DE LOS DISOLVENTES

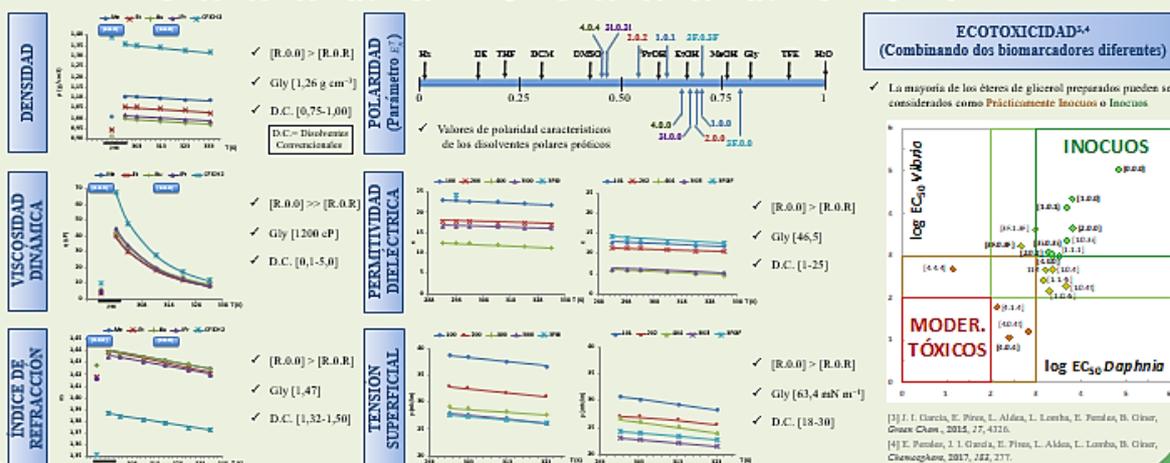


## CATÁLISIS ÁCIDA



## PROPIEDADES DE LOS DISOLVENTES

Se han determinado propiedades relevantes para un disolvente como la densidad, viscosidad, índice de refracción, polaridad, permitividad, tensión superficial y ecotoxicidad de los monoésteres ([1.0.0], [2.0.0], [4.0.0], [3i.0.0]) y [3F.0.0]) y diésteres de glicerol ([1.0.1], [2.0.1], [4.0.1], [3i.0.1]) y [3F.0.1F]), en el rango de temperaturas de 298 K a 343 K.



Agradecimientos: Los autores agradecen el apoyo económico de MINECO (CTQ 2014-52367-R), la ayuda predoctoral FPU 014/04338 y los Fondos del Gobierno de Aragón (Grupo Consolidado E11, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional), además de la instrumentación de C. Lafuente.

# *Bibliografía*

*“Nullus est liber tam malus ut  
non aliqua parte prosit.”*

*Plinio el Joven*



## X: BIBLIOGRAFÍA

---

1. P.T. Anastas, T.C. Williamson. *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*; Oxford University Press, **1998**.
2. P.T. Anastas, J.C. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press, **2000**.
3. R. Mestres. *Química Sostenible; Síntesis*, **2011**.
4. P. Anastas, N. Eghbali. *Green Chemistry: Principles and Practice. Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301–312.
5. H.C. Erythropel, J.B. Zimmerman, T.M. de Winter, et al. The Green ChemisTREE: 20 years after taking root with the 12 principles. *Green Chem.* **2018**, 20 (9), 1929–1961.
6. X. Domènech. *Química verde; Rubes*, **2005**.
7. P.T. Anastas. Introduction: Green Chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (6), 2167–2168.
8. V.K. Ahluwalia, M. Kidwai. *New Trends in Green Chemistry*; Springer Science & Bus. Media, **2012**.
9. A.S. Nizami, M. Rehan, M. Waqas, M. Naqui, O.K.M. Ouda, K. Shahzad, et al. Waste biorefineries: Enabling circular economies in developing countries. *Bioresource Technology* **2017**, 241, 1101–1117.
10. P. Gallezot. Conversion of biomass to selected chemical products. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1538–1558.
11. A. Corma, S. Iborra, A. Velty. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (6), 2411–2502.
12. J.M. Fraile, J.I. García, C.I. Herrerías, E. Pires. Synthetic Transformations for the Valorization of Fatty Acid Derivatives. *Synthesis* **2017**, 49 (07), 1444–1460.
13. P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, T.C. Williamson. Catalysis as a foundational pillar of green chemistry. *Applied Catalysis A: General* **2001**, 221 (1–2), 3–13.
14. P. Sabatier. *La Catalyse en chimie organique; Nouveau Monde éditions*, **1913**.
15. A. Corma, H. García, A. Moussaif, M.J. Sabater, R. Zniber, A. Redouane. Chiral copper(II) bisoxazoline covalently anchored to silica and mesoporous MCM-41 as a heterogeneous catalyst for the enantioselective Friedel–Crafts hydroxyalkylation. *Chem. Commun.* **2002**, 10, 1058–1059.
16. A.V. Martínez, A. Leal-Duaso, J.I. García, J.A. Mayoral. An extremely highly recoverable clay-supported Pd nanoparticle catalyst for solvent-free Heck–Mizoroki reactions. *RSC Adv.* **2015**, 5 (74), 59983–59990.
17. P. J. Alonso, J. M. Fraile, J. García, J.I. García, J.I. Martínez, J.A. Mayoral, M.C. Sánchez. Spectroscopic Study of the Structure of Bis(oxazoline)copper Complexes in Solution and Immobilized on Laponite Clay. Influence of the Structure on the Catalytic Performance. *Langmuir* **2000**, 16, 5607–5612.
18. B. Zhang, L. Shi. A Poly(ethylene glycol)-Supported Multiple Hydrogen Bond Catalyst for the Asymmetric Transfer Hydrogenation of  $\beta$ -Acylamino Nitroolefins. *Catal Lett.* In Press, **2019**.
19. A.D. Talpade, M.S. Tiwari, G.D. Yadav. Selective hydrogenation of bio-based 5-hydroxymethyl furfural to 2,5-dimethylfuran over magnetically separable Fe-Pd/C bimetallic nanocatalyst. *Molecular Catalysis* **2019**, 465, 1–15.
20. A. Bej, K. Ghosh, A. Sarkar, D.W. Knight. Palladium nanoparticles in the catalysis of coupling reactions. *RSC Adv.* **2016**, 6 (14), 11446–11453.
21. P. Prediger, Y. Genisson, C. Roque Duarte Correia. Ionic Liquids and the Heck Coupling Reaction: An Update. *COC* **2013**, 17 (3), 238–256.
22. R.F. Heck. Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides. *Organic Reactions* **1982**, 27, 345–390.
23. A. Leal-Duaso. Aplicación de nanopartículas de Pd soportadas en reacciones de acoplamiento. Trabajo Académicamente Dirigido (Universidad de Zaragoza), **2014**.
24. M.J. Hernáiz, A.R. Alcántara, J.I. García, J.V. Sinisterra. Applied Biotransformations in Green Solvents. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16 (31), 9422–9437.
25. D. Brady, J. Jordaán. Advances in enzyme immobilisation. *Biotechnol. Lett.* **2009**, 31 (11), 1639–1650.
26. R. DiCosimo, J. McAuliffe, A.J. Poulouse, G. Bohlmann. Industrial use of immobilized enzymes. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (15), 6437–6474.
27. K. Tanaka. *Solvent-free Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, **2006**.
28. C.J. Clarke, W.-C. Tu, O. Levers, A. Bröhl, J.P. Hallett. Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes. *Chem. Rev.* **2018**, 118 (2), 747–800.
29. R.A. Sheldon. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (4), 1437–1451.

30. D.J.C. Constable, A.D. Curzons, V.L. Cunningham. Metrics to 'green' chemistry—which are the best? *Green Chem.* **2002**, 4 (6), 521–527.
31. M. Scheringer. Persistence and Spatial Range as Endpoints of an Exposure-Based Assessment of Organic Chemicals. *Environ. Sci. Technol.* **1996**, 30 (5), 1652–1659.
32. S. Warnasooriya, M.Y. Gunasekera. Assessing inherent environmental, health and safety hazards in chemical process route selection. *Process Safety and Environmental Protection* **2017**, 105, 224–236.
33. M. Goedkoop, R. Heijungs, M. Huijbregts. A life cycle impact assessment method which comprises harmonised category indicators at the midpoint and the endpoint level. Nederland Government report, **2013**.
34. L. Soh, M.J. Eckelman. Green Solvents in Biomass Processing. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4 (11), 5821–5837.
35. D. Prat, J. Hayler, A. Wells. A survey of solvent selection guides. *Green Chem.* **2014**, 16, 4546–4551.
36. P.J. Dunn. The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (4), 1452–1461.
37. R.K. Henderson, C. Jiménez-González, D.J.C. Constable, S.R. Alston, G.G.A. Inglis, G. Fischer, J. Sherwood, S.P. Binks, A.D. Curzons. Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chem.* **2011**, 13 (4), 854–862.
38. C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbühler. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chem.* **2007**, 9 (9), 927–934.
39. D. Prat, O. Pardigon, H.-W. Flemming, S. Letestu, V. Ducandar, P. Isnard, et al. Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17 (12), 1517–1525.
40. D.R. Joshi, N. Adhikari. An Overview on Common Organic Solvents and Their Toxicity. *JPRI* **2019**, 28 (3), 1–18.
41. C. Reichardt. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators. *Chem. Rev.* **1994**, 94 (8), 2319–2358.
42. P.G. Jessop. Searching for green solvents. *Green Chem.* **2011**, 13 (6), 1391–1398.
43. RAE ASALE. Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario <https://dle.rae.es/> (accedido el 9 de Mayo, **2019**).
44. Y. Gu, F. Jérôme. Bio-based solvents: an emerging generation of fluids for the design of eco-efficient processes in catalysis and organic chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (24), 9550–9570.
45. A.P. Abbott, G. Capper, D.L. Davies, R.K. Rasheed, V. Tambyrajah. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chem. Commun.* **2003**, 9, No. 1, 70–71.
46. C.-J. Li, L. Chen. Organic chemistry in water. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35 (1), 68–82.
47. M. Cvjetko Bubalo, K. Radošević, I. Radojčić Redovniković, J. Halambek, V. Gaurina Srček. A brief overview of the potential environmental hazards of ionic liquids. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2014**, 99, 1–12.
48. P. Pollet, E.A. Davey, E.E. Ureña-Benavides, C.A. Eckert, C.L. Liotta. Solvents for sustainable chemical processes. *Green Chem.* **2014**, 16 (3), 1034–1055.
49. M. Cvjetko Bubalo, S. Vidović, I. Radojčić Redovniković, S. Jokić. Green solvents for green technologies. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2015**, 90 (9), 1631–1639.
50. D.A. Hammond, M. Karel, A.M. Klibanov, V.J. Krukoniš. Enzymatic reactions in supercritical gases. *Applied Biochem. Biotechnol.* **1985**, 11 (5), 393–400.
51. K. Rezaei, F. Temelli, E. Jenab. Effects of pressure and temperature on enzymatic reactions in supercritical fluids. *Biotechnology Advances* **2007**, 25 (3), 272–280.
52. H.R. Hobbs, B. Kondor, P. Stephenson, R.A. Sheldon, N.R. Thomas, M. Poliakoff. Continuous kinetic resolution catalysed by cross-linked enzyme aggregates, 'CLEAs', in supercritical CO<sub>2</sub>. *Green Chem.* **2006**, 8 (9), 816–821.
53. I.T. Horváth, J. Rábai. Facile Catalyst Separation Without Water: Fluorous Biphasic Hydroformylation of Olefins. *Science* **1994**, 266 (5182), 72–75.
54. J.A. Gladysz, D.P. Curran, I.T. Horváth. Handbook of Fluorous Chemistry; John Wiley & Sons, **2006**.
55. A.S.W. Lo, I.T. Horváth. Fluorous ethers. *Green Chem.* **2015**, 17 (10), 4701–4714.
56. I.T. Horváth. Fluorous Biphasic Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31 (10), 641–650.
57. Z. Luo, S.M. Swaleh, F. Theil, D.P. Curran. Resolution of 1-(2-Naphthyl)ethanol by a Combination of an Enzyme-Catalyzed Kinetic Resolution with a Fluorous Triphasic Separative Reaction. *Org. Lett.* **2002**, 4 (15), 2585–2587.
58. M.G. Freire, P.J. Carvalho, A.J. Queimada, I.M. Marrucho, J.A.P. Coutinho. Surface Tension of Liquid Fluorocompounds. *J. Chem. Eng. Data* **2006**, 51 (5), 1820–1824.

59. Z. Lei, B. Chen, Y.-M. Koo, D.R. MacFarlane. Introduction: Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (10), 6633–6635.
60. T. Welton. Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis. *Chem. Rev.* **1999**, 99 (8), 2071–2084.
61. J.P. Hallett, T. Welton. Room-Temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis. 2. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (5), 3508–3576.
62. T.L. Greaves, C.J. Drummond. Protic Ionic Liquids: Properties and Applications. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (1), 206–237.
63. D. Zhao, Y. Liao, Z. Zhang. Toxicity of Ionic Liquids. *Clean Soil Air Water* **2007**, 35 (1), 42–48.
64. T. Welton. Ionic liquids in Green Chemistry. *Green Chem.* **2011**, 13 (2), 225.
65. M. Petkovic, K.R. Seddon, L.P.N. Rebelo, C. Silva Pereira. Ionic liquids: a pathway to environmental acceptability. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (3), 1383–1403.
66. M. Dilip. Cradle to grave: How green are ionic liquids? *Nanomaterials and Energy* **2012**, 1, 193–206.
67. B. Wang, L. Qin, T. Mu, Z. Xue, G. Gao. Are Ionic Liquids Chemically Stable? *Chem. Rev.* **2017**, 117 (10), 7113–7131.
68. P.G. Jessop, D.J. Heldebrant, X. Li, C.A. Eckert, C.L. Liotta. Reversible nonpolar-to-polar solvent. *Nature* **2005**, 436 (7054), 1102–1102.
69. E.L. Smith, A.P. Abbott, K.S. Ryder. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem. Rev.* **2014**, 114 (21), 11060–11082.
70. B. Kudlak, K. Owczarek, J. Namieśnik. Selected issues related to the toxicity of ionic liquids and deep eutectic solvents—a review. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, 22 (16), 11975–11992.
71. Q. Zhang, K. De Oliveira Vigier, S. Royer, F. Jérôme. Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (21), 7108–7146.
72. C. Ruß, B. König. Low melting mixtures in organic synthesis – an alternative to ionic liquids? *Green Chem.* **2012**, 14 (11), 2969–2982.
73. B. Tang, K.H. Row. Recent developments in deep eutectic solvents in chemical sciences. *Monatsh Chem.* **2013**, 144 (10), 1427–1454.
74. M. Hayyan, M.A. Hashim, A. Hayyan, M. Al-Saadi, I.M. AlNashef, M. Mirghani, O. Saheed. Are deep eutectic solvents benign or toxic? *Chemosphere* **2013**, 90 (7), 2193–2195.
75. P. Liu, J.-W. Hao, L.-P. Mo, Z.-H. Zhang. Recent advances in the application of deep eutectic solvents as sustainable media as well as catalysts in organic reactions. *RSC Adv.* **2015**, 5 (60), 48675–48704.
76. M. Francisco, A. van den Bruinhorst, M.C. Kroon. Low-Transition-Temperature Mixtures (LTTMs): A New Generation of Designer Solvents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (11), 3074–3085.
77. A. Hayyan, F.S. Mjalli, I.M. AlNashef, T. Al-Wahaibi, Y. Al-Wahaibi, M.A. Hashim. Fruit sugar-based deep eutectic solvents and their physical properties. *Thermochimica Acta* **2012**, 541, 70–75.
78. A. Hayyan, F.S. Mjalli, I.M. AlNashef, T. Al-Wahaibi, Y. Al-Wahaibi, M.A. Hashim. Glucose-based deep eutectic solvents: Physical properties. *Journal of Molecular Liquids* **2013**, 178, 137–141.
79. A. Paiva, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R.L. Reis, A.R.C. Duarte. Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, 2 (5), 1063–1071.
80. S. Khandelwal, Y.K. Tailor, M. Kumar. Deep eutectic solvents (DESs) as eco-friendly and sustainable solvent/catalyst systems in organic transformations. *Journal of Molecular Liquids* **2016**, 215, 345–386.
81. D.V. Wagle, H. Zhao, G.A. Baker. Deep Eutectic Solvents: Sustainable Media for Nanoscale and Functional Materials. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47 (8), 2299–2308.
82. A. Abo-Hamad, M. Hayyan, M.A. AlSaadi, M.A. Hashim. Potential applications of deep eutectic solvents in nanotechnology. *Chem. Eng. J.* **2015**, 273, 551–567.
83. F. Pena-Pereira, J. Namieśnik. Ionic Liquids and Deep Eutectic Mixtures: Sustainable Solvents for Extraction Processes. *ChemSusChem* **2014**, 7 (7), 1784–1800.
84. C. Florindo, L.C. Branco, I.M. Marrucho. Development of hydrophobic deep eutectic solvents for extraction of pesticides from aqueous environments. *Fluid Phase Equilibria* **2017**, 448, 135–142.
85. E. Ali, M.K. Hadj-Kali, S. Mulyono, I. Alnashef. Analysis of operating conditions for CO<sub>2</sub> capturing process using deep eutectic solvents. *Int. Journal of Greenhouse Gas Control* **2016**, 47, 342–350.
86. L. Lomba, B. Giner, I. Bandrés, C. Lafuente, M.R. Pino. Physicochemical properties of green solvents derived from biomass. *Green Chem.* **2011**, 13 (8), 2062–2070.
87. S. Santoro, F. Ferlin, L. Luciani, L. Ackermann, L. Vaccaro. Biomass-derived solvents as effective media for C-C reactions and C-H functionalization processes. *Green Chem.* **2017**, 19 (7), 1601–1612.

88. Y. Gu, F. Jérôme. Glycerol as a sustainable solvent for green chemistry. *Green Chem.* **2010**, 12, 1127–1138.
89. A. Behr, J. Eilting, K. Irawadi, J. Leschinski, F. Lindner. Improved utilisation of renewable resources: New important derivatives of glycerol. *Green Chem.* **2008**, 10 (4), 13–30.
90. M. Pagliaro, M. Rossi. *The Future of Glycerol*; Royal Society of Chemistry, **2010**.
91. C.A.G. Quispe, C.J.R. Coronado, J.A. Carvalho Jr. Glycerol: Production, consumption, prices, characterization and new trends in combustion. *Renewable and Sust. Energy Reviews* **2013**, 27, 475–493.
92. R. Ciriminna, C.D. Pina, M. Rossi, M. Pagliaro. Understanding the glycerol market. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2014**, 116 (10), 1432–1439.
93. J.I. García, H. García-Marín, E. Pires. Glycerol based solvents: synthesis, properties and applications. *Green Chem.* **2014**, 16 (3), 1007–1033.
94. S. Xu, X. Yan, Q. Bu, H. Xia. Catalytic conversion of cellulose into polyols using carbon-nanotube-supported monometallic Pd and bimetallic Pd–Fe catalysts. *Cellulose* **2017**, 24 (6), 2403–2413.
95. M. Sutter, E.D. Silva, N. Duguet, Y. Raoul, E. Méta, M. Lemaire. Glycerol Ether Synthesis: A Bench Test for Green Chemistry Concepts and Technologies. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (16), 8609–8651.
96. A. Wolfson, C. Dlugy, D. Tavor, J. Blumenfeld, Y. Shotland. Baker's yeast catalyzed asymmetric reduction in glycerol. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17 (14), 2043–2045.
97. A.E. Díaz-Álvarez, J. Francos, P. Croche, V. Cadierno. Recent Advances in the Use of Glycerol as Green Solvent for Synthetic Organic Chemistry. *CGC* **2013**, 1 (1), 51–65.
98. V.V. Zorin, N.I. Petukhova, R.N. Shakhmaev. Promising directions for utilization of glycerol-containing waste from biodiesel fuel production. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, 82 (5), 1013–1026.
99. M. Pagliaro, R. Ciriminna, H. Kimura, M. Rossi, C. Della Pina. From Glycerol to Value-Added Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (24), 4434–4440.
100. L.C. Meher, R. Gopinath, S.N. Naik, A.K. Dalai. Catalytic Hydrogenolysis of Glycerol to Propylene Glycol over Mixed Oxides Derived from a Hydrotalcite-Type Precursor. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2009**, 48, 1840–1846.
101. S.-H. Chai, H.-P. Wang, Y. Liang, B.-Q. Xu. Sustainable production of acrolein: gas-phase dehydration of glycerol over 12-tungstophosphoric acid supported on ZrO<sub>2</sub> and SiO<sub>2</sub>. *Green Chem.* **2008**, 10, 1087–1093.
102. C.-H. Zhou, J.N. Beltramini, Y.-X. Fan, G.Q. (Max) Lu. Chemoselective catalytic conversion of glycerol as a biorenewable source to valuable commodity chemicals. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37 (3), 527–549.
103. R. Ciriminna, G. Palmisano, C.D. Pina, M. Rossi, M. Pagliaro. One-pot electrocatalytic oxidation of glycerol to DHA. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (39), 6993–6995.
104. M.O. Sonnati, S. Amigoni, E.P. Taffin de Givenchy, et al. Glycerol carbonate as a versatile building block for tomorrow: synthesis, reactivity, properties and applications. *Green Chem.* **2013**, 15, 283–306.
105. M. De Torres, G. Jiménez-osés, J.A. Mayoral, E. Pires, M. de los Santos. Glycerol ketals: Synthesis and profits in biodiesel blends. *Fuel* **2012**, 94, 614–616.
106. B.Z. Ngwenya, D.M. Foster. Enhancement of Antibody Production by Lysophosphatidylcholine and Alkylglycerol. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **1991**, 196 (1), 69–75.
107. M.P. Haynes, H.R. Buckley, M.L. Higgins, R.A. Pieringer. Synergism between the antifungal agents amphotericin B and alkyl glycerol ethers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1994**, 38, 1523–1529.
108. F. Pedrono, B. Martin, C. Leduc, et al. Natural Alkylglycerols Restrain Growth and Metastasis of Grafted Tumors in Mice. *Nutrition and Cancer* **2004**, 48 (1), 64–69.
109. A. Brohult, S. Brohult. Use of glycerol ethers in the treatment of allergic diseases. EP 0333678A3, **1990**.
110. J.A.A. Hellu, I.M. Neto, J.C.M. Duque. Avaliação da segurança e eficácia clínica de uma solução líquida de éter gliceril guaiacol pronta para uso (EGG-PPU) em cavalos. *Ars Veterinaria* **2012**, 28, 209–217.
111. J.-W. Yoo, Z. Mouloungui, A. Gaset. Procède de fabrication d'un epoxyde, notamment de glycidol, et installation de mise en oeuvre. WO 1998040371A1, **1998**.
112. L.V. Mel'nikova, A.M. Klyachkina, Study of glycidol toxicity and the direction of its harmful action on an organism. *Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv* **1979**, 15, 97–101.
113. R. Irwin. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Glycidol (CAS No. 556-52-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Gavage Studies). *Nat. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* **1990**, 374, 1–229.
114. P. Gilbeau, P. Krafft. Process for Manufacturing Epichlorohydrin. US Pat 20100032617A1, **2010**.
115. A.K. Giri. Genetic toxicology of epichlorohydrin: A review. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* **1997**, 386 (1), 25–38.
116. R. Tesser, M. Di Serio, R. Vitiello, et al. Glycerol Chlorination in Gas–Liquid Semibatch Reactor: An Alternative Route for Chlorohydrins Production. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, 51 (26), 8768–8776.

117. E. Samojlik, M.C. Chang. Antifertility activity of 3-Chloro-1,2-propanediol (U-5897) on male rats. *Biology of reproduction* **1970**, 2, 299–304.
118. J. Skamarauskas, W. Carter, M. Fowler, A. Madjd, T. Lister, G. Mauroudis, D.E. Ray. The selective neurotoxicity produced by 3-chloropropanediol in the rat is not a result of energy deprivation. *Toxicology* **2007**, 232 (3), 268–276.
119. B.P. Pinto, J.T. de Lyra, J.A.C. Nascimento, C.J.A. Mota. Ethers of glycerol and ethanol as bioadditives for biodiesel. *Fuel* **2016**, 168, 76–80.
120. N. Rahmat, A.Z. Abdullah, A.R. Mohamed. Recent progress on innovative and potential technologies for glycerol transformation into fuel additives: A critical review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2010**, 14 (3), 987–1000.
121. L. Moity, Y. Shi, V. Molinier, W. Dayoub, M. Lemaire, J.-M. Aubry. Hydrotropic Properties of Alkyl and Aryl Glycerol Monoethers. *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117 (31), 9262–9272.
122. S. Queste, P. Bauduin, D. Touraud, W. Kunz, J.-M. Aubry. Short chain glycerol 1-monoethers—a new class of green solvo-surfactants. *Green Chem.* **2006**, 8 (9), 822–830.
123. A.M. Truscello, C. Gambarotti, M. Lauria, et al. One-pot synthesis of aryloxypropanediols from glycerol: towards valuable chemicals from renewable sources. *Green Chem.* **2013**, 15 (3), 625–628.
124. N. Sayoud, K. De Oliveira Vigier, T. Cucu, B. de Meulenaer, Z. Fan, J. Lai, J.-M. Clacens, F. Jérôme. Homogeneously-acid catalyzed oligomerization of glycerol. *Green Chem.* **2015**, 17 (8), 4307–4314.
125. J.-M. Clacens, Y. Pouilloux, J. Barrault. Selective etherification of glycerol to polyglycerols over basic MCM-41 type mesoporous catalysts. *Applied Catalysis A: General* **2002**, 227 (1–2), 181–190.
126. A.E. Díaz-Álvarez, J. Francos, B. Lastra-Barreira, P. Crochet, V. Cadierno. Glycerol and derived solvents: new sustainable reaction media for organic synthesis. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6208–6227.
127. A.P. Abbott, P.M. Cullis, M.J. Gibson, R.C. Harris, E. Raven. Extraction of glycerol from biodiesel into a eutectic based ionic liquid. *Green Chem.* **2007**, 9 (8), 868–872.
128. A.P. Abbott, R.C. Harris, K.S. Ryder, C. D'Agostino, L.F. Gladden, M.D. Mantle. Glycerol eutectics as sustainable solvent systems. *Green Chem.* **2011**, 13 (1), 82–90.
129. M.K. AlOmar, M. Hayyan, M.A. Alsaadi, S. Akib, A. Hayyan, M.A. Hashim. Glycerol-based deep eutectic solvents: Physical properties. *Journal of Molecular Liquids* **2016**, 215, 98–103.
130. K. Erfurt, I. Wandzik, K. Walczak, K. Matuszek, A. Chrobok. Hydrogen-bond-rich ionic liquids as effective organocatalysts for Diels–Alder reactions. *Green Chem.* **2014**, 16 (7), 3508–3514.
131. G. Garg, S. Foltran, I. Favier, D. Pla, Y. Medina-González, M. Gómez. Palladium nanoparticles stabilized by novel choline-based ionic liquids in glycerol applied in hydrogenation reactions. *Cat. Today. In press*, **2019**.
132. A. W. Williamson. On etherification. *J. Chem. Soc.* **1852**, 4, 229–239.
133. O. Sirkecioglu, B. Karliga, N. Talinli. Benzoylation of alcohols by using bis[acetylacetonato]copper as catalyst. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44 (46), 8483–8485.
134. J.-S. Chang, Y.-D. Lee, L.C.-S. Chou, T.-R. Ling, T.-C. Chou. Methylation of Glycerol with Dimethyl Sulfate To Produce a New Oxygenate Additive for Diesels. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, 51 (2), 655–661.
135. J. Chen, X. Du. Novel Synthetic Routes of 3-Methoxypropanal from Glycerol. *Synthetic Communications* **2011**, 41 (9), 1376–1380.
136. M. Sutter, L. Pehlivan, R. Lafon, W. Dayoub, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire. 1,2,3-Trimethoxypropane, a glycerol-based solvent with low toxicity: new utilization for the reduction of nitrile, nitro, ester, and acid functional groups with TMDS and a metal catalyst. *Green Chem.* **2013**, 15 (11), 3020–3026.
137. M. Sutter, W. Dayoub, E. Métay, Y. Raoul, M. Lemaire. 1,2,3-Trimethoxypropane and Glycerol Ethers as Bio-Sourced Solvents from Glycerol. Synthesis by Solvent-Free Phase-Transfer Catalysis and Utilization as an Alternative Solvent in Chemical Transformations. *ChemCatChem* **2013**, 5, 2893–2904.
138. P. Gaudin, R. Jacquot, P. Marion, Y. Pouilloux, F. Jérôme. Homogeneously-catalyzed etherification of glycerol with 1-dodecanol. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1 (4), 616–620.
139. F. Liu, K. De Oliveira Vigier, M. Pera-Titus, F. Jérôme, et al. Catalytic etherification of glycerol with short chain alkyl alcohols in the presence of Lewis acids. *Green Chem.* **2013**, 15 (4), 901–909.
140. F. Jérôme, Y. Pouilloux, J. Barrault. Rational Design of Solid Catalysts for the Selective Use of Glycerol as a Natural Organic Building Block. *ChemSusChem* **2008**, 1 (7), 586–613.
141. K. Klepáčová, D. Mravec, M. Bajus. tert-Butylation of glycerol catalysed by ion-exchange resins. *Applied Catalysis A: General* **2005**, 294 (2), 141–147.
142. F. Frusteri, F. Arena, G. Bonura, C. Cannilla, L. Spadaro, O. DiBlasi. Catalytic etherification of glycerol by tert-butyl alcohol to produce oxygenated additives for diesel fuel. *Applied Catalysis A: General* **2009**, 367 (1–2), 77–83.

143. M.D. González, Y. Cesteros, P. Salagre. Establishing the role of Brønsted acidity and porosity for the catalytic etherification of glycerol with tert-butanol by modifying zeolites. *Applied Catalysis A: General* **2013**, 450, 178–188.
144. N. Ozbay, N. Oktar, G. Dogu, T. Dogu. Effects of Sorption Enhancement and Isobutene Formation on Etherification of Glycerol with tert -Butyl Alcohol in a Flow Reactor. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, 51 (26), 8788–8795.
145. M. Gonçalves, V.C. Souza, T.S. Galhardo, M. Mantovani, F.C.A. Figueiredo, et al. Glycerol Conversion Catalyzed by Carbons Prepared from Agroindustrial Wastes. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 52 (8), 2832–2839.
146. S. Pariente, N. Tanchoux, F. Fajula. Etherification of glycerol with ethanol over solid acid catalysts. *Green Chem.* **2009**, 11 (8), 1256–1261.
147. Z. Yuan, S. Xia, P. Chen, Z. Hou, X. Zheng. Etherification of Biodiesel-Based Glycerol with Bioethanol over Tungstophosphoric Acid To Synthesize Glyceryl Ethers. *Energy Fuels* **2011**, 25 (7), 3186–3191.
148. C. Cannilla, G. Bonura, L. Frusteri, F. Frusteri. Batch reactor coupled with water permselective membrane: Study of glycerol etherification reaction with butanol. *Chem. Eng. J.* **2015**, 282, 187–193.
149. P. Gaudin, R. Jacquot, P. Marion, Y. Pouilloux, F. Jérôme. Acid-Catalyzed Etherification of Glycerol with Long-Alkyl-Chain Alcohols. *ChemSusChem* **2011**, 4 (6), 719–722.
150. P.M. Veiga, A.C.L. Gomes, C.O. Veloso, C.A. Henriques. Acid zeolites for glycerol etherification with ethyl alcohol: Catalytic activity and catalyst properties. *Applied Catalysis A: General* **2017**, 548, 2–15.
151. J.F. Izquierdo, M. Montiel, I. Palés, P.R. Outón, M. Galán, L. Jutglar, M. Villarrubia, M. Izquierdo, M.P. Hermo, X. Ariza. Fuel additives from glycerol etherification with light olefins: State of the art. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2012**, 16 (9), 6717–6724.
152. H.J. Lee, D. Seung, I.N. Filimonov, H. Kim. Etherification of glycerol by isobutylene. Effects of the density of acidic sites in ion-exchange resin on the distribution of products. *Korean J. Chem. Eng.* **2011**, 28, 756–762.
153. K. Klepáčová, D. Mravec, A. Kaszonyi, M. Bajus. Etherification of glycerol and ethylene glycol by isobutylene. *Applied Catalysis A: General* **2007**, 328 (1), 1–13.
154. W. Zhao, C. Yi, B. Yang, J. Hu, X. Huang. Etherification of glycerol and isobutylene catalyzed over rare earth modified H $\beta$ -zeolite. *Fuel Processing Technology* **2013**, 112, 70–75.
155. M.D. González, Y. Cesteros, J. Llorca, P. Salagre. Boosted selectivity toward high glycerol tertiary butyl ethers by microwave-assisted sulfonic acid-functionalization of SBA-15 and beta zeolite. *Journal of Catalysis* **2012**, 290, 202–209.
156. M.D. González, P. Salagre, E. Taboada, J. Llorca, Y. Cesteros. Microwave-assisted synthesis of sulfonic acid-functionalized microporous materials for the catalytic etherification of glycerol with isobutene. *Green Chem.* **2013**, 15 (8), 2230–2239.
157. J.A. Melero, G. Vicente, G. Morales, M. Paniagua, et al. Acid-catalyzed etherification of bio-glycerol and isobutylene over sulfonic mesostructured silicas. *Applied Catalysis A: General* **2008**, 346 (1–2), 44–51.
158. W. Zhao, B. Yang, C. Yi, Z. Lei, J. Xu. Etherification of Glycerol with Isobutylene to Produce Oxygenate Additive Using Sulfonated Peanut Shell Catalyst. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, 49 (24), 12399–12404.
159. H.J. Lee, D. Seung, K.S. Jung, H. Kim, I.N. Filimonov. Etherification of glycerol by isobutylene: Tuning the product composition. *Applied Catalysis A: General* **2010**, 390 (1–2), 235–244.
160. M.D. González, P. Salagre, E. Taboada, J. Llorca, E. Molins, Y. Cesteros. Sulfonic acid-functionalized aerogels as high resistant to deactivation catalysts for the etherification of glycerol with isobutene. *Applied Catalysis B: Environmental* **2013**, 136–137, 287–293.
161. R.S. Karinen, A.O.I. Krause. New biocomponents from glycerol. *Applied Catalysis A: General* **2006**, 306, 128–133.
162. A.M. Ruppert, A.N. Parvulescu, M. Arias, P.J.C. Hausoul, P.C. Bruijninx, R. Gebbink, B. Weckhuysen. Synthesis of long alkyl chain ethers through direct etherification of biomass-based alcohols with 1-octene over heterogeneous acid catalysts. *Journal of Catalysis* **2009**, 268 (2), 251–259.
163. Y. Gu, A. Azzouzi, Y. Pouilloux, F. Jérôme, J. Barrault. Heterogeneously catalyzed etherification of glycerol: new pathways for transformation of glycerol to more valuable chemicals. *Green Chem.* **2008**, 10, 164–167.
164. M.L. Tulchinsky, J.R. Briggs, C.L. Rand. Polyol Ethers and Process for Making Them. US Pat 20100048940, **2010**.
165. Y. Shi, W. Dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire. Selective synthesis of 1-O-alkyl glycerol and diglycerol ethers by reductive alkylation of alcohols. *Green Chem.* **2010**, 12 (12), 2189–2195.
166. A. Nagasawa, M. Okutsu, T. Kitsuki. Process for Producing Ether using a Palladium Catalyst. WO 0132306, **2001**.

167. Y. Shi, W. Dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire. TMDS–Pd/C: a convenient system for the reduction of acetals to ethers. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (12), 1281–1283.
168. R. Lebeuf, E. Illous, C. Dusenno, V. Molinier, E. Da Silva, M. Lemaire, J.-M. Aubry. Solvo-Surfactant Properties of Dialkyl Glycerol Ethers: Application as Eco-Friendly Extractants of Plant Material through a Novel Hydrotropic Cloud Point Extraction (HCPE) Process. *ACS Sustainable Chem. & Eng.* **2016**, 4 (9), 4815–4823.
169. M. Sutter, W. Dayoub, E. Méta, Y. Raoul, M. Lemaire. Selective Synthesis of 1-O-Alkyl(poly)glycerol Ethers by Catalytic Reductive Alkylation of Carboxylic Acids with a Recyclable Catalytic System. *ChemSusChem* **2012**, 5 (12), 2397–2409.
170. M. Sutter, W. Dayoub, E. Méta, Y. Raoul, M. Lemaire. 1-O-Alkyl (di)glycerol ethers synthesis from methyl esters and triglycerides by two pathways: catalytic reductive alkylation and transesterification/reduction. *Green Chem.* **2013**, 15 (3), 786–798.
171. U. Biermann, J.O. Metzger. Reduction of High Oleic Sunflower Oil to Glyceryl Trioylel Ether. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2014**, 116, 74–79.
172. U. Biermann, J.O. Metzger. Synthesis of Ethers by GaBr<sub>3</sub>-Catalyzed Reduction of Carboxylic Acid Esters and Lactones by Siloxanes. *ChemSusChem* **2014**, 7 (2), 644–649.
173. M. Sutter, N. Sotto, Y. Raoul, E. Méta, M. Lemaire. Straightforward heterogeneous palladium catalyzed synthesis of aryl ethers and aryl amines via a solvent free aerobic and non-aerobic dehydrogenative arylation. *Green Chem.* **2013**, 15 (2), 347–352.
174. A. Behr, M. Urschey. Highly Selective Biphasic Telomerization of Butadiene with Glycols: Scope and Limitations. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2003**, 345 (11), 1242–1246.
175. A. Gordillo, L.D. Pachón, E. de Jesus, G. Rothenberg. Palladium-Catalysed Telomerisation of Isoprene with Glycerol and Polyethylene Glycol: A Facile Route to New Terpene Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351 (3), 325–330.
176. L. Conceição, R. Bogel-Lukasik, E. Bogel-Lukasik. Supercritical CO<sub>2</sub> as an effective medium for a novel conversion of glycerol and alcohols in the heterogeneous telomerisation of butadiene. *Green Chem.* **2012**, 14 (3), 673–681.
177. J. Rousseau, C. Rousseau, B. Lynikaitedot, A. Sackus, et al. Tosylated glycerol carbonate, a versatile bis-electrophile to access new functionalized glycidol derivatives. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8571–8581.
178. G. Mignani, E. Da Silva, W. Dayoub, Y. Raoul, M. Lemaire. Process for the Preparation of Glycerol Ether and Glycol Ether in the Presence of a Heterogeneous Acid Catalyst. WO 2013139995, **2013**.
179. S. Singh, A. Bhadani, R. Kamboj. Synthesis of β-Bromo Glycerol Monoethers from α-Olefins. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, 47 (21), 8090–8094.
180. W.J. Baumann, H.K. Mangold. Reactions of Aliphatic Methanesulfonates. I. Syntheses of Long-Chain Glyceryl-(1) Ethers. *J. Org. Chem.* **1964**, 29 (10), 3055–3057.
181. M. Selva, V. Benedet, M. Fabris. Selective catalytic etherification of glycerol formal and solketal with dialkyl carbonates and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. *Green Chem.* **2012**, 14 (1), 188–200.
182. T.E. Davies, S.A. Kondrat, E. Nowicka, J.J. Graham, D.C. Apperley, S.H. Taylor, A.E. Graham. Dehydrative Etherification Reactions of Glycerol with Alcohols Catalyzed by Recyclable Nanoporous Aluminosilicates: Telescoped Routes to Glyceryl Ethers. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4 (3), 835–843.
183. V.O. Samoilov, M.O. Onishchenko, D.N. Ramazanov, A.L. Maximov. Glycerol Isopropyl Ethers: Direct Synthesis from Alcohols and Synthesis by the Reduction of Solketal. *ChemCatChem* **2017**, 9, 2839–2849.
184. B.V.S.K. Rao, A. Gangadhar, R. Subbarao, G. Lakshminarayana. A Facile Synthesis of *rac*-1-O-alkylglycerols. *Organic Preparations and Procedures International* **1991**, 23 (1), 119–122.
185. M. Reboul. Des Ethers du Glycide et de leurs Relations avec les Ethers Glycériques. *Ann. Chim. Phys.* **1860**, 60, 5–71.
186. G.G. Davies, I.M. Heilbron, W.M. Owens. The unsaponifiable matter from the oils of elasmobranch fish. Part VII. The synthesis of α-glyceryl ethers and its bearing on the structure of batyl, selachyl, and chimyl alcohols. *J. Chem. Soc.* **1930**, 0 (0), 2542–2546.
187. T.S. Wheeler, F.G. Willson. α-Glyceryl Phenyl Ether: 1,2-Propanediol, 3-phenoxy-. *Organic Syntheses*; **1926**, 6, 48.
188. H.-L. Liu, B.H. Hoff, T.C. Berg, T. Anthonsen. Synthesis of the antistroke drug Lubeluzole and its enantiomer. Lipase-catalyzed resolution of chiral building block. *Chirality* **2001**, 13, 135–139.
189. S. Berkowitz. Preparation of alkyl glyceryl ether alcohols. EP 0024806, **1981**.
190. K. Kitaori, Y. Furukawa, H. Yoshimoto. CsF in Organic Synthesis. Regioselective Nucleophilic Reactions of Phenols with Oxiranes Leading to Enantiopure β-Blockers. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14381–14390.

191. T. Yamamoto, Y. Seki, T. Iri. The Manufacturing Method of Glyceryl Ether. JP 2011153112, **2011**.
192. R.A. Johnson, C.E. Burgos, E.G. Nidy. An Asymmetric Synthesis of (R) and (S)-1-Alkoxy-2,3-Propanediols Including Precursors to Platelet Activating Factor. *Chem. Phys. Lipids* **1989**, 50, 119–126.
193. S. Berkowitz. Alkyl Glyceryl Ether Sulfate Salts and Process for their Preparation. US Pat 4217296, **1980**.
194. R. Cucciniello, M. Ricciardi, R. Vitiello, et al. Synthesis of Monoalkyl Glyceryl Ethers by Ring Opening of Glycidol with Alcohols in the Presence of Lewis Acids. *ChemSusChem* **2016**, 9 (23), 3272–3275.
195. M. Ricciardi, F. Passarini, C. Capacchione, A. Proto, J. Barrault, R. Cucciniello, D. Cespi. First Attempt of Glycidol-to-Monoalkyl Glyceryl Ethers Conversion by Acid Heterogeneous Catalysis: Synthesis and Simplified Sustainability Assessment. *ChemSusChem* **2018**, 11 (11), 1829–1837.
196. Y.-X. Zhou, Y.-Z. Chen, Y. Hu, et al. MIL-101-SO<sub>3</sub>H: A Highly Efficient Brønsted Acid Catalyst for Heterogeneous Alcoholysis of Epoxides under Ambient Conditions. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 14976–980.
197. G.W. Gokel, D.M. Dishong, C.J. Diamond. Lariat ethers. Synthesis and cation binding of macrocyclic polyethers possessing axially disposed secondary donor groups. *J. C. S. Chem. Commun.* **1980**, 22, 1053.
198. H. Obase, H. Tatsuno, K. Goto, K. Shigenobu, Y. Kasuya, Y. Yamada, K. Fujii, S. Yada. Synthesis and adrenergic beta-blocking activity of some propanolamine derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26 (5), 1443–1452.
199. S.J. Jungk, J.A. Moore, R.D. Gandour. Efficient synthesis of C-pivot lariat ethers. 2-(Alkoxymethyl)-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecanes. *J. Org. Chem.* **1983**, 48 (7), 1116–1120.
200. O. Stephenson. The condensation of epichlorohydrin with monohydric phenols and with catechol. *J. Chem. Soc.* **1954**, 1571–1578.
201. G. Mouzin, H. Cousse, J.-P. Rieu, A. Duflos. A Convenient One-Step Synthesis of Glycidyl Ethers. *Synthesis* **1983**, 0, 117–119.
202. H.-C. Kang, B.M. Lee, J. Yoon, M. Yoon. Improvement of the phase-transfer catalysis method for synthesis of glycidyl ether. *J. American Oil Chem. Soc.* **2001**, 78 (4), 423–429.
203. B.K. Pchelka, A. Loupy, A. Petit. Improvement and simplification of synthesis of 3-aryloxy-1,2-epoxypropanes using solvent-free conditions and microwave irradiations. Relation with medium effects and reaction mechanism. *Tetrahedron* **2006**, 62 (47), 10968–10979.
204. K. Urata, S. Yano, A. Kawamata, N. Takaiishi, Y. Inamoto. A Convenient Synthesis of Long-Chain 1-O-Alkyl Glyceryl Ethers. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1988**, 65, 1299–1302.
205. B.D. Condon. Glycerylbisether sulfates. Improved synthesis. *J. American Oil Chem. Soc.* **1994**, 71, 739–741.
206. A. Nemes, L. Tölgyesi, A. Bodor, J. Rábai, D. Szabó. Greener fluororous chemistry: Convenient preparation of new types of ‘CF<sub>3</sub>-rich’ secondary alkyl mesylates and their use for the synthesis of azides, amines, imidazoles and imidazolium salts. *Journal of Fluorine Chemistry* **2010**, 131 (12), 1368–1376.
207. J.I. García, H. García-Marín, J.A. Mayoral, P. Pérez. Green solvents from glycerol. Synthesis and physico-chemical properties of alkyl glycerol ethers. *Green Chem.* **2010**, 12 (3), 426–434.
208. O. Grummitt, R.F. Hall. 2,3-Dihydroxypropyl n-Dodecyl Ether. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1229–1230.
209. R.-X. Zhou, Y.-J. Wang, X.-M. Zheng. A new solid acid catalyst grafting BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O on mesoporous molecular sieve MCM-41. *Catal Lett* **2005**, 100 (3–4), 201–203.
210. P.A. Van Elburg, O.A. Ormskerk, K.P. de Kloe, P.J. Boogaard, Synthesis of [14C]-Labelled Glycidyl and Glycerol Ethers of Aliphatic and Aromatic Alcohols. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, 43, 147–167.
211. A.-M. Al-Lal, J.-E. García-González, A. Llamas, A. Monjas, L. Canoira. A new route to synthesize tert-butyl ethers of bioglycerol. *Fuel* **2012**, 93, 632–637.
212. P.E. Sonnet, E.G. Piotrowski, R.T. Boswell. Chromatographic methods for determining the configuration of 1,2- and 1,3-(unsymmetrically substituted) dialkylglycerol ethers. *Journal of Chromatography A* **1988**, 436, 205–217.
213. J. Wilbur, W.F. Bergfeld, D.V. Belsito, R.A. Hill, C.D. Klaasen, D. Liebler, et al. Safety Assessment of Alkyl Glyceryl Ethers as Used in Cosmetics. *International Journal of Toxicology* **2013**, 32 (S3), 5–21.
214. N.G. Khalig. Investigation of the catalytic activity of poly(4-vinylpyridine) supported iodine as a new, efficient and recoverable catalyst for regioselective ring opening of epoxides. *RSC Adv.* **2012**, 2 (8), 3321.
215. S.A. Taghavi, M. Moghadam, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, et al. Investigation of the catalytic activity of an electron-deficient vanadium(IV) tetraphenylporphyrin: A new, highly efficient and reusable catalyst for ring-opening of epoxides. *Polyhedron* **2011**, 30 (13), 2244–2252.
216. M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, R. Shaibani. Rapid and efficient ring opening of epoxides catalyzed by a new electron deficient tin(IV) porphyrin. *Tetrahedron* **2004**, 60 (29), 6105–6111.
217. W. Beilfuss, M. Balthasar, R. Gradtko, K. Weber, H.-G. Steffen. Process for the Preparation of 1-Alkyl Glycerol Ethers. US Pat 20110009676, **2011**.

218. T. Shirasawa, K. Oka, M. Morishita, T. Okutsu. Preparation of Glyceryl Ethers from Glycidyl Ethers Without Purification. JP 2003267902, **2003**.
219. T.K.C.R.L. Miyajima, M.K.C.R.L. Uno. Process for producing glyceryl ether. EP 1066234A1, **2001**.
220. S.D. Wyrick, C. Piantadosi. Effects of molecular modification on hypocholesteremic activity of 1,3-bis(substituted phenoxy)-2-propanones and related derivatives. *J. Med. Chem.* **1978**, 21 (4), 386–390.
221. N. Iranpoor, P. Salehi. Highly Efficient, Regio- and Stereoselective Alcoholysis of Epoxides Catalyzed with Iron(III) Chloride. *Synthesis* **1994**, 0, 1152–1154.
222. M. Moghadam, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, et al. Zirconyl triflate, [ZrO(OTf)<sub>2</sub>], as a new and highly efficient catalyst for ring-opening of epoxides. *JICS* **2009**, 6 (4), 789–799.
223. M. Melikoglu, V. Singh, S.-Y. Leu, C. Webb, C.S.K. Lin. Biochemical production of bioalcohols. *Handbook of Biofuels Production*; Elsevier, **2016**.
224. T. Ishikawa. Superbases for organic synthesis: guanidines, amidines and phosphazenes and related organocatalysts; Wiley, Chichester, West Sussex, U.K, **2009**.
225. J.M. Fraile, N. García, J.A. Mayoral, E. Pires, L. Roldán. The influence of alkaline metals on the strong basicity of Mg–Al mixed oxides: The case of transesterification reactions. *Applied Catalysis A: General* **2009**, 364 (1–2), 87–94.
226. R.E. Parker, N.S. Isaacs. Mechanisms Of Epoxide Reactions. *Chem. Rev.* **1959**, 59 (4), 737–799.
227. J.M. Fraile, E. García-Bordejé, E. Pires, L. Roldán. New insights into the strength and accessibility of acid sites of sulfonated hydrothermal carbon. *Carbon* **2014**, 77, 1157–1167.
228. I. Thapa, B. Mullen, A. Saleem, C. Leibig, R.T. Baker, J.B. Giorgi. Efficient green catalysis for the conversion of fructose to levulinic acid. *Applied Catalysis A: General* **2017**, 539, 70–79.
229. C. Cativiela, J.M. Fraile, J.I. García, et al. Silica and alumina modified by Lewis acids as catalysts in Diels-Alder reactions of carbonyl-containing dienophiles. *Tetrahedron* **1993**, 49 (19), 4073–4084.
230. J.M. Fraile, J.I. García, J.A. Mayoral, E. Pires. Structure and relative Lewis acidity of the catalytic sites of an aluminium-modified silica gel A theoretical study. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1997**, 119 (1–3), 95–103.
231. C. Cativiela, J.I. García, M. García-Matres, J.A. Mayoral, F. Figueras, J.M. Fraile, et al. Clay-catalyzed Friedel-Crafts alkylation of anisole with dienes. *Applied Catalysis A: General* **1995**, 123 (2), 273–287.
232. A.P. Dicks, A. Hent. Atom Economy and Reaction Mass Efficiency. *Green Chemistry Metrics*; Springer International Publishing, Cham, **2015**.
233. C. Jiménez-González, D.J.C. Constable, C.S. Ponder. Evaluating the “Greenness” of chemical processes and products in the pharmaceutical industry—a green metrics primer. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (4), 1485–1498.
234. M. Tobiszewski, M. Marć, A. Gałuszka, J. Namieśnik. Green Chemistry Metrics with Special Reference to Green Analytical Chemistry. *Molecules* **2015**, 20 (6), 10928–10946.
235. D. Waggoner, P. Hatcher. Thermally assisted methylation of glycerol by tetramethylammonium hydroxide thermochemolysis. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis* **2016**, 122, 289–293.
236. P. Che, F. Lu, X. Si, J. Xu. Catalytic etherification of hydroxyl compounds to methyl ethers with 1,2-dimethoxyethane. *RSC Adv.* **2015**, 5 (31), 24139–24143.
237. M.-C. Duclos, A. Herbinski, A.-S. Mora, E. Métay, M. Lemaire. Methylation of Polyols with Trimethylphosphate in the Presence of a Lewis or Brønsted Acid Catalyst. *ChemSusChem* **2018**, 11 (3), 547–551.
238. O.S. Hammond, D.T. Bowron, K.J. Edler. Liquid structure of the choline chloride-urea deep eutectic solvent (reline) from neutron diffraction and atomistic modelling. *Green Chem.* **2016**, 18 (9), 2736–2744.
239. A.P. Abbott, D. Boothby, G. Capper, D.L. Davies, R.K. Rasheed. Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (29), 9142–9147.
240. F.S. Mjalli, J. Naser, B. Jibril, V. Alizadeh, Z. Gano. Tetrabutylammonium Chloride Based Ionic Liquid Analogues and Their Physical Properties. *J. Chem. Eng. Data* **2014**, 59 (7), 2242–2251.
241. A.P. Abbott, J.C. Barron, K.S. Ryder, D. Wilson. Eutectic-Based Ionic Liquids with Metal-Containing Anions and Cations. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13 (22), 6495–6501.
242. C. D’Agostino, R.C. Harris, A.P. Abbott, L.F. Gladden, M.D. Mantle. Molecular motion and ion diffusion in choline chloride based deep eutectic solvents studied by <sup>1</sup>H pulsed field gradient NMR spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13 (48), 21383–21391.
243. C.-X. Zeng, S.-J. Qi, R.-P. Xin, B. Yang, Y.-H. Wang. Synergistic behavior of betaine–urea mixture: Formation of deep eutectic solvent. *Journal of Molecular Liquids* **2016**, 219, 74–78.

244. M.K. AlOmar, M. Hayyan, M.A. Alsaadi, S. Akib, A. Hayyan, M.A Hashim. Glycerol-based deep eutectic solvents: Physical properties. *Journal of Molecular Liquids* **2016**, 215, 98–103.
245. Q. Zhang, K.D.O. Vigier, S. Royer, F. Jérôme. Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem. Soc. Revs.* **2012**, 41 (21), 7108–7146.
246. L. Fernandez, L.P. Silva, M.A.R. Martins, O. Ferreira, J. Ortega, S.P. Pinho, J.A.P. Coutinho. Indirect assessment of the fusion properties of choline chloride from solid-liquid equilibria data. *Fluid Phase Equilibria* **2017**, 448, 9–14.
247. W. Guo, Y. Hou, S. Ren, S. Tian, W. Wu. Formation of Deep Eutectic Solvents by Phenols and Choline Chloride and Their Physical Properties. *J. Chem. Eng. Data* **2013**, 58 (4), 866–872.
248. D.J.G.P. van Osch, L.F. Zubeir, A. van den Bruinhorst, M.A.A. Rocha, M.C. Kroon. Hydrophobic deep eutectic solvents as water-immiscible extractants. *Green Chem.* **2015**, 17 (9), 4518–4521.
249. R.B. Leron, M.-H. Li. Solubility of carbon dioxide in a eutectic mixture of choline chloride and glycerol at moderate pressures. *The Journal of Chemical Thermodynamics* **2013**, 57, 131–136.
250. A. Yadav, S. Trivedi, R. Rai, S. Pandey. Densities and dynamic viscosities of (choline chloride+glycerol) deep eutectic solvent and its aqueous mixtures in the temperature range (283.15–363.15)K. *Fluid Phase Equilibria* **2014**, 367, 135–142.
251. G. Imperato, E. Eibler, J. Niedermaier, B. König. Low-melting sugar–urea–salt mixtures as solvents for Diels–Alder reactions. *Chem. Commun.* **2005**, No. 9, 1170–1172.
252. D. Rengstl, V. Fischer, W. Kunz. Low-melting mixtures based on choline ionic liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16 (41), 22815–22822.
253. T. Křížek, M. Bursová, R. Horsley, M. Kuchař, P. Tůma, R. Čabala, T. Hložek. Menthol-based hydrophobic deep eutectic solvents: Towards greener and efficient extraction of phytocannabinoids. *Journal of Cleaner Production* **2018**, 193, 391–396.
254. M.A.R. Martins, E.A. Crespo, P.V.A. Pontes, et al. Tunable Hydrophobic Eutectic Solvents Based on Terpenes and Monocarboxylic Acids. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, 6 (7), 8836–8846.
255. J. Cao, M. Yang, F. Cao, J. Wang, E. Su. Well-Designed Hydrophobic Deep Eutectic Solvents As Green and Efficient Media for the Extraction of Artemisinin from *Artemisia annua* Leaves. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, 5 (4), 3270–3278.
256. L.F. Zubeir, D.J.G.P. van Osch, M.A.A. Rocha, F. Banat, M.C. Kroon. Carbon Dioxide Solubilities in Decanoic Acid-Based Hydrophobic Deep Eutectic Solvents. *J. Chem. Eng. Data* **2018**, 63 (4), 913–919.
257. B.D. Ribeiro, C. Florindo, L.C. Iff, M.A.Z. Coelho, I.M. Marrucho. Menthol-based Eutectic Mixtures: Hydrophobic Low Viscosity Solvents. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, 3 (10), 2469–2477.
258. C.H.J.T. Dietz, M.C. Kroon, M. Di Stefano, M. van Sint Annaland, F. Gallucci. Selective separation of furfural and hydroxymethylfurfural from an aqueous solution using a supported hydrophobic deep eutectic solvent liquid membrane. *Faraday Discuss.* **2018**, 206, 77–92.
259. C. Florindo, L. Romero, I. Rintoul, L.C. Branco, I.M. Marrucho. From Phase Change Materials to Green Solvents: Hydrophobic Low Viscous Fatty Acid–Based Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, 6 (3), 3888–3895.
260. B. Tang, W. Bi, M. Tian, K.H. Row. Application of ionic liquid for extraction and separation of bioactive compounds from plants. *Journal of Chromatography B* **2012**, 904, 1–21.
261. B. Wowk. Thermodynamic aspects of vitrification. *Cryobiology* **2010**, 60 (1), 11–22.
262. C. Reichardt. Empirical Parameters of Solvent Polarity as Linear Free-Energy Relationships. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18 (2), 98–110.
263. C. Reichardt, T. Welton. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, **2011**.
264. R.D. Cramer. BC(DEF) parameters. 1. The intrinsic dimensionality of intermolecular interactions in the liquid state. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102 (6), 1837–1849.
265. R. Carlson, J.E. Carlson. *Design and Optimization in Organic Synthesis: Second Edition*; Elsevier, **2005**.
266. M. Chastrette, M. Rajzmann, M. Chanon, K.F. Purcell. Approach to a general classification of solvents using a multivariate statistical treatment of quantitative solvent parameters. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (1), 1–11.
267. S.N. Khadzhibekov, S.R. Tulyaganov, A. Sultankulov, Ch.Sh. Kadyrov. Some Aspects of Synthesis of 1,3-Dialkoxy-2-Propanols. *Doklady Akademii Nauk Uz SSR* **1985**, N° 3, 40–41.
268. M.G. Vladimirova. Properties of 1,3-dialkoxy-2-propanols. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1947**, 17, 51–54.
269. R.J. Lewis. *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*; National Institute for Occupational Safety and Health, **1979**.
270. E. Perales, C.B. García, L. Lomba, J.I. García, E. Pires, M.C. Sancho, E. Navarro, B. Giner. Comparative ecotoxicity study of glycerol-biobased solvents. *Environ. Chem.* **2017**, 14 (6), 370–377.

271. J.I. García, E. Pires, L. Aldea, L. Lomba, E. Perales, B. Giner. Ecotoxicity studies of glycerol ethers in *Vibrio fischeri*: checking the environmental impact of glycerol-derived solvents. *Green Chem.* **2015**, 17 (8), 4326–4333.
272. E. Perales, J.I. García, E. Pires, L. Aldea, L. Lomba, B. Giner. Ecotoxicity and QSAR studies of glycerol ethers in *Daphnia magna*. *Chemosphere* **2017**, 183, 277–285.
273. Y. Marcus. The properties of solvents; Wiley, **1998**.
274. M.J. Pratas, S. Freitas, M.B. Oliveira, S.C. Monteiro, A.S. Lima, J.A.P. Coutinho. Densities and Viscosities of Fatty Acid Methyl and Ethyl Esters. *J. Chem. Eng. Data* **2010**, 55 (9), 3983–3990.
275. D. Mackay, W.Y. Shiu, K.-C. Ma, S.C. Lee. Handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals, CRC/Taylor & Francis, Boca Raton, USA, **2006**.
276. P. Morgado, C.M.C. Laginhas, J.B. Lewis, C. McCabe, L.F.G. Martins, E.J.M. Filipe. Viscosity of Liquid Perfluoroalkanes and Perfluoroalkylalkane Surfactants. *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115 (29), 9130–9139.
277. W. Ochędzan-Siodłak, K. Dziubek, D. Siodłak. Densities and viscosities of imidazolium and pyridinium chloroaluminate ionic liquids. *Journal of Molecular Liquids* **2013**, 177, 85–93.
278. Y. Arosa, C.D. Rodríguez Fernández, E. López Lago, A. Amigo, L.M. Varela, et al. Refractive index measurement of imidazolium based ionic liquids in the Vis-NIR. *Optical Materials* **2017**, 73, 647–657.
279. D. Rengstl, V. Fischer, W. Kunz. Low-melting mixtures based on choline ionic liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16 (41), 22815–22822.
280. R. Craveiro, I. Aroso, V. Flammia, T. Carvalho, M.T. Viciosa, M. Dionísio, S. Barreiros, R.L. Reis, A.R.C. Duarte, A. Paiva. Properties and thermal behavior of natural deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids* **2016**, 215, 534–540.
281. M. Reinhard, A. Drefahl. Handbook for estimating physicochemical properties of organic compounds; Wiley, New York, **1999**.
282. F.S. Mjalli, O.U. Ahmed. Ethaline and Glyceline binary eutectic mixtures: characteristics and intermolecular interactions: Ethaline-Glyceline. *Asia-Pac. J. Chem. Eng.* **2017**, 12 (2), 313–320.
283. B. Fazelabdolabadi, A. Bahramian. Molecular Simulation Prediction of Sound Velocity for a Binary Mixture near Miscible Conditions. *Ind. & Eng. Chem. Res.* **2010**, 49, 3469–3473.
284. M. Dzida, E. Zorębski, M. Zorębski, M. Żarska, M. Geppert-Rybczyńska, M. Chorzewski, J. Jacquemin, I. Cibulka. Speed of Sound and Ultrasound Absorption in Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (5), 3883–3929.
285. O.G. Sas, R. Fidalgo, I. Domínguez, E.A. Macedo, B. González. Physical Properties of the Pure Deep Eutectic Solvent, [ChCl]:[Lev] (1:2) DES, and Its Binary Mixtures with Alcohols. *J. Chem. Eng. Data* **2016**, 61 (12), 4191–4202.
286. J. Naser, F.S. Mjalli, Z.S. Gano. Molar Heat Capacity of Selected Type III Deep Eutectic Solvents. *J. Chem. Eng. Data* **2016**, 61 (4), 1608–1615.
287. Z. Gu, J.F. Brennecke. Volume Expansivities and Isothermal Compressibilities of Imidazolium and Pyridinium-Based Ionic Liquids. *J. Chem. Eng. Data* **2002**, 47 (2), 339–345.
288. G. García, S. Aparicio, R. Ullah, M. Atilhan. Deep Eutectic Solvents: Physicochemical Properties and Gas Separation Applications. *Energy Fuels* **2015**, 29 (4), 2616–2644.
289. L. Onsager. Electric Moments of Molecules in Liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1486–1493.
290. P.G. Jessop, D.A. Jessop, D. Fu, L. Phan. Solvatochromic parameters for solvents of interest in green chemistry. *Green Chem.* **2012**, 14 (5), 1245–1259.
291. A. Pandey, R. Rai, M. Pal, S. Pandey. How polar are choline chloride-based deep eutectic solvents? *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16, 1559–1568.
292. J.P. Cerón-Carrasco, D. Jacquemin, C. Laurence, et al. Solvent polarity scales: determination of new  $E_T$  (30) values for 84 organic solvents: Solvent polarity scales. *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, 27 (6), 512–518.
293. A. Pandey, S. Pandey. Solvatochromic Probe Behavior within Choline Chloride-Based Deep Eutectic Solvents: Effect of Temperature and Water. *J. Phys. Chem. B* **2014**, 118 (50), 14652–14661.
294. C. Florindo, A.J.S. McIntosh, T. Welton, L.C. Branco, I.M. Marrucho. A closer look into deep eutectic solvents: exploring intermolecular interactions using solvatochromic probes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, 20 (1), 206–213.
295. A.R.R. Teles, E.V. Capela, R.S. Carmo, J.A.P. Coutinho, et al. Solvatochromic parameters of deep eutectic solvents formed by ammonium-based salts and carboxylic acids. *Fluid Phase Equilibria* **2017**, 448, 15–21.
296. E.M. Kosower. The Effect of Solvent on Spectra. I. A New Empirical Measure of Solvent Polarity: Z-Values. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80 (13), 3253–3260.

297. H. Schneider, Y. Migron, Y. Marcus. Hydrogen-bond donation properties of aqueous solvent mixtures from C-13 NMR data of dialkylbenzamides. *Zeitschrift Fur Physikalische Chemie-International Journal of Research in Physical Chemistry & Chemical Physics* **1992**, 175, 145–164.
298. C.W. Fong, H.G. Grant. Solvent Effects on the Carbon-13 NMR Chemical Shifts and Rotational Barriers of N,N-Dimethylbenzamide - Solvent Enhanced  $\pi$  Polarization. *Zeitschrift für Naturforschung B* **1981**, 36 (5), 585–595.
299. A.P. Abbott. Application of Hole Theory to the Viscosity of Ionic and Molecular Liquids. *ChemPhysChem* **2004**, 5 (8), 1242–1246.
300. R. Fürth. On the theory of the liquid state: I. The statistical treatment of the thermodynamics of liquids by the theory of holes. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **1941**, 37 (3), 252–275.
301. D. Troter, Z. Todorovic, D. Đokić-Stojanović, B. Đorđević, V. Todorovic, S. Konstantinović, V. Veljović. The physicochemical and thermodynamic properties of the choline chloride-based deep eutectic solvents. *Journal of the Serbian Chemical Society* **2017**, 82, 1039–1052.
302. S. Govindarajan, V. Kannappan, M.D. Naresh, M. Muthukrishnan, et al. A Novel Method to Distinguish Positional Isomers of Propyl Alcohol By Ultrasonic Studies. *J. Pure Appl. Ultrason.* **2011**, 33, 33–38.
303. A.P. Abbott, G. Capper, S. Gray. Design of Improved Deep Eutectic Solvents Using Hole Theory. *ChemPhysChem* **2006**, 7 (4), 803–806.
304. A.P. Abbott, R.C. Harris, K.S. Ryder. Application of Hole Theory to Define Ionic Liquids by their Transport Properties<sup>†</sup>. *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111 (18), 4910–4913.
305. K. Padászyński, U. Domańska. Viscosity of Ionic Liquids: An Extensive Database and a New Group Contribution Model Based on a Feed-Forward Artificial Neural Network. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, 54 (5), 1311–1324.
306. R. Alcalde, G. García, M. Atilhan, S. Aparicio. Systematic Study on the Viscosity of Ionic Liquids: Measurement and Prediction. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, 54 (43), 10918–10924.
307. C.A. Nkuku, R.J. LeSuer. Electrochemistry in Deep Eutectic Solvents. *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111 (46), 13271–13277.
308. I. Osada, H. De Vries, B. Scrosati, S. Passerini. Ionic-Liquid-Based Polymer Electrolytes for Battery Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (2), 500–513.
309. S. Queste, Y. Michina, A. Dewilde, J.-M. Aubry, et al. Thermophysical and bionotox properties of solvo-surfactants based on ethylene oxide, propylene oxide and glycerol. *Green Chem.* **2007**, 9 (5), 491–499.
310. A. Benazzouz, L. Moity, C. Pierlot, M. Sergent, V. Molinier, J.-M. Aubry. Selection of a Greener Set of Solvents Evenly Spread in the Hansen Space by Space-Filling Design. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, 52 (47), 16585–16597.
311. S. Ravula, N.E. Larm, M.A. Mottaleb, M.P. Heitz, G.A. Baker. Vapor Pressure Mapping of Ionic Liquids and Low-Volatility Fluids Using Graded Isothermal Thermogravimetric Analysis. *Chem. Eng.* **2019**, 3, 42–54.
312. L.P.N. Rebelo, J.N. Canongia Lopes, J.M.S.S. Esperança, E. Filipe. On the Critical Temperature, Normal Boiling Point, and Vapor Pressure of Ionic Liquids. *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109 (13), 6040–6043.
313. S.A. Wildman, G.M. Crippen. Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, 39 (5), 868–873.
314. C.-W. Cho, U. Preiss, C. Jungnickel, S. Stolte, J. Arning, J. Ranke, A. Klamt, et al. Ionic Liquids: Predictions of Physicochemical Properties with Experimental and/or DFT-Calculated LFER Parameters To Understand Molecular Interactions in Solution. *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115 (19), 6040–6050.
315. L. Moity, V. Molinier, A. Benazzouz, B. Joossen, V. Gerbaud, J.-M. Aubry. A “top-down” in silico approach for designing ad hoc bio-based solvents: application to glycerol-derived solvents of nitrocellulose. *Green Chem.* **2016**, 18 (11), 3239–3249.
316. R. Todeschini, M. Vighi, A. Finizio, P. Gramatica. 30-Modelling and Prediction by WHIM Descriptors. Part 8. Toxicity and Physico-chemical Properties of Environmental Priority Chemicals by 2D-TI and 3D-WHIM Descriptors. *SAR and QSAR in Environmental Research* **1997**, 7 (1–4), 173–193.
317. H. García-Marín, J.C. van der Toorn, J.A. Mayoral, J.I. García, I.W.C.E. Arends. Glycerol-based solvents as green reaction media in epoxidations with hydrogen peroxide catalysed by bis[3,5-bis(trifluoromethyl)-diphenyl] diselenide. *Green Chem.* **2009**, 11 (10), 1605–1609.
318. H.-J. Liaw, C.-C. Chen, Y.-C. Chen, J.R. Chen, S.-K. Huang, S.-N. Liu. Relationship between flash point of ionic liquids and their thermal decomposition. *Green Chem.* **2012**, 14 (7), 2001–2008.
319. V. Fischer, W. Kunz. Properties of sugar-based low-melting mixtures. *Mol. Phys.* **2014**, 112, 1241–1245.
320. S. Robertson. Glycerol: SIDS Initial Assessment Report. UK Environment Agency, Wallingford, **2002**.
321. J. Wagner, H. Grill. Choleric medicine. US Pat 3888994, **1975**.

322. F.M. Berger. The relationship between chemical structure and central depressant action of  $\alpha$  substituted ethers of glycerol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1948**, 93, 470–481.
323. D.R.M. Passino, S.B. Smith. Acute bioassays and hazard evaluation of representative contaminants detected in great lakes fish. *Environ. Toxicol. Chem.* **1987**, 6, 901–907.
324. S. Tang, H. Zhao. Glymes as versatile solvents for chemical reactions and processes: from the laboratory to industry. *RSC Adv.* **2014**, 4 (22), 11251–11287.
325. S.P.M. Ventura, F.A. e Silva, A.M.M. Gonçalves, et al. Ecotoxicity analysis of cholinium-based ionic liquids to *Vibrio fischeri* marine bacteria. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2014**, 102, 48–54.
326. M. Hayyan, C.Y. Looi, A. Hayyan, W.F. Wong, M.A. Hashim. In Vitro and In Vivo Toxicity Profiling of Ammonium-Based Deep Eutectic Solvents. *PLoS ONE* **2015**, 10 (2), 1–18.
327. K. Radošević, M. Cvjetko Bubalo, V. Gaurina Srček, et al. Evaluation of toxicity and biodegradability of choline chloride based deep eutectic solvents. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2015**, 112, 46–53.
328. Q. Wen, J.-X. Chen, Y.-L. Tang, J. Wang, Z. Yang. Assessing the toxicity and biodegradability of deep eutectic solvents. *Chemosphere* **2015**, 132, 63–69.
329. P. de Morais, F. Gonçalves, J.A.P. Coutinho, S.P.M. Ventura. Ecotoxicity of Cholinium-Based Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, 3 (12), 3398–3404.
330. D.S. Bradin. Biodiesel Fuel. US Pat 5578090, **1996**.
331. H. García-Marín, J.C. van der Toorn, J.A. Mayoral, J.I. García, I.W.C.E. Arends. Epoxidation of cyclooctene and cyclohexene with hydrogen peroxide catalyzed by bis[3,5-bis(trifluoromethyl)-diphenyl] diselenide: Recyclable catalyst-containing phases through the use of glycerol-derived solvents. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2011**, 334 (1–2), 83–88.
332. M. De Torres, I.W.C.E. Arends, J.A. Mayoral, E. Pires, G. Jiménez-Osés. A highly efficient, green and recoverable catalytic system for the epoxidation of fatty esters and biodiesel with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Applied Catalysis A: General* **2012**, 425–426, 91–96.
333. L. Aldea, J.I. García, J.A. Mayoral. Multiphase enantioselective Kharasch–Sosnovsky allylic oxidation based on neoteric solvents and copper complexes of ditopic ligands. *Dalton Trans.* **2012**, 41 (27), 8285–8289.
334. L. Aldea, J.M. Fraile, H. García-Marín, et al. Study of the recycling possibilities for azabis(oxazoline)–cobalt complexes as catalysts for enantioselective conjugate reduction. *Green Chem.* **2010**, 12, 435–440.
335. K. Weber, K. Stoffels. Ethylhexylglycerin – Highly Pure Quality by Patented Stabilisation. *SOFW-Journal*, **2015**, 141, 47–51.
336. K. Shinoda, T. Yamanaka, K. Kinoshita. Surface Chemical Properties in Aqueous Solutions of Non-ionic Surfactants Octyl Glycol Ether,  $\alpha$ -Octyl Glyceryl Ether and Octyl Glucoside. *J. Phys. Chem.* **1959**, 63 (5), 648–650.
337. K. Shinoda, M. Fukuda, A. Carlsson. Characteristic solution properties of mono-, di-, and triglyceryl alkyl ethers: lipophobicity of hydrophilic groups. *Langmuir* **1990**, 6 (2), 334–337.
338. J.Y. Kim, S.K. Son, S.Y. Chang, J.J. Choi, H.S. Kim. Amphiphilic Solvent for Cleaning and Dry-Cleaning, and Composition Containing the Same Solvent. KR 20130021731A, **2013**.
339. S.R. Male, L. Panjala, A. Kolte, S.L. Pawar. Aqueous Injectable Preparations of Diclofenac and Its Pharmaceutically Acceptable Salts. WO 142313, **2018**.
340. I. Takagishi, A. Ogawa, M. Iwata.  $\alpha$ -Monooleyl Glyceryl Ether- Based Water-Based Ink Compositions. JP 09208872, **1997**.
341. J. Stark. Recent advances in the field of cement hydration and microstructure analysis. *Cement and Concrete Research* **2011**, 41 (7), 666–678.
342. F. Marinho, B. Yang. Glyceryl ethers as potential ingredients in heat transfer fluids. US Pat 266519A1, **2009**.
343. B. Parant, E. Roussel, Y. Raoul. Use of glycerol ethers as activators of the biological effects of a herbicide, fungicide or insecticide substance. US Pat 20120214671A1, **2012**.
344. J. Barrault, F. Jérôme. Design of new solid catalysts for the selective conversion of glycerol. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2008**, 110 (9), 825–830.
345. D. Ono, S. Yamamura, M. Nakamura, T. Takeda. Synthesis and properties of bis(sodium sulfonated ester) types of cleavable surfactants derived from 1-O-alkylglycerols. *J. Surfact. Deterg.* **1998**, 1, 201–206.
346. F. Loosli, D.A. Doval, D. Grassi, P.L. Zaffalon, F. Favarger, A. Zumbuehl. Clickosomes—using triazole-linked phospholipid connectors to fuse vesicles. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (10), 1604–1606.
347. P.-L. Zaffalon, A. Zumbuehl. BODP - A Versatile Reagent for Phospholipid Synthesis. *Synthesis* **2011**, 2011 (5), 778–782.
348. L. Yan, Z. Cui, B. Song, X. Pei, J. Jiang. New Series of Double-Chain Single-Head Nonionic Surfactants: 1,3-Dialkyl Glyceryl Ether Ethoxylates for Surfactant–Polymer Flooding. *Energy Fuels* **2017**, 31 (4), 3821–3829.

349. B. Wowk, M. Darwin, S.B. Harris, S.R. Russell, C.M. Rasch. Effects of Solute Methoxylation on Glass-Forming Ability and Stability of Vitrification Solutions. *Cryobiology* **1999**, 39 (3), 215–227.
350. A. Suzuki, T. Yamaguchi, K. Kawasaki, T. Hase, I. Tokimitsu.  $\alpha$ -Monoisostearyl glyceryl ether enhances percutaneous penetration of indometacin in-vivo. *J. Pharm. & Pharmacol.* **2002**, 54 (12), 1601–1607.
351. É. Molnár, E. Barbu, C.-F. Lien, D.C. Górecki, J. Tsibouklis. Toward Drug Delivery into the Brain: Synthesis, Characterization, and Preliminary In Vitro Assessment of Alkylglyceryl-Functionalized Chitosan Nanoparticles. *Biomacromolecules* **2010**, 11 (11), 2880–2889.
352. S. Shen, H. Shi, H. Sun. Kinetics and Mechanism of Oxidation of the Drug Mephesisin by Bis(hydrogenperiodato)-argentate(III) Complex Anion. *Int. J. Chem. Kin.* **2007**, 39, 440–446.
353. Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K.B. Sharpless. Asymmetric Dihydroxylation of Aryl Allyl Ethers. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34 (14), 2267–2270.
354. A.A. Bredikhin, Z.A. Bredikhina, D.V. Zakharychev, A.V. Pashagin. Chiral drugs related to guaifenesin: synthesis and phase properties of methocarbamol and mephenoalone. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18 (10), 1239–1244.
355. H.F. Marlow. Xamoterol, a  $\beta$ 1-adrenoceptor partial agonist. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1989**, 28, 23–30.
356. H. Köppe, A. Engelhardt, G. Ludwig, K. Zeile. 1-Phenoxy-2-hydroxy-3-isopropylaminopropanes and salts thereof. US Pat 3637852A, **1972**.
357. M.N. Lokhande, M.U. Chopade, D.N. Bhangare, M.D. Nikalje. Asymmetric Synthesis of Propranolol, Naftopidil and (*R*)-Monobutyrim using a Glycerol Desymmetrization Strategy. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24 (3), 406–409.
358. E. Saltvedt, P. Fauchald. Effect of single and twice daily doses of primidolol (UK-11,443) in hypertension. *Current Medical Research and Opinion* **1980**, 6 (8), 528–533.
359. A.F. Crowther, D.J. Gilman, B.J. McLoughlin, L.H. Smith, R.W. Turren, J.M. Wood.  $\beta$ -Adrenergic Blocking Agents. V. 1-Amino-3-(substituted phenoxy)-2-propanols. *J. Med. Chem.* **1969**, 12 (4), 638–642.
360. E.F. Lopes, L.C. Gonçalves, J.C.G. Vinuesa, R.G. Jacob, G. Perín, C. Santi, E.J. Lenardão. DES as a green solvent to prepare 1,2-bis-organylseleeno alkenes. Scope and limitations. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (49), 6890–6895.
361. J.M. Pérez, D.J. Ramón. Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles and Isoxazolines in Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, 3 (9), 2343–2349.
362. S. Hu, Z. Zhang, Y. Zhou, B. Han, H. Fan, W. Li, J. Song, U. Xie. Conversion of fructose to 5-hydroxymethyl furfural using ionic liquids prepared from renewable materials. *Green Chem.* **2008**, 10 (12), 1280–1283.
363. H. Zhao, G.A. Baker. Ionic liquids and deep eutectic solvents for biodiesel synthesis: a review: Ionic liquids for biodiesel synthesis. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2013**, 88 (1), 3–12.
364. F. Jérôme, K. De Oliveira Vigier. Catalytic Conversion of Carbohydrates to Furanic Derivatives in the Presence of Choline Chloride. *Catalysts* **2017**, 7 (7), 218–229.
365. K.D.O. Vigier, G. Chatel, F. Jérôme. Contribution of Deep Eutectic Solvents for Biomass Processing: Opportunities, Challenges, and Limitations. *ChemCatChem* **2015**, 7 (8), 1250–1260.
366. S. Wang, X. Peng, L. Zhong, S. Jing, X. Cao, F. Lu, R. Sun. Choline chloride/urea as an effective plasticizer for production of cellulose films. *Carbohydrate Polymers* **2015**, 117, 133–139.
367. K. Xu, Y. Wang, H. Zhang, Q. Yang, X. Wei, P. Xu, Y. Zhou. Solid-phase extraction of DNA by using a composite prepared from multiwalled carbon nanotubes, chitosan, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and a poly(ethylene glycol)-based deep eutectic solvent. *Microchim Acta* **2017**, 184 (10), 4133–4140.
368. B. Saavedra, N. González-Gallardo, A. Meli, D.J. Ramón. A Bipyridine-Palladium Derivative as General Pre-Catalyst for Cross-Coupling Reactions in Deep Eutectic Solvents. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361 (16), 3868–3879.
369. M.J. Rodríguez-Álvarez, C. Vidal, J. Díez, J. García-Álvarez. Introducing deep eutectic solvents as biorenewable media for Au(I)-catalysed cycloisomerisation of  $\gamma$ -alkynoic acids: an unprecedented catalytic system. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (85), 12927–12929.
370. N. Azizi, M. Khajeh, M. Alipour. Rapid and Selective Oxidation of Alcohols in Deep Eutectic Solvent. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, 53 (40), 15561–15565.
371. H. Zhao, K. Shen. DNA-based asymmetric catalysis: role of ionic solvents and glymes. *RSC Adv.* **2014**, 4 (96), 54051–54059.
372. P. Domínguez de María, Z. Maugeri. Ionic liquids in biotransformations: from proof-of-concept to emerging deep-eutectic-solvents. *Current Opinion in Chemical Biology* **2011**, 15 (2), 220–225.

373. Z.-L. Huang, B.-P. Wu, Q. Wen, T.-X. Yang, Z. Yang. Deep eutectic solvents can be viable enzyme activators and stabilizers: DESs can be enzyme activators and stabilizers. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2014**, 89 (12), 1975–1981.
374. S.H. Kim, S. Park, H. Yu, J.H. Kim, H.J. Kim, Y.-H. Yang, Y.H. Kim, et al. Effect of deep eutectic solvent mixtures on lipase activity and stability. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2016**, 128, 65–72.
375. H. Zhao, G.A. Baker, S. Holmes. Protease activation in glycerol-based deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2011**, 72 (3–4), 163–167.
376. A.A. Papadopoulou, E. Efstathiadou, M. Patila, A.C. Polydera, H. Stamatis. Deep Eutectic Solvents as Media for Peroxidation Reactions Catalyzed by Heme-Dependent Biocatalysts. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, 55 (18), 5145–5151.
377. E.R. Cooper, C.D. Andrews, P.S. Wheatley, P.B. Webb, P. Wormald, et al. Ionic liquids and eutectic mixtures as solvent and template in synthesis of zeolite analogues. *Nature*, **2004**, 430, 1012–1016.
378. A.M. Abdelkader, I.A. Kinloch. Mechanochemical Exfoliation of 2D Crystals in Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4 (8), 4465–4472.
379. T. Dang-Bao, D. Pla, I. Favier, M. Gómez. Bimetallic Nanoparticles in Alternative Solvents for Catalytic Purposes. *Catalysts* **2017**, 7, 207–240.
380. B. Soares, D.J.P. Tavares, J.L. Amaral, A. Silvestre, C.S.R. Freire, J.A.P. Coutinho. Enhanced Solubility of Lignin Monomeric Model Compounds and Technical Lignins in Aqueous Solutions of Deep Eutectic Solvents. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, 5 (5), 4056–4065.
381. C.H.J.T. Dietz, M.C. Kroon, M. van Sint Annaland, F. Gallucci. Thermophysical Properties and Solubility of Different Sugar-Derived Molecules in DES. *J. Chem. Eng. Data* **2017**, 62 (11), 3633–3641.
382. H. Passos, D.J.P. Tavares, A.M. Ferreira, M.G. Freire, J.A.P. Coutinho. Are Aqueous Biphasic Systems Composed of Deep Eutectic Solvents Ternary or Quaternary Systems? *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4 (5), 2881–2886.
383. D.J.G.P. van Osch, L.F. Zubeir, A. van den Bruinhorst, M.A.A. Rocha, M.C. Kroon. Hydrophobic deep eutectic solvents as water-immiscible extractants. *Green Chem.* **2015**, 17 (9), 4518–4521.
384. D.J.G.P. van Osch, D. Parmentier, C.H.J.T. Dietz, M.C. Kroon, et al. Removal of alkali and transition metal ions from water with hydrophobic deep eutectic solvents. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (80), 11987–11990.
385. E.E. Tereshatov, M.Yu. Boltoeva, C.M. Folden. First evidence of metal transfer into hydrophobic deep eutectic and low-transition-temperature mixtures: indium extraction from hydrochloric and oxalic acids. *Green Chem.* **2016**, 18 (17), 4616–4622.
386. L. Duan, L.-L. Dou, L. Guo, P. Li, E.-H. Liu. Comprehensive Evaluation of Deep Eutectic Solvents in Extraction of Bioactive Natural Products. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4 (4), 2405–2411.
387. B. Tang, H. Zhang, K.H. Row. Application of deep eutectic solvents in the extraction and separation of target compounds from various samples: Other Techniques. *J. Sep. Science* **2015**, 38 (6), 1053–1064.
388. A.R. Zarei, M. Nedaei, S.A. Ghorbanian. Ferrofluid of magnetic clay and menthol based deep eutectic solvent: Application in directly suspended droplet microextraction for enrichment of some emerging contaminant explosives in water and soil samples. *Journal of Chromatography A* **2018**, 1553, 32–42.
389. N.R. Rodriguez, J. Ferre Guell, M.C. Kroon. Glycerol-Based DES as Extractants for the Separation of MEK and Ethanol via Liquid–Liquid Extraction. *J. Chem. Eng. Data* **2016**, 61 (2), 865–872.
390. L.L. Sze, S. Pandey, S. Ravula, S. Pandey, H. Zhao, G.A. Baker, S.N. Baker. Ternary Deep Eutectic Solvents Tasked for Carbon Dioxide Capture. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, 2 (9), 2117–2123.
391. G. García, M. Atilhan, S. Aparicio. Interfacial Properties of Deep Eutectic Solvents Regarding to CO<sub>2</sub> Capture. *J. Phys. Chem. C* **2015**, 119 (37), 21413–21425.
392. S. Sun, Y. Niu, Q. Xu, Z. Sun, X. Wei. Efficient SO<sub>2</sub> Absorptions by Four Kinds of Deep Eutectic Solvents Based on Choline Chloride. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, 54 (33), 8019–8024.
393. S.L. Bhanawase, G.D. Yadav. Activity and selectivity of different base catalysts in synthesis of guaifenesin from guaiacol and glycidol of biomass origin. *Catalysis Today* **2017**, 291, 213–222.
394. F.M. Pasutto, N.N. Singh, F. Jamali, R.T. Coutts, S. Abuzar. Microbiological Systems in Organic Synthesis: Preparation of Racemic Prenalterol Utilizing *Cunninghamella echinulata*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1987**, 76 (2), 177–179.
395. K.A. Jaeggi, H. Schröter, F. Ostermayer. Phenoxy substituted glycosides. US Pat 3978041A, **1976**.
396. D. Astruc. Palladium Nanoparticles as Efficient Green Homogeneous and Heterogeneous Carbon–Carbon Coupling Precatalysts: A Unifying View. *Inorg. Chem.* **2007**, 46 (6), 1884–1894.
397. K. Philippot, B. Chaudret. Organometallic approach to the synthesis and surface reactivity of noble metal nanoparticles. *Comptes Rendus Chimie* **2003**, 6 (8), 1019–1034.

398. A.V. Martínez, F. Invernizzi, A. Leal-Duaso, J.A. Mayoral, J.I. García. Microwave-promoted solventless Mizoroki–Heck reactions catalysed by Pd nanoparticles supported on laponite clay. *RSC Adv.* **2015**, 5 (14), 10102–10109.
399. J.D. Scholten, B.C. Leal, J. Dupont. Transition Metal Nanoparticle Catalysis in Ionic Liquids. *ACS Catal.* **2012**, 2 (1), 184–200.
400. I. Favier, M.-L. Toro, P. Lecante, D. Pla, M. Gómez. Palladium-mediated radical homocoupling reactions: a surface catalytic insight. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, 8 (18), 4766–4773.
401. T. Dang-Bao, C. Pradel, I. Favier, M. Gómez. Making Copper(0) Nanoparticles in Glycerol: A Straightforward Synthesis for a Multipurpose Catalyst. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359 (16), 2832–2846.
402. F. Chahdoura, I. Favier, M. Gómez. Glycerol as Suitable Solvent for the Synthesis of Metallic Species and Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20 (35), 10884–10893.
403. A. Reina, C. Pradel, E. Martin, E. Teuma, M. Gómez. Palladium nanoparticles stabilised by cinchona-based alkaloids in glycerol: efficient catalysts for surface assisted processes. *RSC Adv.* **2016**, 6 (95), 93205–93216.
404. J. Sherwood, J.H. Clark, I.J.S. Fairlamb, J.M. Slattery. Solvent effects in palladium catalysed cross-coupling reactions. *Green Chem.* **2019**, 21 (9), 2164–2213.
405. I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, 100 (8), 3009–3066.
406. C.C. Cassol, A.P. Umpierre, G. Machado, S.I. Wolke, J. Dupont. The Role of Pd Nanoparticles in Ionic Liquid in the Heck Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (10), 3298–3299.
407. F. Bellina, C. Chiappe. The Heck Reaction in Ionic Liquids: Progress and Challenges. *Molecules* **2010**, 15 (4), 2211–2245.
408. A. Reina, A. Serrano-Maldonado, E. Teuma, E. Martin, M. Gómez. Palladium nanocatalysts in glycerol: Tuning the reactivity by effect of the stabilizer. *Cat. Comm.* **2018**, 104, 22–27.
409. F. Chahdoura, I. Favier, C. Pradel, S. Mallet-Ladeira, M. Gómez. Palladium nanoparticles stabilised by PTA derivatives in glycerol: Synthesis and catalysis in a green wet phase. *Cat. Comm.* **2015**, 63, 47–51.
410. A. Wolfson, A. Snezhko, T. Meyouhas, D. Tavor. Glycerol derivatives as green reaction mediums. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, 5 (1), 7–12.
411. L. Liu, A. Corma. Metal Catalysts for Heterogeneous Catalysis: From Single Atoms to Nanoclusters and Nanoparticles. *Chem. Rev.* **2018**, 118 (10), 4981–5079.
412. G.S. Fonseca, A.P. Umpierre, P.F.P. Fichtner, S.R. Teixeira, J. Dupont. The Use of Imidazolium Ionic Liquids for the Formation and Stabilization of Ir<sup>0</sup> and Rh<sup>0</sup> Nanoparticles: Efficient Catalysts for the Hydrogenation of Arenes. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9 (14), 3263–3269.
413. J. Dupont, G.S. Fonseca, A.P. Umpierre, P.F.P. Fichtner, S.R. Teixeira. Transition-Metal Nanoparticles in Imidazolium Ionic Liquids: Recyclable Catalysts for Biphasic Hydrogenation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (16), 4228–4229.
414. A. Reina, I. Favier, C. Pradel, M. Gómez. Stable Zero-Valent Nickel Nanoparticles in Glycerol: Synthesis and Applications in Selective Hydrogenations. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360 (18), 3544–3552.
415. C. Batarseh, A. Levi-Zada, R. Abu-Reziq. Preparation of catalytic deep eutectic solvent-based silica microreactors using a non-aqueous sol–gel route. *J. Mater. Chem. A* **2019**, 7 (5), 2242–2252.
416. A.F.M. Cláudio, M.C. Neves, K. Shimizu, J.N.C. Lopes, M.G. Freire, J.A.P. Coutinho. The magic of aqueous solutions of ionic liquids: Ionic liquids as a powerful class of catanionic hydrotropes. *Green Chem.* **2015**, 17, 3948–3963.
417. J. Hulsbosch, D.E. De Vos, K. Binnemans, R. Ameloot. Biobased Ionic Liquids: Solvents for a Green Processing Industry? *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4 (6), 2917–2931.
418. S. F. Sousa, P. A. Fernandes, M. J. Ramos. Successes and Failures of DFT Functionals in Acid/Base and redox reactions of organic and biochemical interest. *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 10439–10452.