

PREPARACIÓN DE CATALIZADORES A PARTIR DE DISOLVENTES DERIVADOS DE GLICEROL Y SU APLICACIÓN EN REACCIONES ORGÁNICAS

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)

MÁSTER EN QUÍMICA MOLECULAR Y CATÁLISIS HOMOGÉNEA

Curso 2022/2023



Autor: Carlos David Mur Cantalejo

Directora: Clara Isabel Herrerías Larripa

ÍNDICE

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.2 REACCIONES CON DISOLVENTES DERIVADOS DE GLICEROL	2
2.2 NUEVOS PROCESOS CATALÍTICOS CON LÍQUIDOS IÓNICOS.....	7
3. OBJETIVOS	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
4.1. Preparación y nomenclatura de los disolventes.....	9
4.2 Preparación de los catalizadores	11
4.2.1. Catalizadores homogéneos:.....	11
4.2.2 Catalizadores heterogéneos	13
4.3 Estudio de las reacciones catalizadas por ácidos de Lewis	17
4.3.1 Reacción de epoxidación.....	17
4.3.2 Reacción de Diels-Alder.....	22
5. PARTE EXPERIMENTAL	28
5.1 Preparación del éter 100.....	28
5.2 Preparación de los catalizadores	28
5.2.1 Preparación de los catalizadores homogéneos	28
5.2.2 Preparación de los catalizadores heterogéneos.....	28
5.3 Reacciones catalíticas.....	29
5.3.1. Reacción de epoxidación.....	29
5.3.2 Reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y acrilato de metilo	29
6. CONCLUSIONES	30
7. ANEXOS.....	31
8. BIBLIORAFÍA	34

ABSTRACT

To achieve the implementation and advancement of sustainable chemistry, the development and establishment of new methods based on innovative strategies are required. These strategies include, among other options, the use of green solvents derived from renewable sources and the use of catalytic processes. In this study, we aim to combine two fundamental pillars for the future of chemistry: the use of catalyst-solvent systems and the adoption of sustainable solvents. Among the wide range of substances that can be considered for the production of green solvents, glycerol derivatives stand out as a promising option. Among these derivatives, the ethers, developed in our group, are particularly interesting due to their high stability and low ecotoxicity.

In this work, we aim to study and characterize various innovative catalytic systems, both homogeneous and heterogeneous, using glycerol monoethers or ionic liquids derived from them as ligands for titanium and aluminum catalysts. In some cases, the glycerol derivative itself has also been used as the reaction solvent. These catalysts or catalyst-solvent systems have been applied to two types of reactions that are promoted by this type of Lewis acids, namely the epoxidation of double bonds and the Diels-Alder reaction between methyl acrylate and cyclopentadiene. The use of glycerol-derived ionic liquids has allowed the immobilization of the catalytic systems on the surface of a synthetic clay such as Laponite through electrostatic interactions, facilitating the recovery and reuse of the catalysts. The results obtained have been promising in both cases; however, further study of different parameters is still necessary to improve the selectivity in this type of reactions.

RESUMEN

Para lograr la implementación y el avance de la química sostenible, se requiere el desarrollo y establecimiento de nuevos métodos basados en estrategias innovadoras. Estas estrategias incluyen, entre otras opciones, el uso de disolventes verdes provenientes de fuentes renovables y el uso de procesos catalíticos. En este estudio, se busca combinar dos pilares fundamentales para el futuro de la química: el uso de sistemas catalizador-disolvente y la adopción de disolventes sostenibles. Dentro de la amplia gama de sustancias que pueden ser consideradas para la producción de disolventes verdes, los derivados de glicerol destacan como una opción prometedora. Entre estos derivados, los éteres, desarrollados en nuestro grupo, son especialmente interesantes debido a su elevada estabilidad y baja ecotoxicidad.

En este trabajo, se busca estudiar y caracterizar diversos sistemas catalíticos innovadores, tanto homogéneos como heterogéneos, usando monoéteres de glicerol o líquidos iónicos derivados de los mismos, como ligandos de catalizadores de titanio y de aluminio. En algunos casos el propio derivado de glicerol se ha utilizado también como el disolvente de la reacción. Estos catalizadores o sistemas catalizador-disolvente se han aplicado a dos tipos de reacciones que son promovidas por este tipo de ácidos de Lewis, como son la reacción de epoxidación de dobles enlaces y la reacción de Diels-Alder entre acrilato de metilo y ciclopentadieno. El uso de los líquidos iónicos derivados de glicerol ha permitido la inmovilización de los sistemas catalíticos en la superficie de una arcilla sintética como es la Laponita mediante interacciones electrostáticas, facilitando la recuperación y reutilización de los catalizadores. Los resultados obtenidos han sido buenos en ambos casos, sin embargo, aún es necesario el estudio de diferentes parámetros para mejorar la selectividad en este tipo de reacciones.

1. INTRODUCCIÓN

Con el paso del tiempo, se ha evidenciado la necesidad de encomendar y consagrar todos nuestros esfuerzos a realizar una progresiva, pero completa, sustitución de los procesos químicos empleados actualmente, que se enmarcan en una serie de características recogidas bajo el nombre de “química tradicional”, por una química más sostenible, con la que su ejercicio y desarrollo no se comprometa el bienestar de generaciones futuras y del medioambiente. Para facilitar el éxito de esta ardua e indispensable empresa, ésta ha de ir soportada sobre ciertas herramientas y estrategias, entre las que cabe destacar: uso de materias renovables y la aplicación de métodos catalíticos.¹

Como todos sabemos, los disolventes son sustancias muy útiles, y a menudo indispensables, a la hora de llevar a cabo una reacción química; gracias a ellos, somos capaces de asegurar la mezcla de los reactivos a nivel molecular, trabajar con una concentración adecuada para cada reactivo, controlar la temperatura de la reacción o facilitar la separación y purificación del producto. Sin embargo, también presentan ciertos inconvenientes como que muchos de ellos son volátiles, de origen fósil y se usan en grandes cantidades, además de presentar generalmente riesgos de toxicidad, ecotoxicidad o inflamabilidad. Tras el conocimiento y comprensión de estos inconvenientes, se entiende que Paul Anastas y John Warner dedicaran uno de sus famosos 12 principios de la química verde a postular la necesidad de llevar a cabo procesos sin disolventes.² No obstante, y a pesar de que actualmente se esté llevando a cabo el desarrollo de ciertos procesos sin utilizar disolvente alguno, la verdad es que muchos procesos químicos requieren ineludiblemente disolventes por lo que, si bien no podemos prescindir de ellos, hemos de utilizar disolventes lo más benignos posible. Actualmente, la mayoría de los procesos industriales utilizan disolventes orgánicos convencionales a pesar de sus innumerables inconvenientes ya mencionados; por tanto, estos disolventes han de ser sustituidos por otros, preferiblemente provenientes de fuentes renovables, con unas características más favorables como biodegradabilidad, baja toxicidad y volatilidad.^{3,4}

Se necesitan, por tanto, estudios e investigaciones que, teniendo en consideración todos los aspectos de la química actual que han de cambiarse, desarrollen métodos y procesos en los que converjan todas estas tendencias, tales como la catálisis o el uso de materias renovables, que serán las bases del cambio de paradigma cuya llegada no nos podemos permitir postergar más tiempo.

2. ANTECEDENTES

Como ya hemos adelantado en el apartado anterior, el cambio hacia una química sostenible sólo es posible con el desarrollo e instauración de nuevos métodos que incluyan el uso de disolventes verdes procedentes de fuentes renovables, y que puedan emplearse en procesos catalíticos, entre otras alternativas. En estos antecedentes me centraré en los disolventes derivados de glicerol y en los líquidos iónicos.

2.2 REACCIONES CON DISOLVENTES DERIVADOS DE GLICEROL

Una familia de sustancias que se erige con firmeza como candidato al desarrollo y producción de los disolventes verdes, ya que cumple todos los requisitos necesarios, son el glicerol y sus derivados. El glicerol, también conocido como glicerina, es un poliol (1,2,3-propanotriol) presente en la estructura de los triglicéridos, que son los ésteres que forman los ácidos grasos con este alcohol. El glicerol es una molécula muy versátil que presenta multitud de aplicaciones en diferentes campos como el cosmético, farmacéutico o en la industria alimenticia, desempeñando diferentes funciones.⁵ El glicerol se obtiene de fuentes renovables como subproducto en procesos de conversión de celulosa y materiales lignocelulósicos⁶ o como subproducto (10% en peso) en la producción de biodiesel a partir de aceites.⁷ Así, el aumento de producción del biodiesel de los últimos años ha traído consigo una mayor producción de glicerol, haciendo que el mercado sea incapaz de asimilar tal producción, convirtiéndose en un residuo, siendo necesaria la búsqueda de nuevos usos para estas moléculas.⁵ Carbonatos, cetonas, éteres y ésteres derivados de glicerol se utilizan ya con diferentes utilidades como aditivos de gasolinas, plastificantes, surfactantes o incluso como medio de reacción.^{5,8} Entre toda esta variedad de derivados de glicerol, los éteres son quizás los que puedan resultar más interesantes en nuestra búsqueda de disolventes alternativos debido a su estabilidad química, reactividad moderada y baja ecotoxicidad.⁹⁻¹¹ Todo esto, sumado a la capacidad de modificar las propiedades fisicoquímicas de las moléculas realizando cambios en el número, tamaño, posición o naturaleza de los sustituyentes,¹²⁻¹⁵ hace de estos derivados del glicerol como uno de los disolventes más prometedores del futuro.

En nuestro grupo de investigación se ha trabajado con este tipo de moléculas desde hace más de 10 años y se han desarrollado eficientes estrategias para sintetizar una gran variedad de estos éteres de glicerol partiendo de importantes moléculas plataformas como la epíclorhidrina o el glicidol (Figura 1).¹⁶⁻¹⁸ Las propiedades fisicoquímicas de muchos de estos éteres derivados de glicerol, tales como la viscosidad, densidad, polaridad o

índice de refracción han sido completamente caracterizadas.^{12,13} Además, algunos de estos novedosos disolventes ya se han probado en estudios de solubilidades^{19,20} o incluso en ensayos de catálisis enzimática.^{21,22}

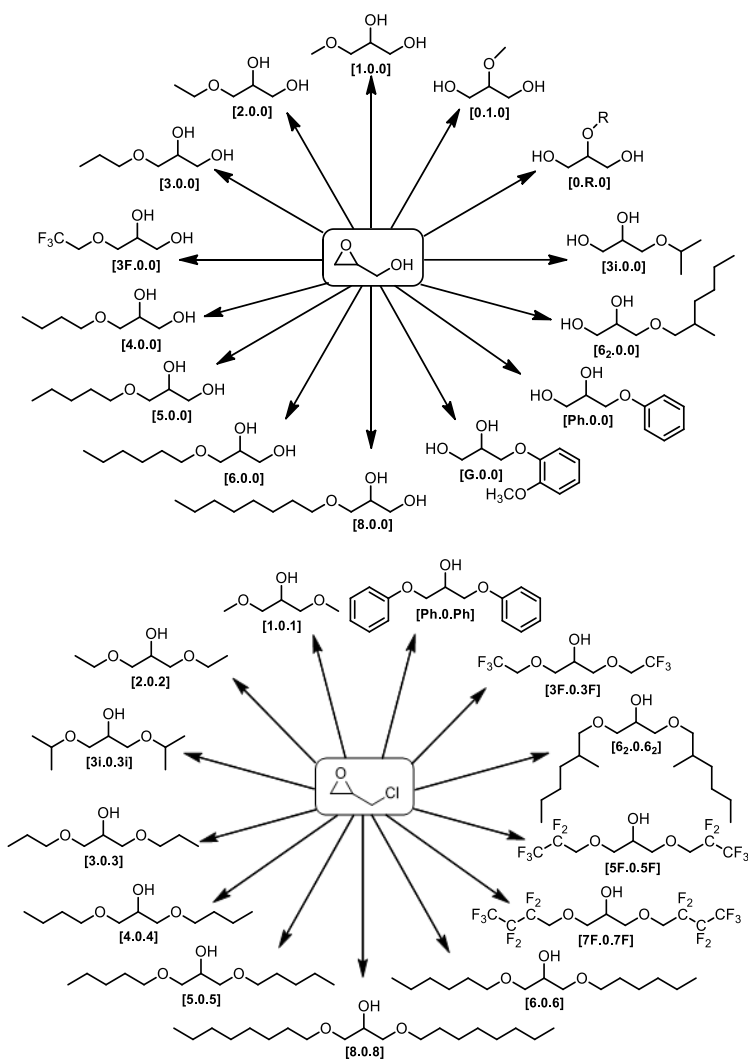
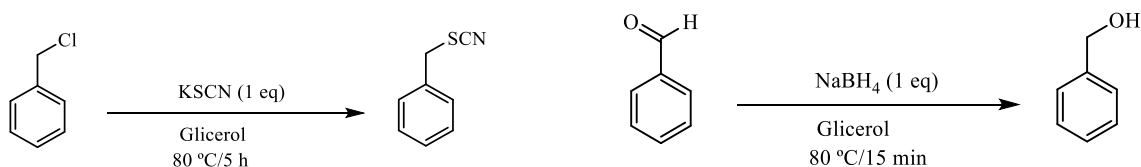


Figura 1: Obtención de éteres derivados de glicerol partiendo de glicidol y epíclorhidrina

A pesar de que su existencia se conociera desde finales del siglo XVIII, el glicerol y derivados no se empezaron a utilizar como disolventes o medios de reacción hasta hace relativamente pocos años. Actualmente, se están estudiando reacciones ya descritas anteriormente con disolventes más tradicionales, pero utilizando esta vez glicerol y sus derivados; se destacará aquí algunas de estas reacciones de interés. Para facilitar su comprensión y conseguir una visión más amplia de este tipo de procesos los dividiremos en procesos catalíticos y no catalíticos.

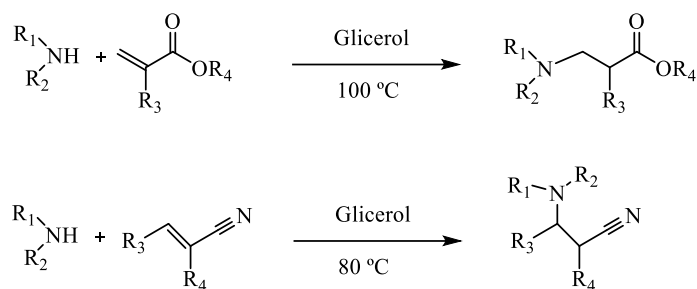
- ***Glicerol como disolvente en procesos no catalíticos***

Un estudio no catalítico que demostraba la utilidad y potencial del glicerol como disolvente en síntesis orgánica, se realizó hace unos quince años a cargo de Wolfson y colaboradores.²³ En este trabajo se llevó a cabo, con buenos rendimientos y selectividades, la sustitución nucleófila del cloro en el cloruro de bencilo utilizando tiocianato de potasio, así como la reducción de benzaldehído con borohidruro de sodio (esquema 1). Este trabajo era bastante innovador y demostraba, además de la buena solubilidad de los reactivos en el medio de reacción, la fácil separación de los productos obtenidos. Se mostraba además el potencial del glicerol como disolvente verde, cuyas propiedades lo convertían en idóneo para ser el medio de reacción en diferentes procesos que requieran, por ejemplo, un disolvente polar no acuoso o uno capaz de participar en síntesis promovidas por radiación de microondas.



Esquema 1: Primeras reacciones estudiadas utilizando glicerol como medio de reacción

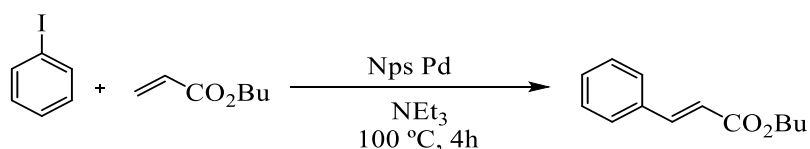
Tras este estudio, proliferaron los trabajos en los que se hacía uso de glicerol como medio de reacción; además, las reacciones estudiadas se volvieron cada vez más variadas y complejas. Por ejemplo, se demostró que el glicerol, utilizado como disolvente, era un medio de reacción promotor de la reacción aza-Michael de aminas sobre ésteres o nitrilos α,β -insaturados sin necesidad de utilizar catalizador (Esquema 2).²⁴ Los productos se obtenían con buenos rendimientos (superiores al 60 % en todos los casos) tras realizar una extracción con acetato de etilo. Además, el glicerol recuperado, tras esta extracción y después de someterse a vacío para eliminar las trazas de acetato de etilo, se podía reutilizar obteniendo los mismos resultados tras tres procesos de reciclado. Este estudio mostraba resultados realmente interesantes teniendo en cuenta que la reacción no tiene lugar cuando se utilizan disolventes orgánicos clásicos, como DMF, DMSO o 1,2-dicloroetano y solo trazas de los productos se detectaron utilizando agua como disolvente. Aunque se desconocen las razones por las que el glicerol actúa como promotor en estas reacciones, se sugiere que se debe al fuerte entramado de enlaces de hidrógeno entre moléculas de glicerol, al igual que se observa que el agua actúa como promotor en distintas reacciones orgánicas.^{25,26}

Esquema 2: Aza-Michael de aminas sobre ésteres y nitrilos α , β -insaturados

- *Glicerol y sus derivados como disolventes en procesos catalíticos*

En 1968 se usó el glicerol como disolvente en reacciones catalizadas por metales; más concretamente, el uso de un catalizador de Co(II) generado *in situ* en el medio de reacción utilizando CoCl_2 como precursor en una mezcla de glicerol:metanol (1:1 v/v) para reacciones de reducción parcial del butadieno a buteno. Sin embargo, se obtuvieron rendimientos y selectividades inferiores a los que se habían obtenido previamente en medio acuoso. Esto se debe a que en medio acuoso el único producto obtenido era 1-buteno mientras que utilizando la mezcla glicerol:metanol se obtenían mezclas de 1-buteno, *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno en relaciones 50:40:10.²⁷

Después de este trabajo, pasaron varias décadas hasta la publicación de unos estudios donde se llevaban a cabo reacciones de acoplamiento Heck usando glicerol como disolvente.^{23,28} Otras reacciones de acoplamiento de este tipo también han sido descritas utilizando derivados de glicerol. En concreto, utilizando éteres derivados de glicerol, así como mezclas eutécticas preparadas también a partir de este tipo de moléculas. La reacción estudiada fue el acoplamiento Heck-Mizoroki entre yodobenceno y acrilato de *n*-butilo utilizando como catalizadores suspensiones de nanopartículas de Pd (esquema 3).²⁹

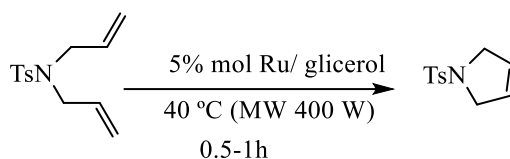


Esquema 3: Reacción de Heck-Mizoroki

En esta reacción tanto las conversiones como el rendimiento a la formación del producto deseado son muy elevados (>90%), y se mantienen constantes hasta en cinco reacciones consecutivas, ya que los productos de la reacción se pueden extraer y el catalizador permanece en el disolvente derivado de glicerol para su uso en un nuevo ciclo de reacción.

En este estudio, todos los disolventes derivados de glicerol dieron mejores rendimientos que el glicerol puro.

Otra reacción de gran interés en la que el glicerol ha demostrado ser un buen disolvente es en la reacción de metátesis de cierre de anillo, RCM por sus siglas en inglés (ring-closing metathesis).³⁰ Los investigadores probaron la reacción RCM entre N,N-dialiltosilamina y dietildialilmalonato en glicerol (esquema 4), irradiando con microondas y utilizando los catalizadores de rutenio comerciales más comunes para la reacción de RCM, tanto de primera como de segunda generación (Figura 2).



Esquema 4: Reacción RCM en glicerol

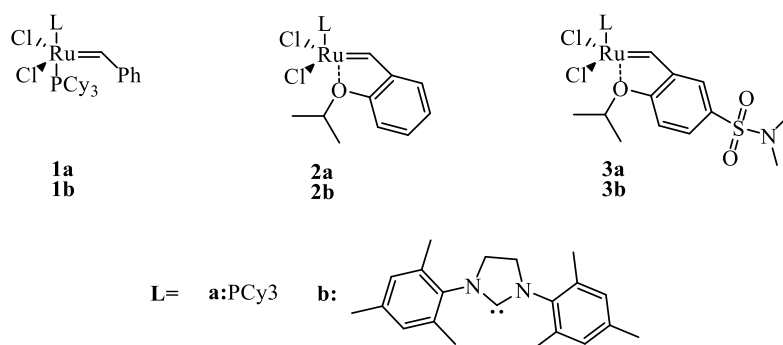
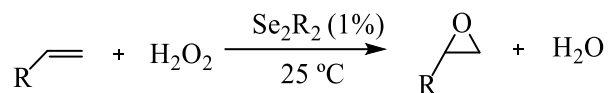


Figura 2: Catalizadores utilizados en RCM

En esta reacción, todos los catalizadores de rutenio se mostraron activos, siendo el más soluble en el glicerol, el 3b, el que presentaba una mayor actividad obteniendo rendimientos cuantitativos. El producto de la reacción se podía extraer fácilmente añadiendo dietil éter. Después, la fase de glicerol, que seguía conteniendo el catalizador, se liofilizaba para eliminar trazas de dietil éter. De esta forma, la reacción se podía llevar a cabo una segunda vez después de añadir nuevo reactivo a la fase catalizador-disolvente e irradiar con microondas el sistema. Fue posible realizar dos ciclos de reacción con el catalizador 3b, ya que al tercer ciclo de reacción el rendimiento caía al 19 %.

En nuestro grupo de investigación también ha publicado un amplio estudio comparativo en el que se probaron 13 disolventes comunes y 18 éteres derivados de glicerol como disolventes (principalmente 1,3-dialcoxi-2-propanol y 1,2,3-trialcoxipropano) en la

reacción de epoxidación de cicloocteno utilizando como oxidante H_2O_2 y un compuesto de selenio como catalizador (esquema 5).³¹



Esquema 5: Reacción de epoxidación de olefinas con agua oxigenada

A pesar de que los resultados mostraron una mayor actividad catalítica en 2,2,2-trifluoroetanol (Turnover Frequency (TOF o número de recambio) = 491 h^{-1}), con el uso de determinados éteres derivados de glicerol, especialmente aquellos con cadenas fluoradas, como los diéteres de glicerol de cadenas fluoradas de 5 ó 7 átomos de carbono, también la reactividad fue buena (TOF= 214 h^{-1} y 172 h^{-1} respectivamente), más incluso que en diclorometano (TOF= 153 h^{-1}), que es uno de los disolventes más comunes utilizados en este tipo de reacciones de epoxidación. Además, el elevado punto de ebullición de los disolventes derivados de glicerol permitió llevar a cabo esta reacción de epoxidación alcanzando conversiones casi completas en condiciones no catalizadas y a temperaturas moderadas ($50\text{-}95\text{ }^\circ\text{C}$).

Como resumen de este apartado, podemos decir que todos estos estudios nos permiten confirmar el potencial del glicerol y sus derivados como disolventes verdes, capaces de ser utilizados en una amplia variedad de reacciones químicas con buenos resultados y, como se ha visto en alguna ocasión, obteniendo rendimientos y selectividades diferentes a los ofrecidos por los disolventes tradicionales, lo que abre una ventana al redescubrimiento de reacciones ya descritas, pero utilizando esta vez este tipo de disolventes.

2.2 NUEVOS PROCESOS CATALÍTICOS CON LÍQUIDOS IÓNICOS

Como ya hemos comentado anteriormente, la catálisis constituye otro pilar sobre el que se ha de fundamentar la química sostenible. Los procesos catalíticos se conocen y utilizan desde hace mucho tiempo, pero se piensa y postula que el desarrollo de nuevos sistemas tándem catalizador-disolvente será un interesante enfoque dentro del campo de la química sostenible.

En la literatura ya se encuentran descritos diferentes sistemas tándem catalizador-disolvente, generalmente relacionados con los líquidos iónicos (ILs). Los líquidos iónicos

irrumperon a principios de siglo como potenciales disolventes verdes. Desde entonces, se publican anualmente una gran cantidad de artículos y estudios relacionados con la síntesis y usos de los mismos, llegando a tener incluso aplicación en la industria.³² Sin embargo, con el paso de los años se descubrieron algunos inconvenientes como la dificultad de su síntesis en muchas ocasiones, o su toxicidad y permanencia en el medio, características ciertamente incompatibles con los objetivos de la química sostenible.³³⁻³⁵ No obstante, ya se han registrado en algunos trabajos sistemas tándem con líquidos iónicos, en los que se reporta la doble función o incluso triple de los líquidos iónicos, pudiendo llegar a actuar al mismo tiempo como disolvente, catalizador y reactivo.³⁶

Generalmente, los líquidos iónicos que se comportan como catalizadores son aquellos conocidos como líquidos iónicos ácidos, donde su capacidad catalítica reside en su acidez, ya sea de Brønsted o de Lewis.^{37,38} Por un lado, la acidez de Brønsted puede ser introducida al líquido iónico uniendo una cadena funcionalizada con un grupo ácido, como un grupo sulfónico o carboxílico. Si se opta por esta estrategia se requieren pasos adicionales en la síntesis de los líquidos iónicos, y para evitar esto, una alternativa es utilizar un tipo de líquidos iónicos que se acuñaron con el término de líquidos iónicos próticos (PILs), cuya estructura contiene un protón en la parte catiónica, formado, por norma general, por la formación de una sal de amonio o de fosfonio por una simple transferencia de protón de un ácido de Brønsted convencional a una amina o fosfina, respectivamente (Figura 3).^{39,40} Aunque sea menos común, también se han descrito PILs en los que el protón se encuentra localizado en el anión del líquido iónico (como HSO_4^- o H_2PO_4^-).³⁸

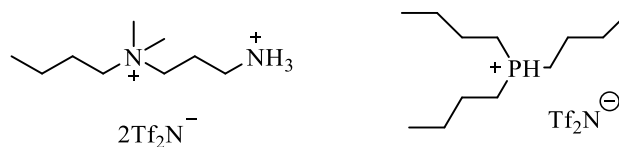


Figura 3: Ejemplos de líquidos iónicos próticos (PILs)

Por otro lado, en el caso de querer preparar líquidos iónicos con acidez de Lewis, se suele optar por la incorporación de aniones que posean cierta avidéz electrónica como por ejemplo los haloaluminatos (AlCl_4^- , Al_2Cl_7^- , $\text{Al}_3\text{Cl}_{10}^- \dots$), que fueron las primeras especies que se utilizaron con esta función, aunque después la variedad de aniones metálicos se ha ampliado, encontrando ejemplos de especies de Fe, Sn o Zn.³⁸

Concretamente, en este Trabajo de Fin de Máster (TFM) se pretende el estudio y caracterización de diferentes y novedosos sistemas catalíticos, tanto homogéneos como heterogéneos, en los que jugarán un papel clave tanto éteres como líquidos iónicos derivados de glicerol. En ambos casos la capacidad catalítica de estos sistemas residirá en la acidez de Lewis de los centros metálicos, pudiendo ser utilizados como catalizadores en reacciones químicas tales como epoxidación de dobles enlaces, Diel-Alder, Friedel-Crafts...

3.OBJETIVOS

Este trabajo de fin de máster (TFM) pretende alcanzar los siguientes objetivos:

- Síntesis y caracterización de complejos metálicos de titanio a partir de éteres derivados de glicerol y su ensayo como catalizadores en reacciones de oxidación de dobles enlaces.
- Síntesis y caracterización de catalizadores heterogéneos de titanio soportados en arcillas utilizando un líquido iónico derivado de glicerol como ligando. Ensayo de los catalizadores en reacciones de oxidación de dobles enlaces.
- Síntesis y caracterización de catalizadores homogéneos de aluminio a partir de éteres derivados de glicerol, y su ensayo como catalizadores de la reacción de Diels-Alder.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Preparación y nomenclatura de los disolventes

En nuestro grupo de investigación (CHESO) el estudio de los éteres de glicerol como disolventes renovables supone una de las ramas principales de investigación del grupo desde hace bastantes años. En concreto, como se ha comentado en los antecedentes, se han estudiado los mono-, di- y triéteres de glicerol, generalmente con sustituyentes alquílicos, cuya naturaleza determina las propiedades físico-químicas del disolvente.

Con el objetivo de facilitar y agilizar la comprensión e identificación de los disolventes se ha desarrollado en el grupo una nomenclatura sencilla e intuitiva. El nombre de cada compuesto es [x y z] siendo x,y,z el número de átomos de carbono de la cadena alifática unida al oxígeno en cada una de las tres posiciones (Figura 4). En caso de que el oxígeno esté unido a un protón y no a una cadena alifática el valor del componente es cero.

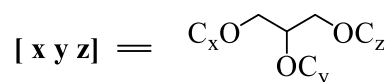


Figura 4: Nomenclatura de los éteres derivados de glicerol

A continuación, se muestra una amplia variedad de derivados de glicerol junto con su nombre según esta nomenclatura para asegurar la comprensión del estudio que sigue.

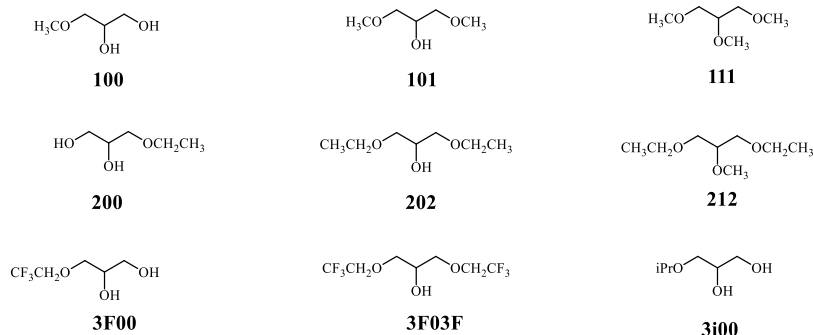
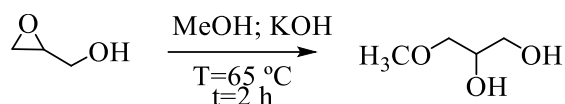
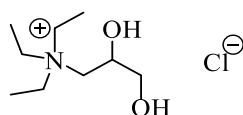


Figura 5: Algunas de las estructuras de los éteres derivados de glicerol

Para el desarrollo de este trabajo fue necesario sintetizar el éter **100**, siguiendo el procedimiento descrito detalladamente en la tesis de Alejandro Leal Duaso.⁴¹ Concretamente, la síntesis consiste en la apertura del epóxido del glicidol por reacción con metanol catalizada en medio básico (Esquema 6). Posteriormente, para el tratamiento de la reacción, hay que separar el **100** formado del metanol que había en exceso, así como de especies dímeras o poliméricas que pueden formarse en la reacción cuando reaccionan moléculas de glicidol entre sí. Para ello, se opta por una destilación fraccionada. Tras este procedimiento de la síntesis del **100** el rendimiento obtenido fue del 58%.

Esquema 6: Síntesis del éter **100**

Por otro lado, el líquido iónico utilizado en este estudio, cuyo nombre siguiendo esta nomenclatura es **N00Cl** (Figura 6), ha sido preparado en el desarrollo de la tesis doctoral, aún en curso, de Sara Gracia Barberán (Universidad de Zaragoza) mediante reacción de glicidol con trietilamina y con rendimientos de más del 90%. Este compuesto se me proporcionó para llevar a cabo este trabajo.

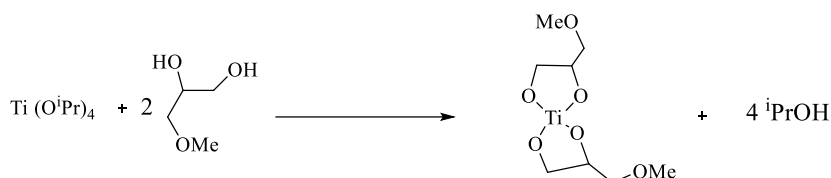
Figura 6: Estructura del líquido iónico **N00Cl**

4.2 Preparación de los catalizadores

4.2.1. Catalizadores homogéneos:

En este estudio se prepararon catalizadores homogéneos de aluminio y titanio utilizando derivados de glicerol como ligandos buscando desarrollar distintos sistemas tándem catalizador-disolvente.

Para la preparación del catalizador homogéneo de titanio se utilizó como reactivo isopropóxido de titanio ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$). El ligando que se desea coordinar al titanio es el monoéter derivado del glicerol más simple: **100**. La reacción de formación del complejo consistió en el desplazamiento de los ligandos isopropóxido por el **100**, un ligando bidentado, por lo que en condiciones estequiométricas (relación molar 1:2) se espera obtener un complejo como el que aparece en el Esquema 7.



Esquema 7: Reacción de preparación del catalizador homogéneo de titanio

Además de a temperatura ambiente y presión atmosférica, para facilitar el desplazamiento del equilibrio, eliminando el isopropanol formado del medio, la reacción se probó tanto calentando como a presión reducida. Pasado el tiempo de reacción (16 horas) en los tres casos se obtiene un espectro similar al que se observa en la Figura 7.

Del espectro de ^1H -RMN se puede inferir que el éter **100** ha reaccionado, al desaparecer las señales de sus $-\text{OH}$ libres, que salían como un doblete y un triplete sobre 4,60 y 4,45 ppm respectivamente. La señal que aparece sobre 3,5 ppm corresponde al hidrógeno del carbono central del **100**, y no nos proporciona información debido a que sale al mismo desplazamiento que puede corresponder a ese compuesto coordinado al titanio. Siguen quedando señales en torno a 3,8 ppm que por su estructura fina e integración podrían corresponder tanto al isopropanol libre como al isopropóxido coordinado, pero por el desplazamiento químico al que aparece podemos afirmar que se tratan de señales del isopropanol libre que ha quedado en el medio. Por tanto, se ha conseguido llevar a cabo con éxito el desplazamiento de los ligandos isopropóxidos por parte del **100**.

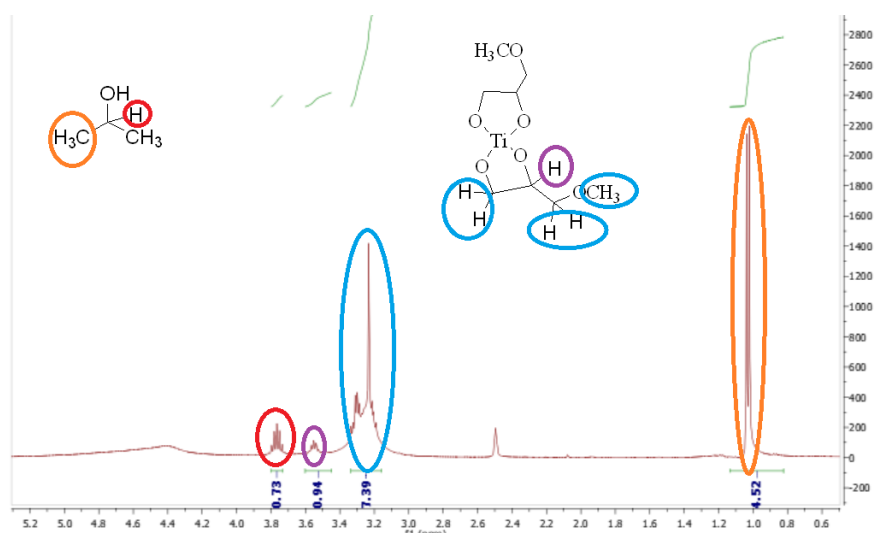


Figura 7: Espectro de ^1H -RMN (d_6 -dmsO) del complejo de titanio obtenido

Por otro lado, para asegurar que se ha formado el complejo que aparece en el Esquema 7 y no otros que, en principio, también podríamos esperar, como especies oligoméricas o poliméricas que poseyeran varios centros de titanio, actuando los dioles como ligandos puente, como el ejemplo que se muestra en la Figura 8, se llevó a cabo un análisis de espectrometría de masas. En su espectro de masas (MS) se obtuvo una señal a m/z 279,0319, cuya masa exacta y distribución isotópica se corresponden con el compuesto esperado, con dos moléculas de **100** unidas a un átomo de titanio (Esquema 7), pero también se observan otras señales que podrían corresponder a estas especies diméricas u oligoméricas comentadas.

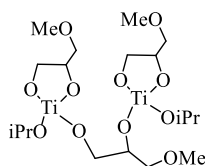
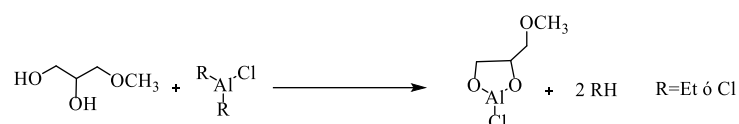


Figura 8: Dímero de titanio que podría formarse en la reacción

Los catalizadores homogéneos de aluminio se tuvieron que preparar en una caja seca debido a la elevada reactividad de los precursores: cloruro de dietilaluminio (AlEt_2Cl) y tricloruro de aluminio (AlCl_3). En esta ocasión se pretendía formar una especie con una relación estequiométrica 1:1, como se muestra en el Esquema 8. Para evitar la hidrólisis de los compuestos de aluminio es fundamental utilizar disolventes totalmente secos, por lo que el **100** fue liofilizado previamente a su uso. Para realizar las mínimas manipulaciones posibles sobre el complejo, se añadió directamente sobre el precursor una cantidad muy superior a la estequiométrica de **100** ya que, además de como ligando, se

iba a utilizar como disolvente. No se pudo llevar a cabo la caracterización de este complejo por RMN puesto que, además de tener que mantenerlo en atmósfera inerte desde su preparación hasta su uso, para evitar su posible hidrólisis bien con la humedad del ambiente o bien con el agua presente en los propios disolventes deuterados, al estar disuelto el complejo en una baja concentración las señales de este no se apreciarían correctamente por esta técnica.



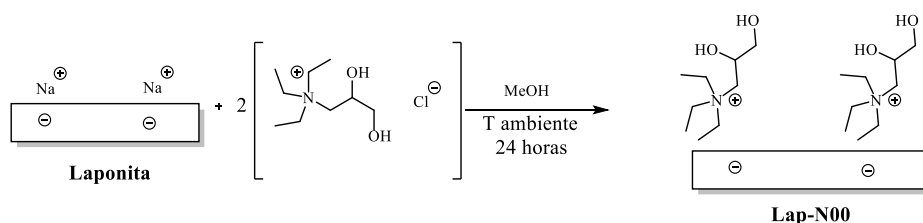
Esquema 8: Reacción de formación del catalizador homogéneo de aluminio

4.2.2 Catalizadores heterogéneos

En este estudio se sintetizaron también catalizadores heterogéneos de titanio por inmovilización en Laponita. La Laponita es una arcilla sintética perteneciente al grupo de los filosilicatos cuyas láminas están formadas por una capa octaédrica de unidades MgO_6 entre dos capas tetraédricas de unidades SiO_4 . Parte del magnesio ha sido sustituido de forma isomórfica por cationes litio, por lo que existe un déficit de cargas positivas en las láminas, que es compensada por la presencia de cationes sodio entre ellas. Al tratarse de una arcilla sintética, la Laponita presenta una elevada reproducibilidad en la composición y tamaño de partícula, lo que la distingue de las arcillas naturales.

Estos catalizadores heterogéneos se prepararon por varias razones: 1) sencillez de preparación; 2) fácil recuperación; 3) aislamiento de los ligandos distribuidos uniformemente por la superficie del sólido, lo que permitiría obtener especies 1:1, mientras que en homogénea se obtenían especies 1:2 (Esquema 7).

El primer paso de la preparación del catalizador consiste en el intercambio de los iones sodio de Laponita⁴² por el líquido iónico derivado de glicerol (**N00Cl**) utilizando metanol como disolvente tal y como se muestra en el Esquema 9. De esta forma, se consigue inmovilizar el líquido iónico mediante interacciones electrostáticas.



Esquema 9: Reacción de preparación de **Lap-N00**

En la reacción se libera NaCl, que queda disuelto en el metanol. El sólido obtenido mediante esta reacción se denominó **Lap-N00**. Tras filtrar y lavar el sólido obtenido se pasó a determinar la cantidad de líquido iónico que se había intercambiado; esa cuantificación se abordó de dos maneras diferentes. Por un lado, por RMN utilizando mesitileno como patrón interno, podemos cuantificar cuánto **N00Cl** ha quedado disuelto en el metanol sin intercambiar. Se compararon las señales aromáticas del mesitileno con la señal del hidrógeno unido al carbono central del N00Cl. De este análisis se concluyó que el sólido contenía 0,4 mmol de líquido iónico por cada gramo.

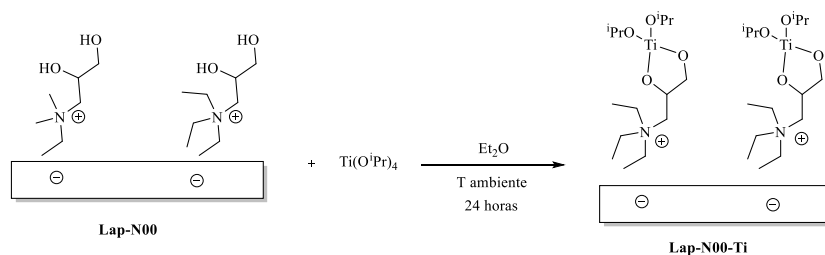
Por otro lado, se realizó posteriormente un análisis elemental del sólido obtenido; así, con el porcentaje en peso de nitrógeno se puede determinar cuántos moles de líquido iónico se encuentran soportados y distribuidos por el sólido. El resultado fue que se habían intercambiado 0,58 mmol_{líquido iónico}/g_{sólido}. Se encontró también que la cantidad de carbono es ligeramente superior al esperado, que era de un 6,3%, lo que normalmente corresponde a una pequeña cantidad de disolvente adsorbido.

Tabla 1. Análisis elemental de Lap-N00 (% en peso)

% C	% H	% N
8,2	2,4	0,81

Aunque el análisis elemental del sólido es más fiable que el obtenido del análisis por RMN del residuo, el resultado del análisis elemental nos llegó más tarde por avería del analizador, y, por lo tanto, en este trabajo se consideró una funcionalización de líquido iónico de 0,4 mmol/g de sólido

Con este resultado, por el motivo que se acaba de comentar, se añadió una cantidad ligeramente inferior a la estequiométrica de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0,40 mmol/g) en éter seco como disolvente y así producirse la reacción de los grupos -OH del líquido iónico con el titanio (Esquema 10).



Esquema 10: Reacción de preparación de Lap-N00-Ti

Una vez pasado el tiempo de reacción, y una vez secado el sólido por completo en el desecador, se realiza un análisis de ICP-OES para determinar la cantidad de titanio que había reaccionado, anclándose sobre el sólido. Se obtiene una funcionalización de titanio de 0,40 mmol Ti/g_{sólido}. Por tanto, se concluye que se ha incorporado todo el titanio que se ha añadido. Este sólido se ha denominado **Lap-N00-Ti**.

Por otro lado, el titanio también podría reaccionar con los grupos hidroxilo presentes en los defectos estructurales de la Laponita, fundamentalmente en las aristas de los nanodiscos de la arcilla. Para analizar posteriormente este efecto en la catálisis, se preparó otro catalizador por adición directa de la misma cantidad de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ sobre Laponita sin funcionalizar con el líquido iónico, y bajo las mismas condiciones que en el caso anterior, obteniéndose el sólido denominado **Lap-Ti** (Figura 9). Analizando este sólido mediante ICP-OES se obtiene una funcionalización de titanio de 0,4 mmol Ti/g_{sólido}; es decir, **Lap-Ti** está funcionalizado con la misma cantidad de titanio que **Lap-N00-Ti**.

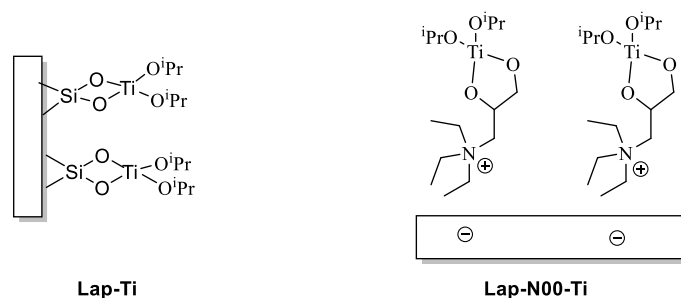


Figura 9: Estructuras probables para **Lap-Ti** y **Lap-N00-Ti**

Una vez sintetizados los sólidos, se procedió a buscar y definir diferencias estructurales entre ellos, para lo que se recurrió a dos técnicas de caracterización: ^{13}C -RMN de sólidos y UV de reflectancia difusa.

El RMN de sólidos se llevó a cabo tanto con el sólido Lap-N00, sin titanio, como con el sólido Lap-N00-Ti (Figura 10).

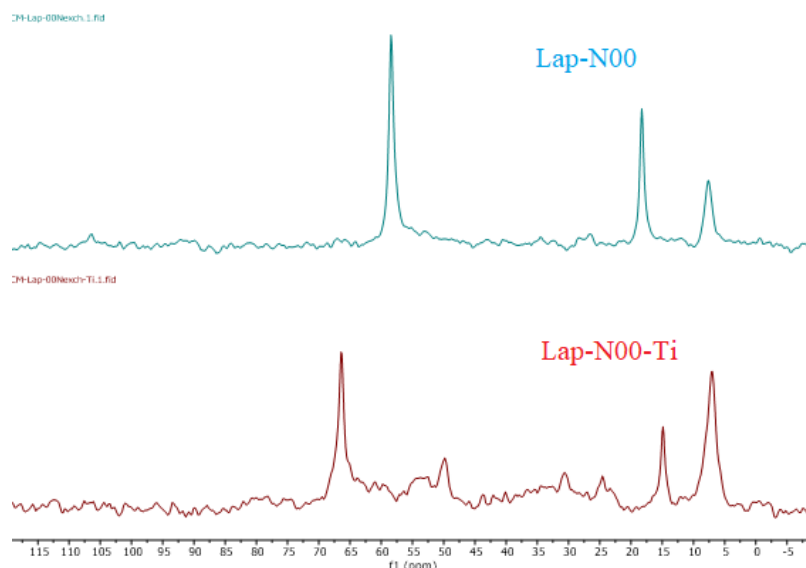


Figura 10: Espectros de ^{13}C -RMN de Lap-N00 y Lap-N00-Ti

Los espectros de ^{13}C -RMN de ambos sólidos incluirán las señales de las moléculas del líquido iónico que se han intercambiado sobre Laponita. Como se observa en la figura 10, los espectros obtenidos para los dos sólidos son bastante diferentes; esto sugiere, sin duda, que el entorno alrededor de los carbonos del líquido iónico es diferente al añadir $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, lo que se deba probablemente a la reacción del líquido iónico con el titanio. Este experimento, es muy significativo ya que muestra que al añadir $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, el titanio reacciona preferentemente con el líquido iónico intercambio frente a los hidroxilos de la estructura de Laponita, también reactivos como revela el dato de funcionalización en Lap-Ti.

Finalmente, los espectros de UV mediante reflectancia difusa deberían permitir distinguir entre diferentes entornos de coordinación alrededor del Ti.

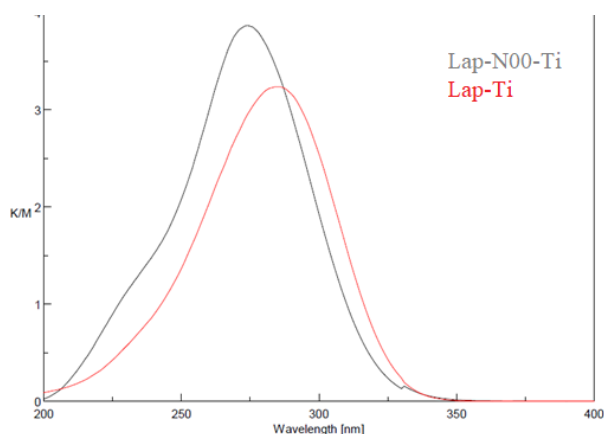


Figura 11: Espectro de UV-reflectancia difusa de Lap-Ti y Lap-N00-Ti

La figura 11 muestra que se obtienen dos espectros distintos para **Lap-N00-Ti** y **Lap-Ti**. En el caso de **LAP-N00-Ti**, el máximo del espectro se encuentra alrededor de 275 nm, zona característica del titanio con entornos tetraédricos distorsionados o pentacoordinados, con una contribución importante por debajo de 250 nm, zona propia de las especies de titanio tetraédricas. En el caso de **LAP-Ti**, el espectro se encuentra un tanto desplazado a mayores longitudes de onda, con una mayor contribución en la zona de 300 nm, que corresponde a especies de titanio octaédricas, que suelen ser menos activas para epoxidación directa y favorecen la formación de radicales.

Resumiendo, estos experimentos nos permiten concluir que **Lap-N00-Ti** y **Lap-Ti** presentan entornos de coordinación alrededor de titanio diferentes, lo que probablemente esté estrechamente relacionado con que en **Lap-Ti** el titanio se encuentre unido directamente sobre los oxígenos de Laponita mientras que en **Lap-N00-Ti** el titanio reacciona preferentemente con el líquido iónico.

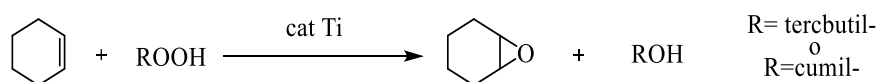
4.3 Estudio de las reacciones catalizadas por ácidos de Lewis

4.3.1 Reacción de epoxidación

Para analizar la capacidad catalítica de los catalizadores de titanio, tanto los homogéneos como los heterogéneos, se utilizó como reacción test la reacción de epoxidación de dobles enlaces. Como sustratos de la reacción se probaron el ciclohexeno y el oleato de metilo. Como oxidante en la reacción se utilizaron hidroperóxidos: hidroperóxido de cumilo (CHP) o hidroperóxido de terc-butilo (TBHP). En nuestro grupo de investigación ya se había trabajado con estas reacciones de epoxidación, por tanto, las condiciones experimentales utilizadas en estudios anteriores fueron las condiciones de partida para este Trabajo de Fin de Máster.^{43,44}

4.3.1.1 Resultados de la reacción con el catalizador homogéneo de Ti

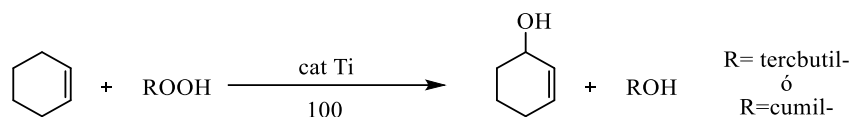
Se comenzó utilizando el catalizador homogéneo de Ti con el éter **100** en la reacción de epoxidación de ciclohexeno con ambos hidroperóxidos como oxidantes, además el **100** actuó como disolvente de la reacción (Esquema 11).



Esquema 11: Reacción test de epoxidación de ciclohexeno

Analizando el crudo de reacción de estas reacciones mediante cromatografía de gases, no se observó la aparición de la señal correspondiente al óxido de ciclohexeno, sino que

aparecía una señal, en principio desconocida que, utilizando CG-MS, se confirmó que se trataba del ciclohex-2-en-1-ol. Este compuesto se obtiene por una oxidación alílica del ciclohexeno (Esquema 12), y aunque no era el producto esperado inicialmente, se decidió seguir con estas reacciones para estudiar también esta aparente regioselectividad. También se detectaron trazas de la cetona α,β -insaturada, originada, probablemente, por la oxidación del alcohol alílico formado en primera instancia.



Esquema 12: Reacción de oxidación alílica de ciclohexeno

Tabla 2. Resultados oxidación del ciclohexeno utilizando el complejo de titanio preparado como catalizador^a

Entrada	Oxidante	Temperatura (°C)	Rendimiento alcohol alílico (%) ^b
1	TBHP ^c	T ambiente	8
2	TBHP ^c	40	19
3	TBHP ^c	65	30
4	CHP	T ambiente	7
5	CHP	40	10
6	CHP	65	15

^a Condiciones de la reacción: Ciclohexeno/oxidante: 2:1 (molar); 7% mol Ti; 24 horas; 1,5 mL de **100**. ^b Calculado respecto al reactivo limitante (oxidante). ^c TBHP 5.5M en decano.

En los resultados mostrados en la tabla 2 se observa una tendencia clara: al aumentar la temperatura aumenta el rendimiento en alcohol alílico, y los mejores resultados se obtuvieron utilizando el TBHP como oxidante. Sin embargo, estos rendimientos no fueron en ningún caso superiores al 30%, quedando una gran cantidad de ciclohexeno sin reaccionar después de las 24 horas de reacción, tiempo tras el cual el rendimiento de la reacción no variaba.

Además del ciclohexeno, también se ensayó la reacción utilizando como sustrato el oleato de metilo. Sin embargo, no se observó producto de oxidación alguno ni a temperatura ambiente ni subiendo la temperatura hasta 65 °C; esto probablemente se deba a la menor facilidad con que este sustrato sufre oxidaciones alílicas en comparación con el ciclohexeno, que es más susceptible de este tipo de reacciones.

A la vista de los bajos rendimientos, para comprobar la viabilidad de la oxidación en otras condiciones de reacción, se decidió probar la oxidación de ciclohexeno utilizando como catalizador directamente $Ti(O^iPr)_4$ en dos disolventes diferentes, un disolvente prótico, isopropanol, y otro aprótico, diclorometano (DCM).

Tabla 3.. Resultados oxidación de ciclohexeno usando isopropóxido de titanio como catalizador^a

Entrada	Disolvente	Oxidante	Temperatura (°C)	Rendimiento epóxido (%) ^b	Rendimiento alcohol alílico (%) ^b
1	ⁱ PrOH	TBHP ^c	65	-	10
2	DCM	TBHP ^c	T ambiente	40	7
3	DCM	CHP	T ambiente	70	10

^aCondiciones de la reacción: Ciclohexeno/oxidante: 2:1 (molar); 7% mol Ti; 24 horas; 1,5 mL de disolvente. ^bCalculado respecto al reactivo limitante (oxidante). ^cTBHP 5.5M en decano

Como se observa en la Tabla 3, al usar DCM como disolvente, al contrario que al usar isopropanol, se obtienen dos productos de oxidación, el óxido de ciclohexeno, procedente de la epoxidación del doble enlace del reactivo, y el ciclohex-2-en-1-ol, resultado de la oxidación alílica del mismo. Los datos muestran que cuando se utilizan disolventes próticos la regioselectividad es completa hacia la oxidación alílica, sin embargo, el uso de un disolvente no prótico favorece la reacción de epoxidación. Además, en DCM, el uso de CHP como oxidante permite la obtención del óxido de ciclohexeno, esta vez ya, con rendimientos moderados (70%). Es difícil dar una explicación a estos resultados, pero parece claro que el uso de disolventes próticos (y coordinantes) modifican la esfera de coordinación del titanio, lo que modifica a su vez su comportamiento en este tipo de reacciones que utilizan hidroperóxidos como oxidantes.

A pesar de los malos rendimientos obtenidos con el catalizador homogéneo en el disolvente **100** (Tabla 2, entrada 3), éstos mejoran notablemente los obtenidos con isopropanol y $Ti(O^iPr)_4$ (Tabla 3, entrada 1), indicando un efecto positivo por la coordinación del derivado de glicerol

4.3.1.2 Resultados de la reacción con el catalizador heterogéneo de Ti

En vista de los resultados obtenidos con los catalizadores en fase homogénea, se decidió cambiar la estrategia y hacer uso de catalizadores soportados para comprobar si la dispersión de los sitios catalíticos en el sólido tenía algún efecto en la selectividad de esta reacción.

Para este estudio se centraron los esfuerzos en la reacción de oxidación de ciclohexeno utilizando cumilhidroperóxido (CHP) como oxidante, ya que era el oxidante que ofrecía mejores rendimientos en la reacción de epoxidación. Esta vez, el disolvente empleado fue, en todos los casos, un disolvente aprótico, ya que, como se ha visto, era necesario para este tipo de reacciones de epoxidación, bien sea diclorometano (DCM) cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente o 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) cuando fue necesario calentar.

Tabla 4. Resultados de oxidación del ciclohexeno con catalizadores heterogéneos de Ti^a

Entrada	Catalizador	Temperatura (°C)	% Ti ^c	Disolvente	Rendimiento epóxido (%) ^b	Rendimiento alcohol alílico (%) ^b
1	Lap-N00-Ti	T ambiente	7	DCM	23	8
2	Lap-N00-Ti	65	7	1,2-DCE	60	12
3	Lap-Ti	T ambiente	7	DCM	8	1
4	Lap-Ti	65	7	1,2-DCE	10	2
5	Lap-N00-Ti	T ambiente	14	DCM	24	8
6	Lap-N00-Ti	65	14	1,2-DCE	58	11

^aCondiciones de la reacción: Ciclohexeno/CHP: 2:1 (molar); 24 horas; 1,5 mL de disolvente.

^bCalculado respecto al reactivo limitante (CHP). % en moles respecto al reactivo limitante (CHP)

Los resultados de estas reacciones con los catalizadores heterogéneos se muestran en la Tabla 4. Mediante análisis del crudo de reacción por cromatografía de gases se corroboró la formación del óxido de ciclohexeno, así como la formación, en una menor cantidad, de ciclohex-2-en-1-ol, resultante de la oxidación alílica, al igual que ocurría al usar Ti(OⁱPr)₄ en este tipo de disolventes.

Estos resultados (tabla 4) evidencian una mayor actividad catalítica en la reacción de epoxidación cuando se utiliza el sólido sobre el que se ha intercambiado el líquido iónico y se ha introducido el titanio (**Lap-N00-Ti**), en comparación con el que simplemente se ha introducido el titanio (**Lap-Ti**), con diferencias en el rendimiento de hasta un 50%. Se observa también un mejor rendimiento al aumentar la temperatura, pasando de un 23% a un 60% cuando se usa **Lap-N00-Ti**. Por otro lado, el rendimiento en la oxidación alílica también aumenta cuando se usa **Lap-N00-Ti**, aunque no es posible pasar del 12%. Se probaron también las reacciones duplicando la cantidad de catalizador (Tabla 4, entradas 5-6), sin que el resultado de estas se viera afectado de manera significativa. Sin duda, esta distinta actividad catalítica entre el catalizador **Lap-N00-Ti** y el **Lap-Ti**, responde a las diferencias estructurales que ya se observaron en los análisis por UV-reflectancia difusa, con una probable especie [N00]Ti(OⁱPr)₂ en un caso, y una especie Lap-Si-O)_nTi(OⁱPr)_{4-n} en la otra (Figura 9).

Con estos resultados, se puede concluir que, a pesar de que el intercambio del líquido iónico en Laponita, junto una posterior introducción del titanio requiere un mayor esfuerzo sintético al requerido al inmovilizar directamente el Ti sobre la arcilla, luego la diferencia estructural de ambos catalizadores supone notables mejoría en los rendimientos obtenidos tanto en la reacción de epoxidación como en la oxidación alílica del ciclohexeno.

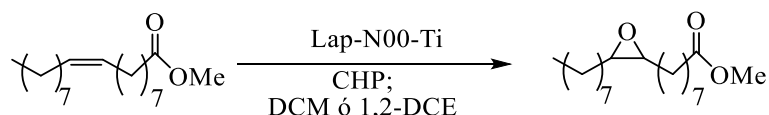
Por otro lado, se pensó que sería interesante también recuperar por filtración el catalizador **Lap-N00-Ti** para volverlo a utilizar en otro ciclo de reacción, y así, comprobar si existía pérdida de actividad por parte de éste con el transcurso de las reacciones. Se llevaron a cabo dos ciclos adicionales de reacción, y los resultados se muestran en la tabla 5. Se puede observar que el catalizador ofrece el mismo resultado tanto en la epoxidación como en la oxidación alílica hasta en tres reacciones de epoxidación consecutivas. Tras estos ciclos de reacciones, se analizó por ICP-OES el contenido de Ti en el catalizador usado, comprobando que no se había producido ningún lixiviado del mismo, ya que la cantidad de Ti en el sólido era la misma que la presente en el catalizador recién preparado.

Tabla 5. Reciclado del catalizador **Lap-N00-Ti** en reacciones de oxidación consecutivas^a

Nº reacción	Rendimiento epoxidación (%) ^b	Rendimiento oxidación alílica (%) ^b
1	60	12
2	61	10
3	58	10

^aCondiciones de la reacción: Ciclohexeno/CHP: 2:1 (molar); 7% mol Ti (respecto al CHP); 24 horas; 1,5 mL de disolvente. ^bCalculado respecto al reactivo limitante (CHP)

Con esta mejora en los resultados de la reacción de epoxidación de ciclohexeno, se decidió aplicar estas condiciones de reacción a otro sustrato de partida, el oleato de metilo, utilizando como catalizador **Lap-N00-Ti**. La reacción de epoxidación con este sustrato se había estudiado ya en el grupo de investigación utilizando catalizadores heterogéneos de Ti soportados sobre sílice obteniendo rendimientos de más del 90%.⁴⁵



Esquema 13: Reacción de epoxidación de oleato de metilo

Tabla 6. Resultados oxidación de oleato de metilo con Lap-N00-Ti^a

Entrada	Temperatura (°C)	Disolvente	Conversión oleato (%)	Rendimiento epóxido (%) ^b
1	25	DCM	10	10
2	65	1,2-DCE	17	9

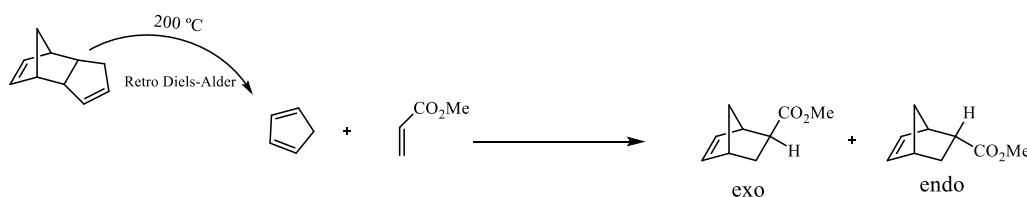
^aCondiciones de la reacción: oleato/CHP = 2:1 (molar); Catalizador: Lap-N00-Ti (7% mol respecto al CHP); 24 horas; 1,5 mL de disolvente. ^b Calculado respecto al reactivo limitante (CHP)

En los resultados que se recogen en la Tabla 6, se observa que se obtuvieron resultados bastante peores que con ciclohexeno, no superando un 10% de rendimiento, y, además, al aumentar la temperatura tampoco fue posible la mejora del rendimiento obtenido. Esto se debe a que a pesar de que mejore la conversión del oleato de metilo con la temperatura, el rendimiento en el epóxido no lo hace, sino que éste reacciona para dar productos de reacciones de oxidación laterales, tal como la oxidación alílica, confirmados mediante CG-MS.

4.3.2 Reacción de Diels-Alder

El análisis de la actividad catalítica de las especies de aluminio sintetizadas se realizó utilizando la reacción de Diels-Alder (DA) como reacción test. Como es sabido, la reacción de Diels-Alder es una de las reacciones orgánicas más importantes, que consiste en una reacción concertada de cicloadición [4+2] entre un dieno y un filodieno; a pesar de que esta reacción se puede llevar a cabo sin catalizadores, si quiere realizarse de forma catalítica, y así mejorar las selectividades y/o la velocidad de reacción, se requiere de ácidos de Lewis con una elevada oxofilia, capaces de coordinarse con el filodieno y promover su reacción.

En este trabajo, los complejos de aluminio preparados se probaron en la reacción de Diels-Alder entre acrilato de metilo y ciclopentadieno (esquema 14), que había sido ya ensayada en el grupo de investigación en numerosos estudios previos.⁴⁶⁻⁴⁸ El ciclopentadieno se comercializa como un dímero y es necesario llevar a cabo una reacción de retro Diels-Alder mediante calentamiento y destilación para poder utilizarlo en la reacción.



Esquema 14: Reacción test Diels-Alder entre acrilato de metilo y ciclopentadieno

El complejo metálico de aluminio se preparó como se ha explicado en el apartado 4.2, por reacción del AlEt_2Cl o AlCl_3 con el éter **100**. Además, el **100** actúa también como disolvente de la reacción, buscando desarrollar un sistema tándem disolvente/catalizador.

Se decidió comenzar ensayando esta reacción con diferentes cantidades de catalizador. Las reacciones se monitorizaron por cromatografía de gases, tomando muestra periódicamente con objeto de determinar la conversión y la selectividad. La selectividad es un parámetro de especial interés en este tipo de reacciones Diels-Alder ya que, en este caso, en la reacción se pueden formar dos productos diferentes: aducto endo y aducto exo.

En la Figura 12 se muestra una gráfica donde se recoge la conversión del acrilato de metilo con el tiempo, pudiéndose comparar los resultados obtenidos al usar distintas cantidades de catalizador ($\text{AlEt}_2\text{Cl}+\mathbf{100}$). Como se puede observar, el perfil cinético de las reacciones no varía, obteniendo los mismos resultados independientemente de la cantidad de catalizador utilizada. Los resultados son similares incluso a los obtenidos en la reacción sin catalizador, lo que parece indicar que el catalizador formado por el compuesto de aluminio con el éter **100** conduce a una especie catalíticamente inactiva en esta reacción de Diels-Alder. En todos los casos, se llega hasta conversiones del 40% en torno a las 2 horas de reacción, y a un 70% a las 6 horas, sin embargo, es necesario esperar hasta las 24 de reacción para alcanzar conversiones de más del 90%.

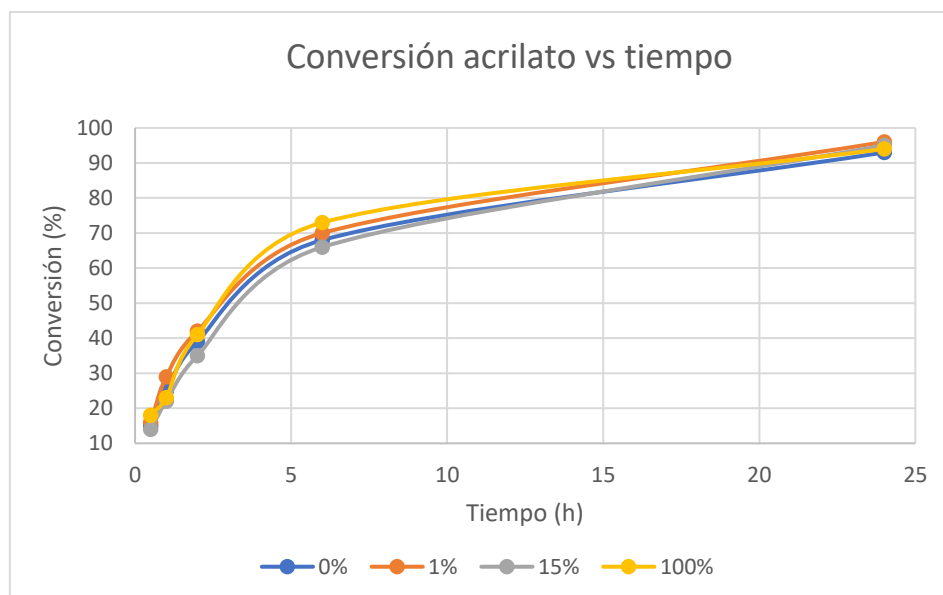


Figura 12: Comparación cinética: reacción de Diels-Alder en **100** con diferentes porcentajes de AlEt_2Cl

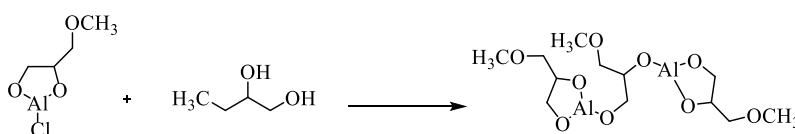
En la Tabla 7 se recogen los resultados obtenidos a las 24 horas en la reacción de acrilato de metilo y ciclopentadieno utilizando distintas condiciones de reacción.

Tabla 7. Resultados en la reacción Diels-Alder utilizando el complejo de aluminio preparado como catalizador^a

Entrada	Catalizador (mol %)	Disolvente	Conversión acrilato (%) ^b	Relación endo/exo ^b
1	-	100	93	5,1
2	AlEt ₂ Cl (1%)	100	96	5,0
3	AlEt ₂ Cl (15 %)	100	95	5,0
4	AlEt ₂ Cl (100%)	100	94	5,0
5	AlCl ₃ (15%)	100	95	4,9
6	-	CH ₂ Cl ₂	82	3,5

^aCondiciones de la reacción: Relación molar ciclopentadieno/acrilato=3/1; Temperatura ambiente; 1,0 mL de disolvente. ^bDeterminado por cromatografía de gases a las 24 horas de la reacción

En la tabla se puede observar que la conversión es muy alta en todos los casos, mayor del 90% cuando se utiliza el derivado de glicerol como disolvente y un 82% cuando el disolvente es diclorometano. El uso del catalizador de aluminio no produce ningún efecto significativo en la conversión, como ya se ha mostrado en la gráfica. En cuanto a los valores de la selectividad endo/exo, se aprecia una mejora al usar el **100** como disolvente, llegando a superar el valor de 5. Sin embargo, todos los valores de la relación endo/exo son inferiores a los que se espera para reacciones de Diels-Alder catalizadas por ácidos de Lewis de este tipo (endo/exo>8),^{49,50} lo que refuerza la hipótesis acerca de la inactividad de estos complejos. Probablemente esto se deba a que al utilizar **100** como disolvente existe tal concentración de grupos hidroxilo (-OH) en el medio que se produce, además de la hidrólisis de los enlaces Al-Et, la hidrólisis del enlace Al-Cl, que es el responsable de aportar la acidez al complejo de aluminio y, por tanto, de su actividad catalítica (esquema 15).



Esquema 15: Posible reacción de desactivación del complejo de aluminio

Comparando los resultados obtenidos al usar **100** con los obtenidos en diclorometano, se observa que cuando se utiliza el **100**, además de conversiones ligeramente superiores, se obtienen mejores selectividades que cuando se utiliza un disolvente orgánico tradicional como es el diclorometano (Tabla 7, Entradas 1-5 vs entrada 6). Este fenómeno es conocido como “efecto disolvente” y se conoce desde mediados del siglo pasado,⁵¹ pero cuya relevancia sigue vigente en estudios recientes.⁵² Como este fenómeno está relacionado con la acidez del disolvente se decidió probar otros disolventes derivados de glicerol que fuesen más ácidos que el **100**. Para la selección de estos disolventes, también derivados de glicerol, se tuvo en cuenta un parámetro de los mismos, que es el parámetro α . El parámetro α se relaciona con la acidez de los disolventes y representa la facilidad de este para actuar como dador de enlaces de hidrógeno. En la tesis de Alejandro Leal se determinaron numerosos parámetros para estos éteres de glicerol, incluido los valores de α que se van a considerar.⁴¹

A raíz de los valores de α , se seleccionaron los disolventes **3F00** y **3F03F** (Figura 13), con valores de 1,11 y 0,99, respectivamente, superiores al 0,72 del **100** y al 0,3 del diclorometano. Estos disolventes presentan átomos de flúor en su estructura, que de alguna forma pueden afectar a la acidez de los grupos hidroxilo.



Figura 13: Estructura molecular de 3F00 y 3F03F

Los resultados obtenidos con los disolventes **3F03F** y **3F00** se encuentran recogidos en la Figura 14, así como en la Tabla 8, donde se compararán con los resultados obtenidos con el éter **100** y con diclorometano.

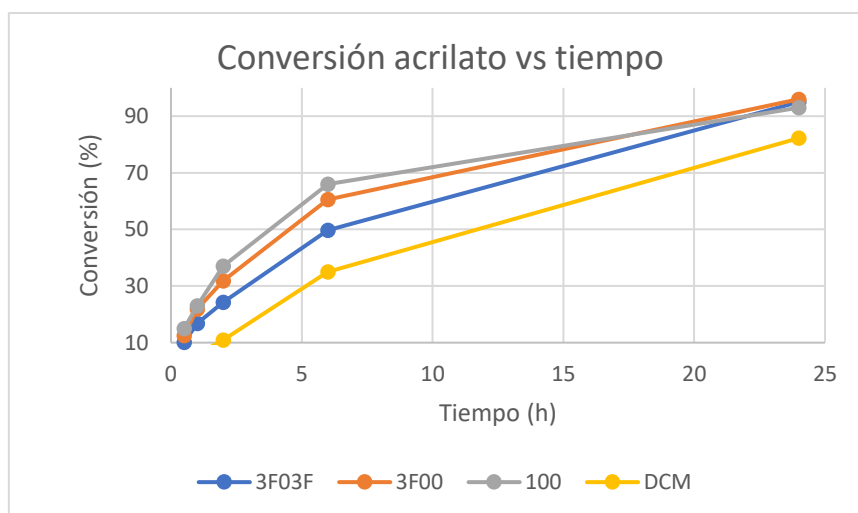


Figura 14: Comparación cinética de la reacción de DA en diferentes disolventes

Tabla 8. Resultados de la reacción utilizando otros disolventes^a

Entrada	Disolvente	Conversión acrilato (%) ^b	Relación endo/exo ^b
1	3F00	96	5,9
2	3F03F	95	5,1
3	100	93	5,1
4	DCM	82	3,5

^aCondiciones de la reacción: Relación molar ciclopentadieno/acrilato=3/1; T ambiente; 1,5 mL de disolvente. ^bDeterminado por cromatografía de gases a las 24 horas de la reacción

Como se observa claramente en la figura 14, la reacción de Diels-Alder presenta una cinética más rápida cuando se utilizan los éteres derivados de glicerol como medio de reacción en comparación con el diclorometano, esto es por el ya mencionado efecto disolvente. Sin embargo, con los disolventes **3F03F** y **3F00** no se obtienen mejoras en la velocidad de la reacción respecto al **100**.

Por el contrario, si nos fijamos en los valores de la selectividad (Tabla 8), sí que se ve aumentada selectividad (relación endo/exo) cuando se utiliza el **3F00** (la especie más ácida) como disolvente. Si se utiliza **3F03F** como disolvente se obtiene una selectividad y una cinética muy similar a la obtenida con **100**.

Además del parámetro α , se estudió otro parámetro solvatocrómico, conocido como parámetro de Reichardt E_N^T y está relacionado, además de con la acidez del disolvente, con la polaridad total. Este parámetro se define 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 conocido como betaína. Los valores de estos parámetros para los distintos disolventes estudiados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 9. Valores del parámetro de Reitchard para diferentes disolventes

Disolvente	CH ₂ Cl ₂	100	3F00	3F03F
E_N^T	0,31	0,71	0,78	0,71

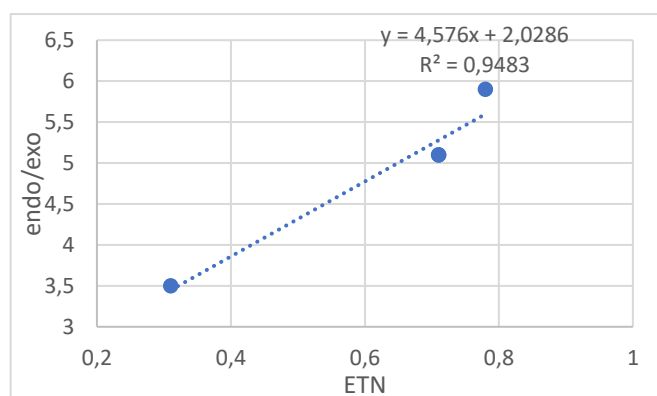


Figura 15: Cociente endo/exo vs al parámetro α de los disolventes utilizados en la reacción DA

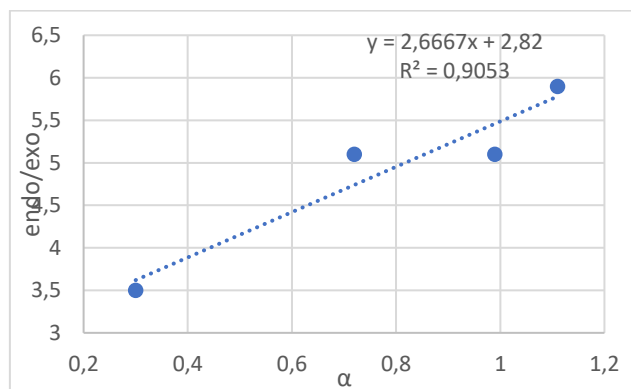


Figura 16: Cociente endo/exo vs al parámetro E_N^T de disolventes utilizados en la reacción DA

Como se muestra en las dos figuras (15 y 16), ambas ecuaciones se ajustan bastante bien a una regresión lineal, siendo la ecuación del parámetro E_N^T el que ofrece un mejor coeficiente de regresión ($R=0,948$); esto podría deberse a que este parámetro es más completo que el parámetro α y está relacionado, además de con la acidez, con la polaridad del disolvente. Esta tendencia puede extenderse y relacionarse con los perfiles cinéticos de la reacción, en el que la diferencia de las energías de los estados de transición diastereoméricos que conducen a la formación de los dos aductos obtenidos es dependiente de estos parámetros solvatocrómicos del disolvente. En cualquier caso, queda patente,

que un mayor valor de α y de E_N^T del disolvente conduce a una mejor selectividad en esta reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y acrilato de metilo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Preparación del éter **100**

En un reactor de 2 L se añaden 41g de KOH (0,73 mol) y 910 mL (22,5 mol) de MeOH; posteriormente se adicionan gota a gota 209 mL (3 mol) de glicidol. Una vez terminada la adición, la mezcla se agita a 65°C durante dos horas. Pasado este tiempo, la mezcla obtenida se neutraliza con HCl y el sólido formado (KCl) se filtra. La disolución filtrada se concentra a vacío para eliminar la máxima cantidad de MeOH posible. Posteriormente, se transvasa la mezcla a un matraz de 1 L y el compuesto se purifica por destilación fraccionada a vacío, calentando primero a 40°C hasta destilar todo el MeOH; y posteriormente a 100°C, recogiendo el éter **100** puro. El rendimiento aislado es de un 58%.

5.2 Preparación de los catalizadores

5.2.1 Preparación de los catalizadores homogéneos

Catalizador de titanio: en un matraz de fondo redondo de 10 mL se añaden 20 mg de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0,07 mmol) y 15 mg de **100** (0,14 mmol). La mezcla se agita calentando a 60 °C durante 16 horas. En el caso de prepararlo a presión reducida, se utiliza un Schlenk y se hace vacío hasta 300 mbar, agitando la mezcla durante 16 horas.

Este complejo se puede caracterizar por RMN usando DMSO deuterado como disolvente.

Catalizador de aluminio: Dentro de una caja seca, en un Schlenk de 10 mL, se añaden 1 mL de **100** (previamente secado en un liofilizador) y 3,25 μL de AlEt_2Cl (0,025 mmol). Una vez preparado el catalizador, éste se mantiene en atmósfera inerte.

5.2.2 Preparación de los catalizadores heterogéneos

Preparación del sólido Lap-N00: En un matraz de fondo redondo de 10 mL se añaden 500 mg de Laponita (secada previamente durante una noche en el desecador a 50 °C y a vacío), 88 mg de **N00Cl** (0,4 mmol) y se disuelven en 3 mL de MeOH. La mezcla se deja agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Una vez pasado este tiempo, la mezcla de reacción se filtra y el sólido resultante se lava con MeOH (5x1mL). La disolución procedente del lavado se analiza por ^1H -RMN. Por último, el sólido se seca a 50 °C y a vacío en el desecador durante un día.

Preparación del sólido Lap-N00-Ti: Posteriormente se añaden en un matraz de 10 mL de fondo redondo 57 mg de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0,2 mmoles) y el sólido Lap-N00 preparado en el paso anterior. Seguidamente se añaden 3 mL de éter dietílico seco y la suspensión se deja agitando durante 24 horas y bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. Una vez haya pasado el tiempo de reacción, el sólido se filtra y se lava con éter seco (5x1 mL). El sólido obtenido se deja en el desecador a temperatura ambiente y vacío durante 24 horas.

Preparación del sólido Lap-Ti: Se prepara siguiendo el mismo procedimiento que para la preparación de **Lap-N00-Ti**, pero usando 500 mg de Laponita seca sin funcionalizar.

5.3 Reacciones catalíticas

5.3.1. Reacción de epoxidación

Reacción de epoxidación en fase homogénea: En un matraz del 10 mL se añaden 1,5 mL de disolvente (100), 164 mg de ciclohexeno (2 mmol), y 0,07 mmol de catalizador. A continuación, se añade 1 mmol de oxidante: 182 μL de TBHP (disolución 5.5 M en decano) o 185 μL de CHP (disolución al 80 %). Como patrón interno se añaden 65 mg de mesitileno (0,54 mmol). La reacción se monitoriza por cromatografía de gases analizando alícuotas de la reacción filtradas a través de sílice. La cuantificación de los productos se realizó mediante rectas de calibrado previamente preparadas.

Reacción de epoxidación en fase heterogénea: En un matraz de fondo redondo de 10 mL se añaden 50 mg de catalizador (0,022 mmol de Ti), 41 mg de ciclohexeno o 144 mg de oleato de metilo (0,50 mmol en ambos casos), 40 mg de mesitileno (0,33 mmol) y 47 μL de CHP (0,25 mmol). Estos reactivos se disuelven en 1,5 mL de disolvente (diclorometano o 1,2-dicloroetano). Después de 24h, el catalizador se filtra, y el crudo de reacción se analiza por cromatografía de gases.

5.3.2 Reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y acrilato de metilo

El ciclopentadieno se obtiene por calentamiento y destilación fraccionada del compuesto comercial a 200°C. El ciclopentadieno obtenido se usa directamente en la reacción de Diels-Alder o antes de las 24 horas siguientes a la destilación conservándolo en frío.

En un Schlenk que contiene el catalizador de aluminio recién preparado (0,025 mmol) ya disuelto en el **100**, se añaden 44 mg (0,5 mmol) de acrilato de metilo. Transcurridos 15 minutos, se añaden 100 mg de ciclopentadieno (1,5 mmol). La reacción se monitoriza por cromatografía de gases analizando alícuotas de la reacción filtradas a través de sílice.

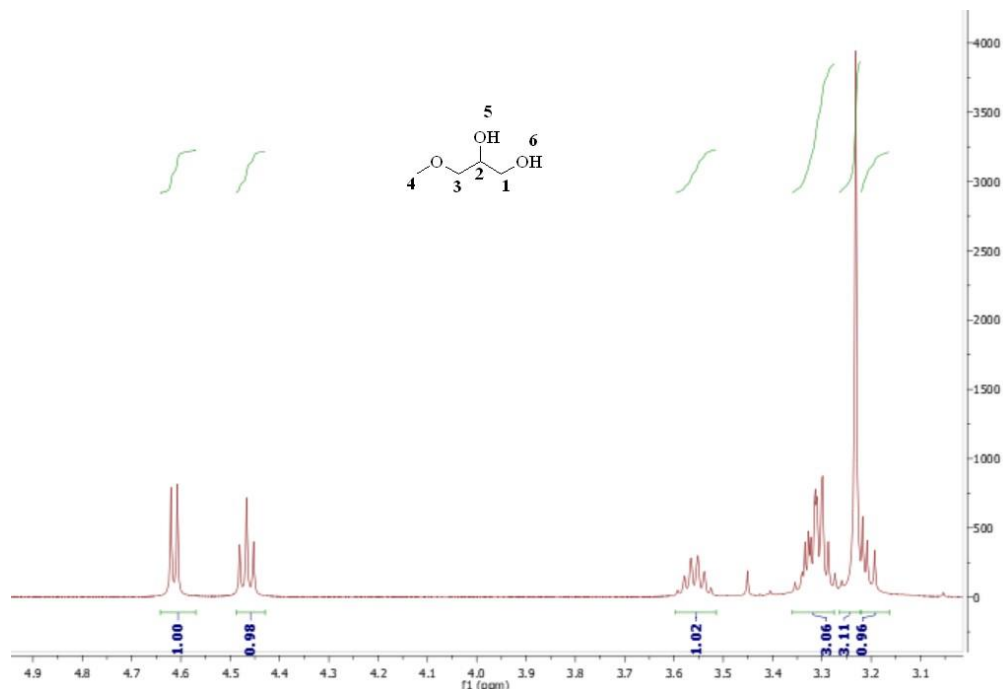
6.CONCLUSIONES

Para dar por finalizado este trabajo se reúnen las conclusiones alcanzadas:

- Ha sido posible la preparación un catalizador homogéneo de titanio por reacción de isopróxido de titanio y el éter **100** en relación molar 1:2. El catalizador se ha aplicado en la oxidación de ciclohexeno con hidroperóxidos, utilizando el mismo éter **100** como disolvente, conduciendo a bajos rendimiento de ciclohex-2-en-1-ol obtenido en la oxidación alílica del ciclohexeno.
- El uso de disolventes próticos en la reacción de oxidación de ciclohexeno con hidroperóxidos favorece la obtención del alcohol alílico, mientras que el uso de disolventes apróticos conduce mayoritariamente a la formación del epóxido.
- La preparación de un catalizador heterogéneo usando como soporte la arcilla Laponita y un líquido iónico derivado de glicerol como ligando coordinante para el titanio, ha permitido llevar a cabo la epoxidación de ciclohexeno predominante sobre la oxidación alílica, al contrario que el catalizador homogéneo. La recuperación y reutilización del catalizador permite realizar hasta 3 reacciones consecutivas sin pérdida de rendimiento y sin ningún lixiviado de titanio.
- Los resultados en la oxidación de otros sustratos, como el oleato de metilo, tanto con el catalizador homogéneo como con el heterogéneo, son significativamente inferiores a los obtenidos con ciclohexeno.
- El catalizador de aluminio utilizando el éter **100** como ligando fue inactivo en las reacciones de Diels-Alder, probablemente por la total sustitución de los enlaces Al-Cl con el exceso de hidroxilos en el medio de reacción.
- Los disolventes derivados de glicerol estudiados presentan un efecto positivo sobre la selectividad del producto endo respecto al diclorometano en la reacción de Diels-Alder. La selectividad de la reacción guarda una relación lineal con los parámetros α y E_N^T de los disolventes, siendo la selectividad directamente proporcional a los valores de dichos parámetros. El **3F00** es el que presenta una mejor selectividad de todos los ensayados.

7. ANEXOS

.Apartado A1: Espectro de ^1H -RMN de éter **100** sintetizado



^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 4,61 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, H_5), 4,46 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz, H_6), 3,56 (sx, 1H, $J = 5,2$ Hz, H_2), 3,26-3,36 (m, 3H, H_1 , H_{3a}), 3,23 (s, 3H, H_4), 3,21 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 9,8$ Hz, $J = 6,0$ Hz, H_{3b})

-Apartado A2: Condiciones cromatográficas de la reacción de epoxidación

CROMATÓGRAFO AGILENT 6890N

Detector: FID

Columna: Zebron ZB-5HT Inferno (polidimetilsiloxano con 5% de grupos fenilo sustituidos). Dimensiones columna: 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm

T^a del inyector: 230 $^{\circ}\text{C}$

T^a del detector: 250 $^{\circ}\text{C}$

Presión en el inyector: 9.9 psi

Caudal en el inyector: 27.5 mL/min

Gas portador: He

Programa de temperatura: 45 $^{\circ}\text{C}$ (5 min)-15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ -200 $^{\circ}\text{C}$ (0 min)-40 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ -150 (15 min)

Tiempos de retención bajo estas condiciones:

- Ciclohexeno: 4,77 min
- Óxido de ciclohexeno: 8,90 min
- oleato de metilo: 19,93 min
- Cumilhidroperóxido: 10,93 min
- Mesitylino: 10,74 min
- ciclohex-2-en-1-ol: 9,44 min
- Epóxido del oleato: 21,86 min
- Hidroperóxido de terbutilo: 5,23 min

Las rectas de calibrado preparadas para la cuantificación de los productos fueron:

$$Masa_{\text{óxido de ciclohexeno}} = Masa_{\text{mesitylino}} * \left(0.5602 \frac{Area_{\text{epóxido}}}{Area_{\text{mesitylino}}} + 0,0069 \right)$$

$$Masa_{\text{alcohol alílico}} = Masa_{\text{mesitylino}} * \left(0.5399 \frac{Area_{\text{alcohol}}}{Area_{\text{mesitylino}}} - 0,0149 \right)$$

$$Masa_{\text{epóxido del oleato}} = Masa_{\text{mesitylino}} * \left(0.9272 \frac{Area_{\text{epóxido}}}{Area_{\text{mesitylino}}} - 0,0658 \right)$$

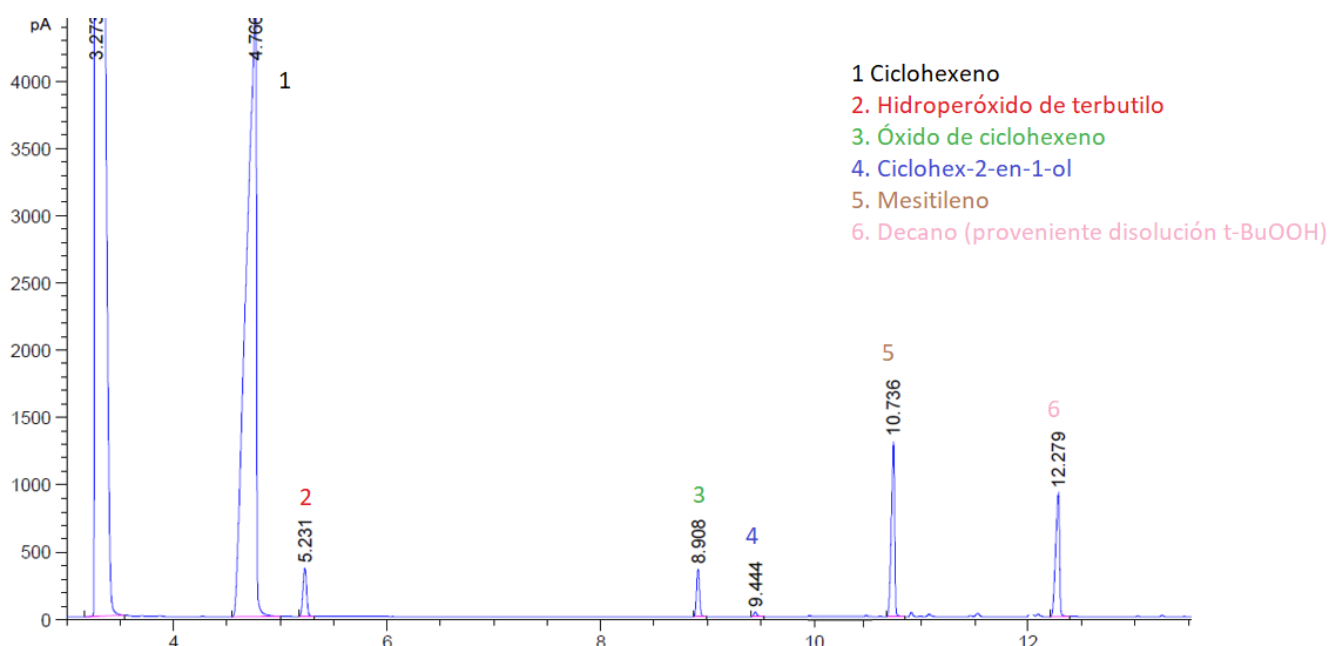


Figura A2: Cromatograma típico obtenido en la reacción de oxidación de ciclohexeno

-Apartado A2: Condiciones cromatográficas de la reacción de Diels-Alder

CROMATÓGRAFO AGILENT 7890N

Columna: Zebron ZB-5HT Inferno (polidimetilsiloxano con 5% de grupos fenilo sustituidos). Dimensiones columna: 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm

Detector: FID

T^a del inyector: 230 °C

T^a del detector: 300 °C

Presión en el inyector: 12.65 psi

Caudal en el inyector: 24,7 mL/min

Gas portador: He

Programa de temperatura: 50° C (3 min)- 25°C/min-100°C (9 min)

Tiempos de retención bajo estas condiciones:

- Acrilato de metilo: 3.16 min
- Diciclopentadieno: 9,47 min
- Aducto exo: 11,94 min
- Aducto endo: 12,35 min

Para la cuantificación de los productos, se utilizó la siguiente recta de calibrado:

$$\frac{n_{aductos}}{n_{acrilato}} = 0,3398 * \frac{\text{Área}_{aductos}}{\text{Área}_{acrilato}} + 0,0036$$

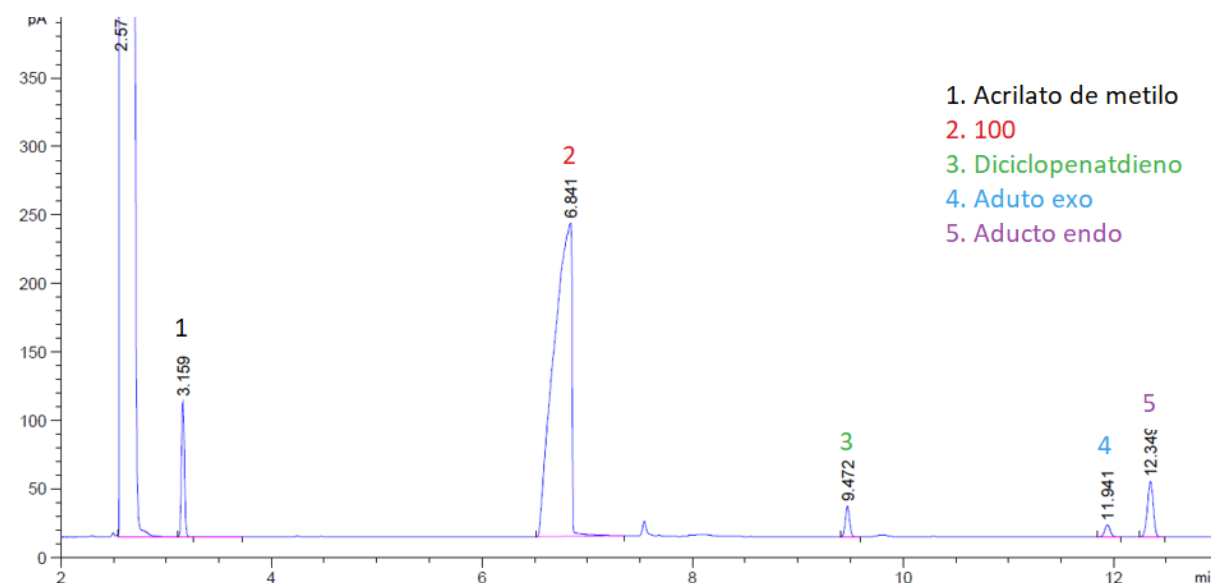


Figura A3: Cromatograma típico obtenido en la reacción de Diels-Alder entre acrilato de metilo y ciclopentadieno

8. BIBLIORAFÍA

- (1) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *39* (1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>.
- (2) Anastas, P.; Warner, J.; Anastas, P.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, New York, 2000.
- (3) G. Calvo-Flores, F.; Monteagudo-Arrebola, M.; Dobado, J.; Isac-García, J. Green and Bio-Based Solvent. *Top. Curr. Chem. Z* **2018**, *316*, 18. <https://doi.org/10.1007/s41061-018-0191-6>.
- (4) Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P. Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (12), 1517–1525. <https://doi.org/10.1021/op4002565>.
- (5) Díaz-Álvarez, A. E.; Francos, J.; Lastra-Barreira, B.; Crochet, P.; Cadierno, V. Glycerol and Derived Solvents: New Sustainable Reaction Media for Organic Synthesis. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (22), 6208–6227. <https://doi.org/10.1039/C1CC10620A>.
- (6) Palkovits, R.; Tajvidi, K.; Ruppert, A. M.; Procelewska, J. Heteropoly Acids as Efficient Acid Catalysts in the One-Step Conversion of Cellulose to Sugar Alcohols. *Chem. Commun.* **2010**, *47* (1), 576–578. <https://doi.org/10.1039/C0CC02263B>.
- (7) Pahl, G. Biodiesel: Growing a New Energy Economy. *Biodiesel Grow. New Energy Econ.* **2008**.
- (8) Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. Improved Utilisation of Renewable Resources: New Important Derivatives of Glycerol. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 13–30. <https://doi.org/10.1039/B710561D>.
- (9) Perales, E.; García, J. I.; Pires, E.; Aldea, L.; Lomba, L.; Giner, B. Ecotoxicity and QSAR Studies of Glycerol Ethers in *Daphnia Magna*. *Chemosphere* **2017**, *183*, 277–285. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.107>.
- (10) García, J. I.; Pires, E.; Aldea, L.; Lomba, L.; Perales, E.; Giner, B. Ecotoxicity Studies of Glycerol Ethers in *Vibrio Fischeri*: Checking the Environmental Impact of Glycerol-Derived Solvents. *Green Chem.* **2015**, *17* (8), 4326–4333. <https://doi.org/10.1039/C5GC00857C>.
- (11) Perales, E.; García García, C.; Lomba, L.; García, J.; Pires, E.; Sancho, C.; Navarro, E.; Giner, B. Comparative Ecotoxicity Study of Glycerol-Biobased Solvents. *Environ. Chem.* **2017**, *14*, 370. <https://doi.org/10.1071/EN17082>.
- (12) García, J. I.; García-Marín, H.; Mayoral, J. A.; Pérez, P. Green Solvents from Glycerol. Synthesis and Physico-Chemical Properties of Alkyl Glycerol Ethers. *Green Chem.* **2010**, *12* (3), 426–434. <https://doi.org/10.1039/B923631G>.
- (13) García, J. I.; García-Marín, H.; Mayoral, J. A.; Pérez, P. Quantitative Structure–Property Relationships Prediction of Some Physico-Chemical Properties of Glycerol Based Solvents. *Green Chem.* **2013**, *15* (8), 2283–2293. <https://doi.org/10.1039/C3GC40694F>.
- (14) Leal-Duaso, A.; Pérez, P.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; García, J. I. Glycerol as a Source of Designer Solvents: Physicochemical Properties of Low Melting Mixtures Containing Glycerol Ethers and Ammonium Salts. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (41), 28302–28312. <https://doi.org/10.1039/C7CP04987K>.
- (15) Moity, L.; Shi, Y.; Molinier, V.; Dayoub, W.; Lemaire, M.; Aubry, J.-M. Hydrotropic Properties of Alkyl and Aryl Glycerol Monoethers. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117* (31), 9262–9272. <https://doi.org/10.1021/jp403347u>.
- (16) Leal-Duaso, A.; Caballero, M.; Urriolabeitia, A.; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Pires, E. Synthesis of 3-Alkoxypropan-1,2-Diols from Glycidol: Experimental and Theoretical Studies for the Optimization of the Synthesis of Glycerol Derived Solvents. *Green Chem* **2017**, *19*. <https://doi.org/10.1039/C7GC01583F>.
- (17) Leal-Duaso, A.; Gracia-Barberán, S.; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Pires, E. Readily Scalable Methodology for the Synthesis of Nonsymmetric Glyceryl Diethers by a Tandem Acid-/Base-

- Catalyzed Process. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24* (2), 154–162. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00411>.
- (18) Leal-Duaso, A.; Pérez, P.; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Pires, E. Glycerol-Derived Solvents: Synthesis and Properties of Symmetric Glyceryl Diethers. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7* (15), 13004–13014. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b02105>.
- (19) Abranches, D. O.; Benfica, J.; Soares, B. P.; Leal-Duaso, A.; Sintra, T. E.; Pires, E.; Pinho, S. P.; Shimizu, S.; Coutinho, J. A. P. Unveiling the Mechanism of Hydrotropy: Evidence for Water-Mediated Aggregation of Hydrotropes around the Solute. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (52), 7143–7146. <https://doi.org/10.1039/D0CC03217D>.
- (20) Soares, B. P.; Abranches, D. O.; Sintra, T. E.; Leal-Duaso, A.; García, J. I.; Pires, E.; Shimizu, S.; Pinho, S. P.; Coutinho, J. A. P. Glycerol Ethers as Hydrotropes and Their Use to Enhance the Solubility of Phenolic Acids in Water. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8* (14), 5742–5749. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c01032>.
- (21) Velasco-Lozano, S.; Roca, M.; Leal-Duaso, A.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Moliner, V.; López-Gallego, F. Selective Oxidation of Alkyl and Aryl Glyceryl Monoethers Catalysed by an Engineered and Immobilised Glycerol Dehydrogenase. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (44), 12009–12020. <https://doi.org/10.1039/D0SC04471G>.
- (22) Piedrabuena, D.; Rumbero, Á.; Pires, E.; Leal-Duaso, A.; Civera, C.; Fernández-Lobato, M.; Hernaiz, M. J. Enzymatic Synthesis of Novel Fructosylated Compounds by Ffase from *Schwanniomyces Occidentalis* in Green Solvents. *RSC Adv.* **2021**, *11* (39), 24312–24319. <https://doi.org/10.1039/D1RA01391B>.
- (23) Wolfson, A.; Dlugy, C.; Shotland, Y. Glycerol as a Green Solvent for High Product Yields and Selectivities. *Environ. Chem. Lett.* **2007**, *5* (2), 67–71. <https://doi.org/10.1007/s10311-006-0080-z>.
- (24) Gu, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. Glycerol as An Efficient Promoting Medium for Organic Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (13), 2007–2012. <https://doi.org/10.1002/adsc.200800328>.
- (25) Staszak-Jirkovský, J.; Subbaraman, R.; Strmcnik, D.; Harrison, K. L.; Diesendruck, C. E.; Assary, R.; Frank, O.; Kobr, L.; Wiberg, G. K. H.; Genorio, B.; Connell, J. G.; Lopes, P. P.; Stamenkovic, V. R.; Curtiss, L.; Moore, J. S.; Zavadil, K. R.; Markovic, N. M. Water as a Promoter and Catalyst for Dioxygen Electrochemistry in Aqueous and Organic Media. *ACS Catal.* **2015**, *5* (11), 6600–6607. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b01779>.
- (26) Gedye, G. R. Effect of Water as a Promoter of Chemical Reactions. *Sci. Prog. Twent. Century 1919-1933* **1929**, *24* (94), 248–262.
- (27) Tarama, K.; Funabiki, T. Butadiene Hydrogenation by Pentacyanocobaltate (II) in Glycerin Solvent. *Bull Chem Soc Jpn* **1968**, *41*, 1744.
- (28) Wolfson, A.; Dlugy, C. Palladium-Catalyzed Heck and Suzuki Coupling in Glycerol. *Chem. Pap.* **2007**, *61* (3), 228–232. <https://doi.org/10.2478/s11696-007-0026-3>.
- (29) Leal-Duaso, A.; Mayoral, J. A.; Pires, E. Steps Forward toward the Substitution of Conventional Solvents in the Heck–Mizoroki Coupling Reaction: Glycerol-Derived Ethers and Deep Eutectic Solvents as Reaction Media. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8* (34), 13076–13084. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c04862>.
- (30) Bakhrou, N.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. Ring-Closing Metathesis in Glycerol under Microwave Activation. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (30), 3935–3937. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.05.101>.
- (31) García-Marín, H.; Toorn, J. C. van der; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Arends, I. W. C. E. 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. <https://doi.org/10.1039/B913052G>.
- (32) Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. Applications of Ionic Liquids in the Chemical Industry. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *37* (1), 123–150. <https://doi.org/10.1039/B006677J>.

- (33) Wang, B.; Qin, L.; Mu, T.; Xue, Z.; Gao, G. Are Ionic Liquids Chemically Stable? *Chem. Rev.* **2017**, *117* (10), 7113–7131. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00594>.
- (34) Zhu, S.; Chen, R.; Wu, Y.; Chen, Q.; Zhang, X.; Yu, Z. A Mini-Review on Greenness of Ionic Liquids. *Chem. Biochem. Eng. Q.* **2009**, *23* (2), 207–211.
- (35) Wu, S.; Zeng, L.; Wang, C.; Yang, Y.; Zhou, W.; Li, F.; Tan, Z. Assessment of the Cytotoxicity of Ionic Liquids on *Spodoptera Frugiperda* 9 (Sf-9) Cell Lines via in Vitro Assays. *J. Hazard. Mater.* **2018**, *348*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.01.028>.
- (36) Andreev, I. A.; Ratmanova, N. K.; Augustin, A. U.; Ivanova, O. A.; Levina, I. I.; Khrustalev, V. N.; Werz, D. B.; Trushkov, I. V. Protic Ionic Liquid as Reagent, Catalyst, and Solvent: 1-Methylimidazolium Thiocyanate. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2021**, *60* (14), 7927–7934. <https://doi.org/10.1002/anie.202016593>.
- (37) Das, S.; Kashyap, N.; Kalita, S.; Bora, D. B.; Borah, R. Chapter One - A Brief Insight into the Physicochemical Properties of Room-Temperature Acidic Ionic Liquids and Their Catalytic Applications in CC Bond Formation Reactions. In *Advances in Physical Organic Chemistry*; Williams, I. H., Williams, N. H., Eds.; Academic Press, 2020; Vol. 54, pp 1–98. <https://doi.org/10.1016/bs.apoc.2020.07.002>.
- (38) Amarasekara, A. S. Acidic Ionic Liquids. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (10), 6133–6183. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00763>.
- (39) Greaves, T. L.; Drummond, C. J. Protic Ionic Liquids: Properties and Applications. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (1), 206–237. <https://doi.org/10.1021/cr068040u>.
- (40) Greaves, T. L.; Drummond, C. J. Protic Ionic Liquids: Evolving Structure–Property Relationships and Expanding Applications. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (20), 11379–11448. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00158>.
- (41) Leal Duaso, A. Disolventes biobasados derivados de glicerol: Síntesis, propiedades y aplicaciones. Tesis doctoral, Universidad de Zaragoza, 2020.
- (42) Fraile, J. M.; García, J. I.; Massam, J.; Mayoral, J. A. Clay-Supported Non-Chiral and Chiral Mn(Salen) Complexes as Catalysts for Olefin Epoxidation. *J. Mol. Catal. Chem.* **1998**, *136* (1), 47–57. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(98\)00013-2](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(98)00013-2).
- (43) Fraile, J. M.; García, N.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A. Scope and Limitations of One-Pot Multistep Reactions with Heterogeneous Catalysts: The Case of Alkene Epoxidation Coupled to Epoxide Ring-Opening. *Catal. Today* **2011**, *173* (1), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2011.03.067>.
- (44) Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Mènorval, L. C. de; Rachdi, F. A New Titanium–Silica Catalyst for the Epoxidation of Non-Functionalized Alkenes and Allylic Alcohols. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, No. 5, 539–540. <https://doi.org/10.1039/C39950000539>.
- (45) Dorado, V.; Gil, L.; Mayoral, J. A.; Herrerías, C. I.; Fraile, J. M. Synthesis of Fatty Ketoesters by Tandem Epoxidation–Rearrangement with Heterogeneous Catalysis. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10* (6), 1789–1795. <https://doi.org/10.1039/C9CY01899A>.
- (46) Cativiela, C.; Figueras, F.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. Clay-Catalysed Asymmetric Diels-Alder Reaction of Cyclopentadiene with Chiral Acrylates. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4* (2), 223–228. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)82342-3](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)82342-3).
- (47) Cativiela, C.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Royo, Ana. J.; Salvatella, L. Fluorinated Alcohols as Solvents for Diels-Alder Reactions of Chiral Acrylates. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4* (7), 1613–1618. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)80368-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)80368-7).
- (48) Cativiela, C.; Figueras, F.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Royo, A. J. Silica and Alumina Modified by Lewis Acids as Catalysts in Diels-Alder Reactions of Chiral Acrylates. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4* (4), 621–624. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)80163-9](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)80163-9).
- (49) Luis, S. V.; Burguete, M. I.; Ramirez, N.; Mayoral, J. A.; Cativiela, C.; Royo, A. J. Polymer-Supported Ti and Al Lewis Acids as Catalysts in Diels-Alder Reactions. *React. Polym.* **1992**, *18* (3), 237–248. [https://doi.org/10.1016/0923-1137\(92\)90654-K](https://doi.org/10.1016/0923-1137(92)90654-K).

- (50) Dias, L. C. Chiral Lewis Acid Catalysts in Diels-Alder Cycloadditions: Mechanistic Aspects and Synthetic Applications of Recent Systems. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8* (4), 289–332. <https://doi.org/10.1590/S0103-50531997000400002>.
- (51) Berson, J. A.; Mueller, W. A. Solvent Effects on the Stereoselectivity of Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2* (4), 131–135. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)99222-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)99222-6).
- (52) Yadav, V. K.; Prasad, D. L. V. K.; Yadav, A.; Yadav, K. On the Solvent- and Temperature-Driven Stereoselectivity of the Diels–Alder Cycloaddition Reactions of Furan with Maleic Anhydride and Maleimide. *J. Phys. Org. Chem.* **2021**, *34* (2). <https://doi.org/10.1002/poc.4131>.