

TESIS DE LA UNIVERSIDAD
DE ZARAGOZA

2021

311

Vicente Dorado Horrillo

Métodos catalíticos y sostenibles para la transformación y rotura de ésteres grasos

Director/es

Fraile Dolado, José María
Herrerías Larripa, Clara Isabel

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

ISSN 2254-7606



Premsas de la Universidad
Universidad Zaragoza

Tesis Doctoral

**MÉTODOS CATALÍTICOS Y SOSTENIBLES PARA
LA TRANSFORMACIÓN Y ROTURA DE ÉSTERES
GRASOS**

Autor

Vicente Dorado Horrillo

Director/es

Fraile Dolado, José María
Herrerías Larripa, Clara Isabel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Química Orgánica

2020

*MÉTODOS CATALÍTICOS Y
SOSTENIBLES PARA LA
TRANSFORMACIÓN Y
ROTURA DE ÉSTERES
GRASOS*

Memoria presentada por Vicente Dorado Horrillo para optar
al grado de Doctor

Directores

Dr. José María Fraile Dolado

Dra. Clara Isabel Herrerías Larripa

JOSÉ MARÍA FRAILE DOLADO, Investigador Científico del CSIC en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), centro mixto CSIC-Universidad de Zaragoza, y

CLARA ISABEL HERRERÍAS LARRIPA, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICAN

Que la memoria “**Métodos catalíticos y sostenibles para la transformación y rotura de ésteres grasos**” ha sido realizada en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), centro mixto CSIC-Universidad de Zaragoza, bajo su inmediata dirección y que, hallándose concluida, reúne las condiciones necesarias para su defensa, por lo que autorizan su presentación.

Zaragoza, 21 de Julio de 2020

Fdo: Dr. José M. Fraile Dolado

Fdo: Dra. Clara I. Herrerías Larripa

Hace algo más de cuatro años que empecé con mi etapa doctoral. Realizar una tesis doctoral no es tarea sencilla, todo el mundo sabe que es un trabajo arduo y que cuesta mucho sacar una investigación hacia adelante. Además, empezar esta etapa alejado 750 km de mis familiares y amigos no facilitó el trabajo. Sin embargo, he tenido la enorme suerte de coincidir con compañeros que me han ayudado y apoyado enormemente, haciendo posible llevar a buen puerto este trabajo. Por esta razón, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a cada una de ellas.

En primer lugar, me gustaría agradecer a una persona que ya no está entre nosotros físicamente, pero que sigue en vivo en nuestros pensamientos. Me refiero a José Ignacio, que fue la persona que hizo posible mi llegada a Zaragoza. Fue con la primera persona del grupo de investigación con la contacté y me ayudó muchísimo con la siempre molesta y necesaria burocracia. Una vez llegué a Zaragoza, se preocupó por enseñarme el recinto de la Universidad, la Facultad de Ciencias y los alrededores, ayudándome a conocer la ciudad. Nunca olvidaré lo que hiciste por mí, muchas gracias José Ignacio. Que descanse en paz.

En segundo lugar, y no menos importante, me gustaría dar las gracias a mis directores de tesis. Muchas gracias a Clara y a Chema por su apoyo y orientación durante toda la tesis, por su paciencia cuando entraba a sus despachos a pedir ayuda por alguna reacción que no funcionaba o algún espectro de RMN que no entendía y por todo lo que me han enseñado. Su dirección ha sido fundamental para la finalización de este trabajo. Os estaré siempre agradecido.

Por supuesto, también agradezco el conocimiento que me han transmitido el resto de miembros del grupo durante estos años: Elísabet, Eugenio, José Antonio y Luis.

Me gustaría agradecer al Dr. Arjan Kleij y al resto de los miembros de su grupo de investigación, en especial a Cristina, su disponibilidad y simpatía durante mi estancia en el ICIQ de Tarragona. Aunque no se consiguieran los resultados que buscábamos, la experiencia en un centro de investigación tan prestigioso como el ICIQ fue muy enriquecedora.

Durante mi tesis he coincidido en el laboratorio con muchas personas, y de muchas de ellas guardo un especial recuerdo. Me gustaría empezar por quienes he compartido etapa doctoral. Me acuerdo de los primeros días en el laboratorio con Bea, con quien lo compartiría durante los próximos dos años. No fue fácil al principio con ese carácter tuyo tan peculiar, pero pronto me gané tu confianza y después de más de cuatro

años seguimos manteniendo una gran amistad. Gracias a ti conocí la ciudad, hice amigos y conocí a alguien muy especial. Bea, te agradezco todo lo que hiciste por mí y sigues haciendo, no sé que hubiera hecho sin ti. Zoel, por todas esas conversaciones en la galería que hacían el trabajo mucho mucho más ameno. Nuestro “frikismo” no tenía límites. Alejandro, por tu compañía estos años en los que hemos asistido juntos a congresos y en los que nos hemos apoyado mutuamente cuando la tesis nos ahogaba.

A las demás personas que han pasado por el laboratorio: Carlos, David, Ana, Lena, Raúl, Raquel del Rincón y demás estudiantes. De todos ellos guardo algún recuerdo especial, y con algunos aún mantengo relación después de tantos años, como Raquel del Rincón y Raúl. Como no acordarme de Rosa, con quien la conversación no tenía fin. Muchas gracias por tu alegría.

A Fernando y Susana les agradezco sus consejos y su sabiduría, ha sido un placer compartir tiempo y trabajo con vosotros. Por supuesto, también me acuerdo del resto de los bioquímicos: Nicoll, Guillermo y Javi. Gracias a Javi por esas conversaciones y risas en el laboratorio, a pesar de tu antimadridismo.

A mis actuales compañeras de trabajo. Janeth y Sara, por introducir la merienda en el laboratorio como una tradición. A Raquel le agradezco su amistad y compañía que ha hecho que la etapa de escritura fuera mucho más llevadera.

Al Servicio de Análisis Químico de la Universidad de Zaragoza por los análisis de los catalizadores de Ti y Sn preparados y por felicitar me los datos de tratamiento de las muestras.

No puedo olvidar donde empezó todo, la Facultad de Ciencias de la Universidad de Extremadura. A mis compañeros de carrera y máster: Nieves, Juan, Juan Carlos, Carlos, Miguel, Jesús, Jorge, María y María José, por su amistad. Sobre todo, gracias a Juan por aguantarme y enseñarme durante mis primeros pasos en un laboratorio de química orgánica. A Martín y José Luis, mis tutores de TFG y TFM, por picarme el gusanillo por la química orgánica.

A mis amigos de Badajoz, en especial a Fernando, Julio y Nelson, a los que considero como hermanos, que me han animado desde que empecé esta etapa.

A mi familia, por su apoyo e interés. A mis padres, por la educación que me han brindado, por su confianza y porque sin ellos nunca hubiera alcanzado nada de lo que he conseguido. Todo lo que soy hoy en día es gracias a vuestro esfuerzo. A mi hermana, por su amor y porque siempre está ahí pase lo que pase.

Especialmente, me gustaría agradecer a Macarena todo lo que me ha apoyado los últimos tres años. Gracias por tus ánimos, por darme fuerzas cada vez que me iba a casa cabreado por alguna reacción y por sacarme una sonrisa cada día. Por tu apoyo incondicional, por hacerme feliz. En fin, gracias por todo.

Por último, quisiera agradecer al MINECO por la financiación que ha hecho posible la realización de esta tesis doctoral (Catálisis y biodisolventes para procesos de biorrefinería sostenibles, CTQ2014-52367R) y la concesión de mi beca FPI (BES-2015-075884). También a la Diputación General de Aragón (Grupo consolidado E37_17R: Catálisis heterogénea en síntesis orgánicas selectivas), al ISQCH (centro mixto CSIC-Universidad de Zaragoza) y al Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Zaragoza.

Abreviaturas

acac	Acetilacetato
AIBN	Azobisisobutironitrilo
APT	Attached Proton Test
Ar	Arilo
BVMO	Baeyer-Villiger monooxygenase
c	Cuadruplete
CALB	<i>Candida antarctica</i> Lipase B
Cat.	Catalizador
CG-EM	Cromatografía de gases-espectrometría de masas
CHP	Cumene hydroperoxide (Hidroperóxido de cumeno)
Conv.	Conversión
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de doblete de dobletes
ddt	Doblete de doblete de tripletes
dddd	Doblete de doblete de doblete de dobletes
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina

DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Exceso enantiomérico
h	Horas
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HOTf	Ácido tríflico (trifluorometanosulfónico)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HSQC	Heteronuclear Simple Quantum Coherence
HT	Hidrotalcita
Hz	Hercios
ICP-OES	Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry
ⁱ Pr	Isopropilo
J	Constante de acoplamiento
LA	Lewis Acid
m	Multiplete
m/z	Relación masa/carga
mayoritario	Isómero mayoritario
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chloroperbenzoic acid (ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico)
minoritario	Isómero minoritario

MPa	Megapascales
Mt	Millones de toneladas
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleótido
NADP ⁺	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide (<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina)
[O]	Oxidante
OTf	Triflato (trifluorometanosulfonato)
PCC	Pyridinium chlorochromate (clorocromato de piridinio)
PDC	Pyridine-2,6-dicarboxylic acid (ácido piridin-2,6-dicarboxílico)
<i>P. fluorescens</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
Ph	Fenilo
<i>P. putida</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
ppm	Partes por millón
pTosOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
q	Quintuplete
Q-TOF	Quadrupole Time of Flight
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete
t	Tiempo, triplete o tonelada (según contexto)
T	Temperatura

t. amb.	Temperatura ambiente
TBAB	Tetra n-butylammonium bromide (bromuro de tetra-n-butilamonio)
TBHP	<i>tert</i> -Butyl hydroperoxide (hidroperóxido de <i>terc</i> -butilo)
^t Bu	<i>terc</i> -Butilo
td	Triplete de dobletes
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
TFA	Trifluoroacetic acid (ácido trifluoroacético)
TFE	2,2,2-Trifluoroethanol (2,2,2-trifluoroetanol)
TFT	α,α,α -Trifluorotoluene (α,α,α -trifluorotolueno)
THF	Tetrahydrofuran (tetrahidrofurano)
TLL	Thermomyces lanuginosus lipase
t _R	Tiempo de retención
trat.	Tratamiento
tt	Triplete de tripletes

ÍNDICE

Abreviaturas	11
ÍNDICE	15
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	21
CAPÍTULO 1: Obtención y reactividad de cetoésteres grasos	33
1.1. Antecedentes	35
1.1.1. Reacción de epoxidación de ésteres grasos insaturados	37
1.1.2. Preparación de cetonas derivadas de ácidos o ésteres grasos insaturados	43
1.1.3. Reacción de Baeyer-Villiger.....	47
1.1.4. Transposición o reordenamiento de Beckmann	51
1.2. Resultados y discusión	56
1.2.1. Epoxidación de ésteres grasos insaturados catalizada por Ti-SiO ₂	56
1.2.2. Transposición de Meinwald de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados	69
1.2.3. Combinación de la reacción de epoxidación de ésteres grasos insaturados con la transposición del correspondiente epóxido.....	86
1.2.4. Oxidación de Baeyer-Villiger de cetoésteres derivados de ésteres grasos	89
1.2.5. Transposición de Beckmann a partir de oximas derivadas de ésteres grasos	99
1.2.6. Combinación epoxidación-Meinwald-oximación-Beckmann para la obtención de amidas secundarias derivadas de ésteres grasos insaturados	109
1.3. Conclusiones	115
CAPÍTULO 2: Obtención de hidroxíésteres grasos por hidrogenólisis	117
2.1. Antecedentes	119
2.1.1. Reducción de epóxidos	119
2.1.2. Oxidación de alcoholes.....	127
2.2. Resultados y discusión	134
2.2.1. Hidrogenólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados .	134
2.2.2. Combinación de la reacción de epoxidación de ésteres grasos insaturados con la hidrogenólisis del correspondiente epóxido	149
2.2.3. Oxidación catalítica de alcoholes secundarios derivados de ésteres grasos	158
2.3. Conclusiones	168
CAPÍTULO 3: Obtención de dihidroxíésteres grasos y rotura oxidativa ..	169
3.1. Antecedentes	171
3.1.1. Síntesis de dioles vecinales.....	171

3.1.2.	Rotura oxidativa de alquenos y dioles vecinales	179
3.2.	Resultados y discusión	188
3.2.1.	Hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados	188
3.2.2.	Rotura oxidativa de dioles vecinales derivados de ésteres grasos insaturados	206
3.2.3.	Combinación de la reacción de hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados con la rotura oxidativa del correspondiente diol vecinal.....	221
3.3.	Conclusiones.....	224
CAPÍTULO 4: Parte experimental.....		225
4.1.	Procedimientos generales.....	227
4.1.1.	Espectroscopia	227
4.1.2.	Cromatografía de gases y determinación de resultados	227
4.2.	Reacción de epoxidación	229
4.2.1.	Preparación y análisis del catalizador de Ti-SiO ₂	229
4.2.2.	Método general.....	230
4.2.3.	Reacción de epoxidación del oleato de metilo	231
4.2.4.	Reacción de epoxidación del elaidato de metilo	233
4.2.5.	Reacción de epoxidación del erucato de metilo	235
4.2.6.	Reacción de epoxidación del ricinoleato de metilo.....	237
4.2.7.	Reacción de epoxidación del linoleato de metilo.....	239
4.3.	Reacción de transposición de epóxidos de ésteres grasos	242
4.3.1.	Método general.....	242
4.3.2.	Reacción de transposición del <i>cis</i> -9,10-epoxiestearato de metilo	243
4.3.3.	Reacción de transposición del <i>trans</i> -9,10-epoxiestearato de metilo.....	245
4.3.4.	Reacción de transposición del <i>cis</i> -13,14-epoxidocosanoato de metilo.	246
4.3.5.	Reacción de transposición del <i>cis</i> -9,10-epoxi-12(<i>R</i>)-hidroxiestearato de metilo	248
4.3.6.	Reacción de transposición del <i>cis,cis</i> -9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo	252
4.4.	Combinación epoxidación-transposición.....	257
4.4.1.	Reacción combinada epoxidación-transposición del oleato de metilo..	257
4.5.	Oxidación de Baeyer-Villiger de cetoésteres derivados de ésteres grasos... ..	259
4.5.1.	Preparación y análisis de los catalizadores de Sn soportados en diferentes arcillas	259
4.5.2.	Oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo	260
4.6.	Transposición de Beckmann de cetoésteres derivados de ésteres grasos	262
4.6.1.	Síntesis de la oxima derivada del 9(10)-oxoestearato de metilo	262

4.6.2.	Transposición de Beckmann del 9(10)-(hidroxiimino)estearato de metilo ..	264
4.6.3.	Transposición de Beckmann en 'one-pot' a partir del 9(10)-oxoestearato de metilo ..	266
4.7.	Reacción de hidrogenólisis de epóxidos de ésteres grasos ..	267
4.7.1.	Método general.....	267
4.7.2.	Reacción de hidrogenólisis del <i>cis</i> -9,10-epoxiestearato de metilo	268
4.7.3.	Reacción de hidrogenólisis del <i>trans</i> -9,10-epoxiestearato de metilo....	270
4.7.4.	Reacción de hidrogenólisis del <i>cis</i> -13,14-epoxidocosanoato de metilo	271
4.7.5.	Reacción de hidrogenólisis del <i>cis</i> -9,10-epoxi-12(<i>R</i>)-hidroxiestearato de metilo ..	273
4.7.6.	Reacción de hidrogenólisis del <i>cis,cis</i> -9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo ..	278
4.8.	Reacción de oxidación de alcoholes derivados de ésteres grasos.....	282
4.8.1.	Activación del catalizador Aquivion P98-SO ₂ F	282
4.8.2.	Reacción de oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo	283
4.9.	Reacción de hidrólisis ácida de epóxidos de ésteres grasos.....	285
4.9.1.	Método general.....	285
4.9.2.	Reacción de hidrólisis del <i>cis</i> -9,10-epoxiestearato de metilo	286
4.9.3.	Reacción de hidrólisis del <i>trans</i> -9,10-epoxiestearato de metilo.....	291
4.9.4.	Reacción de hidrólisis del <i>cis</i> -13,14-epoxidocosanoato de metilo.....	294
4.9.5.	Reacción de hidrólisis del <i>cis</i> -9,10-epoxi-12(<i>R</i>)-hidroxiestearato de metilo ..	297
4.9.6.	Reacción de hidrólisis del <i>cis,cis</i> -9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo ...	300
4.10.....	Reacción de rotura oxidativa de 1,2-dioles derivados de ésteres grasos	304
4.10.1.	Método general	304
4.10.2.	Reacción de rotura oxidativa del <i>sin</i> -9,10-dihidroxiestearato de metilo ..	304
4.10.3.	Reacción de rotura oxidativa del <i>anti</i> -9,10-dihidroxiestearato de metilo .	307
4.10.4.	Reacción de rotura oxidativa del <i>sin</i> -13,14-dihydroxidocosanoato de metilo ..	308
4.10.5.	Pruebas de rotura oxidativa del <i>sin</i> -9,10,12(<i>R</i>)-trihidroxiestearato de metilo ..	311
4.11.	Combinación hidrólisis-rotura oxidativa	317
4.11.1.	Reacción combinada hidrólisis-rotura oxidativa del <i>cis</i> -9,10-epoxiestearato de metilo	317
REFERENCIAS	319

*INTRODUCCIÓN Y
OBJETIVOS*

Hoy en día, existe una gran necesidad de desarrollar un futuro sostenible, hablando desde un punto de vista económico y medioambiental, tanto para las presentes como para las futuras generaciones. Este objetivo es uno de los mayores retos del siglo XXI y la química posee un papel crucial para poder llevarlo a cabo con éxito.

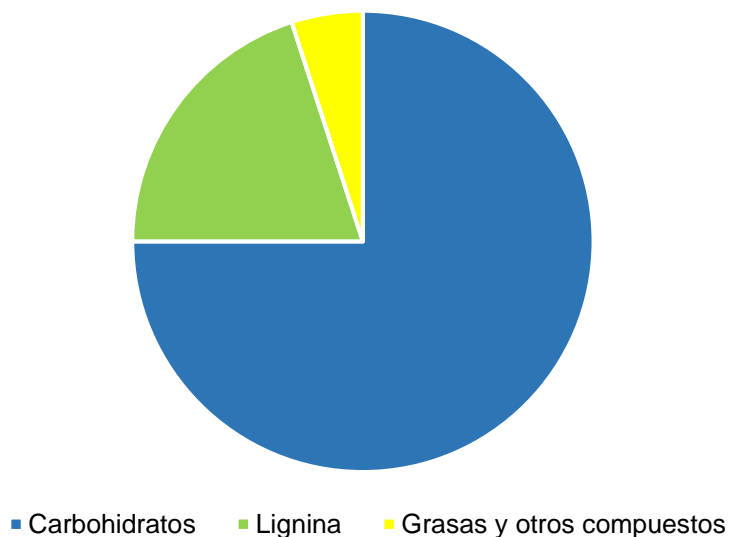
Los grandes cambios a nivel global, como el cambio climático o el agotamiento de los combustibles fósiles y las fuentes de materias primas no renovables, demuestran la necesidad de adoptar una nueva perspectiva. De esta nueva perspectiva nace el concepto de Química Sostenible o Química Verde a finales del siglo XX, como una alternativa para construir un mundo más sostenible a través de la química. La Química Sostenible se define como el diseño, el desarrollo y la implementación de productos químicos o procesos que sean capaces de reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias nocivas para la salud y el medio ambiente sin mermar las ventajas sociales que nos proporciona la actividad química. Paul Anastas y John C. Warner propusieron, en 1998, 12 principios que resumen la Química Sostenible.¹

Uno de estos principios se fundamenta en que la Química Sostenible debe estar basada en el uso de materias primas renovables. Sin embargo, llevar su aplicación a la práctica no es tarea fácil. En la actualidad, la industria química basa su actividad en el uso de hidrocarburos procedentes de fuentes fósiles (principalmente derivados del petróleo y del gas natural, pero también del carbón), mientras que solamente el 10% de la materia prima consumida se debe a materias primas renovables.² Estos hidrocarburos procedentes de fuentes fósiles son compuestos orgánicos altamente reducidos y poco funcionalizados que deben ser transformados en diferentes moléculas plataforma capaces de proporcionar los productos químicos en los que se ha asentado nuestra sociedad moderna. Las transformaciones químicas de estos compuestos se encuentran hoy en día muy bien afinadas y la inversión tecnológica se encuentra amortizada en la mayoría de los casos, por lo que desde el punto de vista económico la industria petroquímica parece ser inmejorable. Además, los hidrocarburos derivados de fuentes fósiles proporcionan una gran cantidad de energía por combustión.² A pesar de todas estas ventajas, las fuentes fósiles, como el petróleo y el gas natural, se encuentran limitadas y es necesario encontrar alternativas que ayuden a eliminar esta dependencia que existe hoy en día por ese tipo de fuentes.

El término de materia prima renovable se define como el conjunto de materias primas de origen biológico que pueden regenerarse desde el punto de vista temporal útil para la humanidad. Se prevé que el uso de materias primas renovables a través de

procesos químicos de biorrefinería aumente de forma progresiva con el objetivo de reducir esta dependencia de fuentes fósiles para la producción tanto de compuestos químicos, ayudando al desarrollo de una economía más sostenible, como de energía, reduciendo de esa manera los problemas ambientales provocados por las emisiones de CO₂ y otros gases de efecto invernadero.

La gran fuente de materias primas renovables es la biomasa, entendida como toda aquella materia orgánica generada por plantas y animales. También incluye el conjunto de materia orgánica procedente de cultivos energéticos, residuos agrícolas y forestales, residuos de industrias agroalimentarias, residuos ganaderos, etc. En la biomasa hay una gran variedad de compuestos que se pueden extraer directamente de ella: azúcares, ácidos grasos, aminoácidos y proteínas, terpenos, etc. Desde el punto de vista químico la biomasa está formada por carbohidratos en un 75%, por lignina en un 20% y por grasas y otros compuestos en un 5% (Gráfica 1).³ Debido a esta gran diversidad química que presenta la biomasa con respecto al petróleo, la catálisis va a jugar un papel aún más importante en el desarrollo de estos procesos de biorrefinería que en el caso de las refinerías tradicionales. El uso de la catálisis es otro de los 12 principios de la Química Sostenible.¹



Gráfica 1. Composición química de la biomasa.

A pesar de que solamente representan alrededor de un 5% de la biomasa, los aceites y las grasas son la materia prima renovable procesada más importante en la industria química,^{3,4} ya que representan alrededor del 35% de las materias primas renovables usadas en la industria química.⁵ Los aceites y las grasas pueden ser de origen vegetal o animal. Es importante señalar que alrededor del 80% de la producción

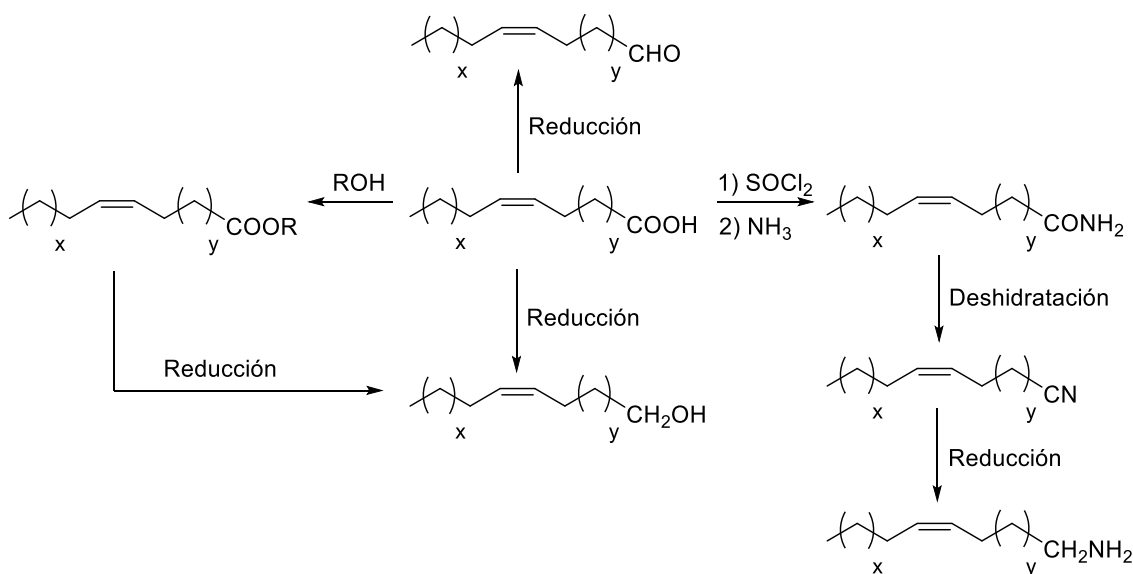
mundial de aceites y grasas es de origen vegetal, mientras que el 20% es de origen animal.⁶

La industria química que se encarga del desarrollo de productos de consumo a partir de materias grasas se denomina industria oleoquímica. Se ha estimado que la producción media anual de aceites de origen vegetal y semillas oleaginosas se encuentra alrededor de 170 Mt. Una parte significativa de esta cantidad se utiliza para la producción de biodiesel (más de 30 Mt de biodiesel producido por año entre 2013 y 2015),⁷ y también para la producción de productos oleoquímicos.

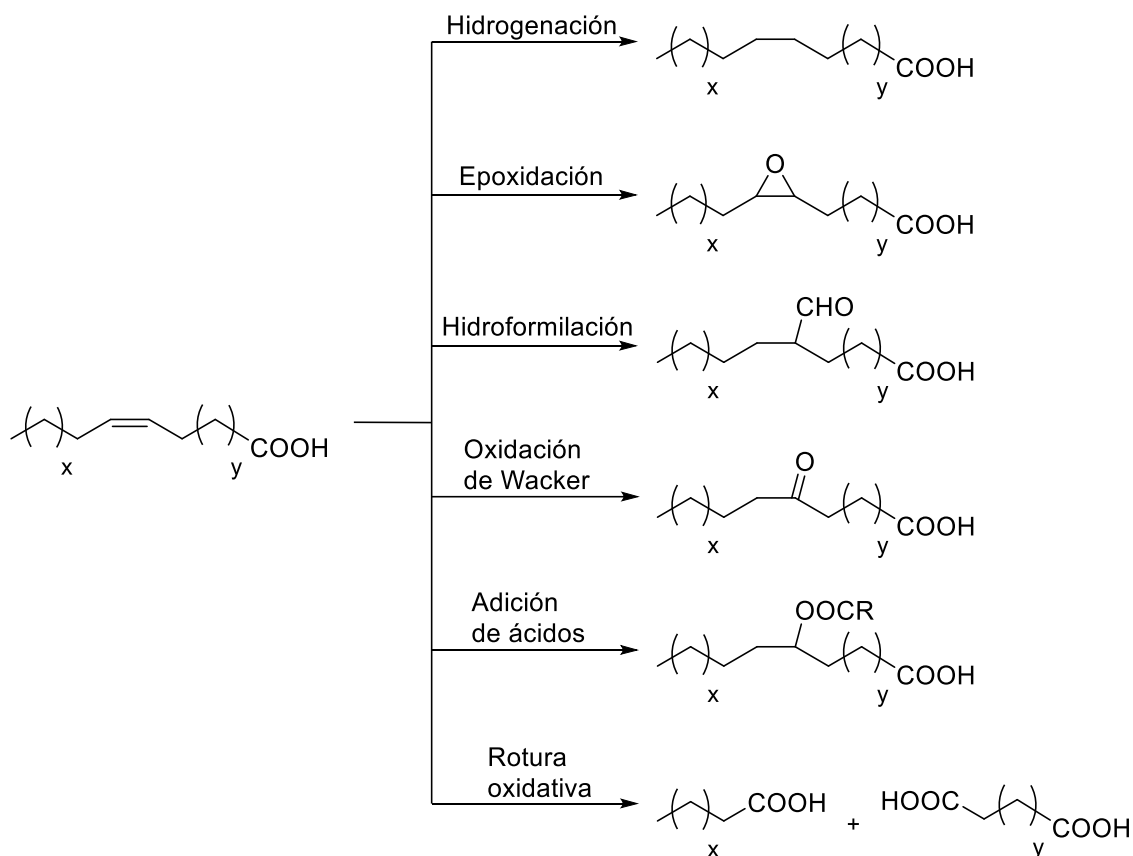
Los productos oleoquímicos básicos son ácidos grasos libres y sus derivados, como ésteres metílicos, alcoholes y aminas, y glicerol como principal subproducto.⁸ En el año 2000, la producción global de productos oleoquímicos básicos se estimó en 6,5 Mt.⁹ En el año 2016, se estimó que esta cantidad había aumentado hasta los 20-25 Mt.¹⁰ Este crecimiento que ha experimentado la industria oleoquímica, y que se prevé que siga creciendo, refleja la mayor importancia que ha ido adquiriendo este sector en las últimas dos décadas.

Los productos oleoquímicos básicos se pueden obtener mediante reacciones industriales sencillas a partir de aceites vegetales con tal pureza que pueden ser utilizados para futuras conversiones químicas y síntesis de compuestos químicamente puros. Estos productos se convierten químicamente, y también mediante transformaciones enzimáticas y microbianas, en una gran variedad de productos que se utilizan en la producción de cosméticos, lubricantes, recubrimientos, surfactantes, disolventes y polímeros biodegradables.⁸

Numerosos compuestos de gran interés se pueden obtener a partir de la modificación del grupo carboxilo (Esquema 1) o de la cadena hidrocarbonada de los ácidos grasos, siendo la modificación del doble enlace una de las transformaciones más sencillas (Esquema 2).¹¹⁻¹³



Esquema 1. Transformaciones típicas del grupo carboxilo de los ácidos grasos.



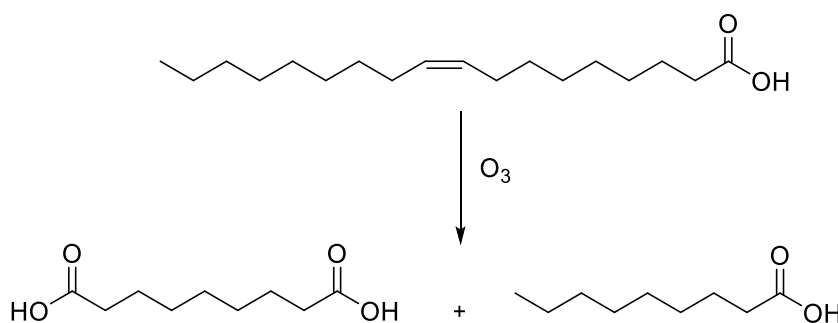
Esquema 2. Algunas transformaciones del doble enlace de los ácidos grasos insaturados.

En la literatura se encuentran descritas numerosas reacciones sobre el grupo carboxilo de ácidos o ésteres grasos insaturados para dar lugar a la formación de una gran variedad de grupos funcionales.¹⁰⁻¹² Entre ellas destacan: la esterificación de ácidos grasos;¹⁴ la síntesis de alcoholes grasos a partir de la reducción del grupo

carboxilo de ácidos o ésteres grasos;^{13,15} la reducción controlada del grupo carboxílico para dar lugar a la formación de aldehídos;¹⁶ la preparación de amidas a partir del tratamiento con amoniaco del cloruro de acilo derivado del ácido graso;¹⁷ y la síntesis de aminas a partir de la reducción de nitrilos preparados por deshidratación de la correspondiente amida derivada del ácido graso.^{11,12}

Por otro lado, la transformación de la cadena hidrocarbonada de los ácidos grasos posee un gran potencial para obtener productos de alto valor añadido,³ como aditivos alimentarios,¹⁸ lubricantes de altas prestaciones,¹⁹ o monómeros para la preparación de polímeros biodegradables.²⁰ Por ello, se han descrito en la literatura un buen número de reacciones, principalmente sobre los dobles enlaces C=C de los ácidos grasos insaturados.^{11,13,21-23} Algunos ejemplos de estas reacciones son la reacción de hidrogenación,²⁴ epoxidación,²⁵ hidroformilación,²⁶ oxidación de Wacker,²⁷ adición de ácidos o rotura oxidativa.^{28,29}

Dentro de las reacciones que se pueden aplicar sobre el doble enlace de los ácidos o ésteres grasos insaturados, la rotura oxidativa de ácidos o ésteres grasos insaturados tiene una gran importancia a nivel industrial. La obtención de diácidos carboxílicos a partir de la rotura oxidativa de ácidos o ésteres grasos insaturados tiene una gran aplicación en un amplio rango de áreas industriales, como plásticos, cosméticos, recubrimientos, o lubricantes, entre otros.^{11,23} Esta reacción se ha llevado a cabo clásicamente mediante el uso de ozono o una combinación de catalizadores y oxidantes perjudiciales para el medio ambiente como OsO₄, KMnO₄, NaOCl o NaIO₄.¹³ La reacción industrial con mayor importancia en términos de rotura oxidativa de ácidos grasos insaturados es la ozonólisis del ácido oleico. Concretamente, en la industria se hace reaccionar el ácido oleico con ozono para obtener ácido azelaico (nonanodioico) y ácido pelargónico (nonanoico) (Esquema 3).²⁸ En 2009, se utilizaron 20.000 t de ácido oleico para la síntesis de ácido azelaico, que es usado industrialmente en la manufactura de poliamidas, laminados, adhesivos, plastificantes y fluidos hidráulicos.^{3,30}



Esquema 3. Obtención de ácido azelaico y ácido pelargónico por ozonólisis del ácido oleico.

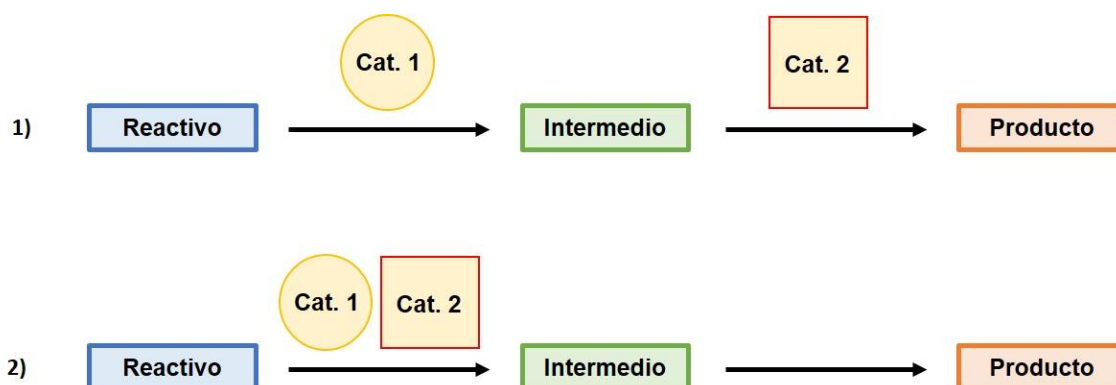
Sin embargo, el uso de ozono a gran escala puede generar serios problemas de seguridad y medioambientales, mientras que el uso de catalizadores metálicos y reactivos contaminantes, como permanganatos, resulta muy dañino para el medioambiente. Por esta razón, actualmente resulta de gran interés el diseño de métodos alternativos para la obtención de diácidos a partir de ácidos grasos insaturados mediante el uso de catalizadores y reactivos no dañinos para el medioambiente.

La gran mayoría de las síntesis orgánicas continúan utilizando la tradicional pauta de una única reacción catalítica con el empleo de un catalizador homogéneo que implica una costosa recuperación del catalizador, varias etapas de purificación del producto, o ambas. Sin embargo, en las células de los organismos vivos se llevan a cabo transformaciones químicas complejas mediante la combinación de catalizadores altamente específicos (enzimas) sin necesidad de separar los productos intermedios. Implementar esta metodología para llevar a cabo varias transformaciones químicas en un mismo recipiente de reacción, denominadas reacciones en 'one-pot', reduciría las pérdidas de rendimiento asociadas a los procesos de purificación de los intermedios y mejoraría los aspectos económicos y medioambientales, reduciendo los costes, el uso de disolventes y otros productos auxiliares (también incluido en los principios de la Química Sostenible), y la generación de residuos. Además, llevar a cabo varias etapas catalíticas en un mismo reactor, combinando las ventajas de la catálisis con las de las reacciones en 'one-pot', presentaría unas ventajas tanto operacionales como económicas bastante interesantes. Por esta razón, en los últimos años existe una tendencia en síntesis orgánica por desarrollar reacciones secuenciales utilizando múltiples catalizadores en un solo recipiente, denominadas reacciones en tándem, dominó o cascada.³¹⁻³³

Los términos "tándem", "dominó" y "cascada" suelen aparecer indistintamente en la literatura a la hora de nombrar las reacciones en tándem. Aunque todos estos términos hacen referencia a la combinación de dos o más reacciones catalíticas en una sola operación sintética, existen diferencias entre ellos. Mientras que el término "tándem" se refiere a la combinación de dos o más reacciones secuenciales en las que se pueden producir cambios en las condiciones de reacción iniciales (adición de nuevos reactivos o catalizadores, cambio de temperatura, etc), los términos "dominó" o "cascada" hacen referencia a la combinación de dos o más reacciones que ocurren una detrás de otra sin cambiar las condiciones iniciales ni añadir nuevos reactivos o catalizadores. Además, en las reacciones en tándem el intermedio es aislable, mientras

que en las reacciones en dominó o cascada los intermedios de la reacción no son aislables.³³⁻³⁵

La asociación de sistemas catalíticos en reacciones en 'one-pot' ha recibido diferentes denominaciones y se han clasificado de diferentes formas. Una clasificación muy sencilla y general fue establecida por Felpin y Fouquet en 2008.³⁶ Consideraron que la combinación de varias reacciones catalíticas en un mismo recipiente se denomina reacciones en tándem y puede dividirse en dos grupos según el número de catalizadores utilizados: reacciones catalizadas por un solo catalizador y reacciones catalizadas por dos o más catalizadores. El primer caso suele estar limitado a reacciones que tengan mecanismos similares, mientras que el segundo caso es mucho más atractivo y flexible, ya que permite utilizar un catalizador específico para cada reacción. Según esta clasificación, todas las combinaciones de reacciones catalíticas llevadas a cabo en esta memoria se englobarían dentro de los procesos tándem con dos o más catalizadores, ya que no se especifica el orden de adición de los catalizadores y reactivos. En la presente memoria se utilizará el término de 'tándem' cuando el segundo catalizador se añada al finalizar la primera reacción, y el término de 'one-pot' cuando se añadan ambos catalizadores desde el principio (Esquema 4).



Esquema 4. Combinación de dos reacciones catalizadas por dos catalizadores diferentes: 1) reacciones combinadas en tándem, donde el segundo catalizador es añadido al final de la primera reacción; 2) reacciones combinadas en 'one-pot', donde los dos catalizadores se añaden desde el principio de la reacción.

Combinar dos reacciones que siguen distintos mecanismos de reacción puede ocasionar problemas de compatibilidad entre reactivos, catalizadores y/o condiciones de la primera reacción con los de la segunda. Esto se da con mayor facilidad en catálisis homogénea,^{37,38} ya que los catalizadores solubles en reacciones catalíticas en 'one-pot' pueden destruirse mutuamente, como por ejemplo en el caso de combinar catalizadores ácidos y básicos en disolución. Para evitar este problema, la **catálisis heterogénea** se

convierte en una herramienta muy útil, ya que la interacción destructiva que pueda existir entre dos catalizadores con sitios activos incompatibles se evita gracias al aislamiento de sus centros catalíticos.³⁹ Por esta razón, por su facilidad de separación del medio de reacción para su posterior reutilización y por la experiencia que posee nuestro grupo de investigación en catálisis heterogénea aplicada a procesos en tándem,^{31,32} se decidió utilizar la catálisis heterogénea para cumplir los objetivos propuestos en el desarrollo de la presente tesis doctoral.

La combinación del uso de materias primas renovables, la catálisis y las reacciones secuenciales en un mismo recipiente, sería ideal para alcanzar esa idea de sostenibilidad que se quiere aplicar en la industria química (Figura 1). Algunos ejemplos de la combinación de materias primas renovables con reacciones catalíticas en tándem se han descrito en la literatura.⁴⁰ Sin embargo, solventar algunos problemas como la recuperación y reutilización del catalizador, y demostrar su potencial en procesos industriales a gran escala, siguen siendo grandes desafíos en este área de investigación.

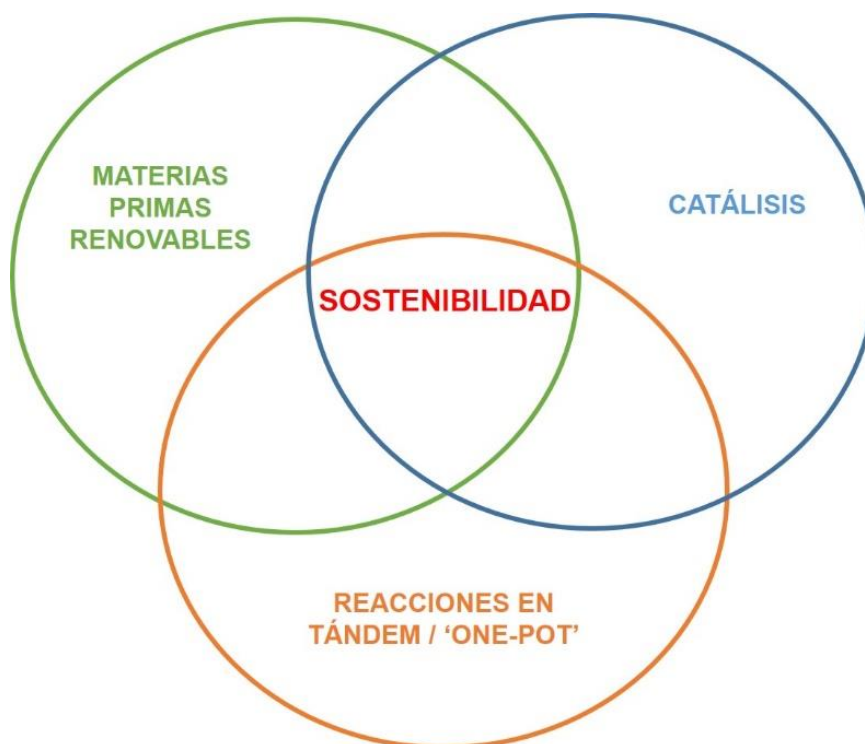


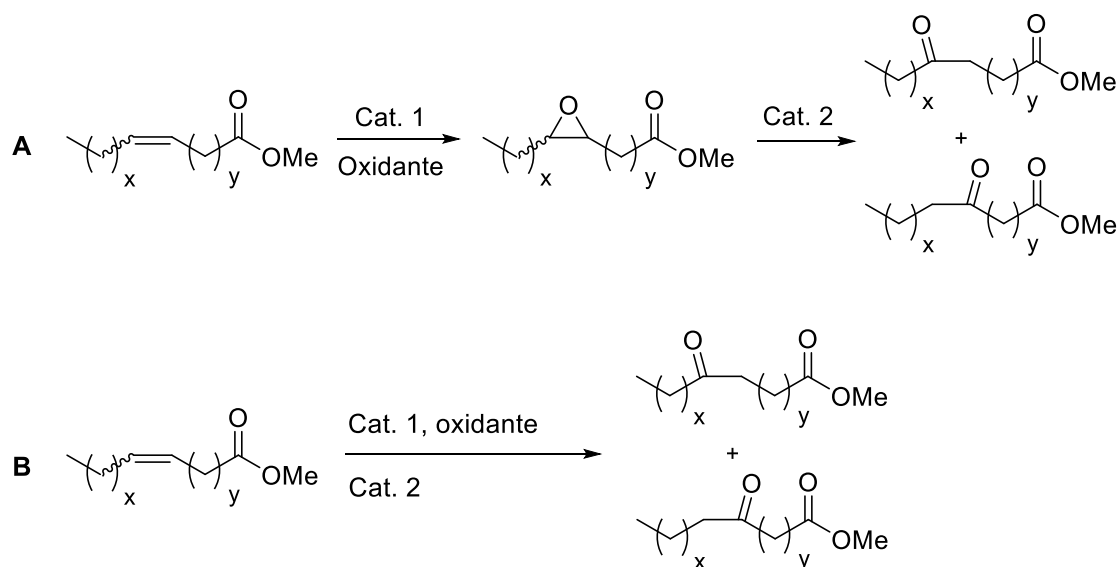
Figura 1. La sostenibilidad como punto común en la combinación del uso de materias primas renovables, la catálisis y las reacciones en tándem y/o en 'one-pot'.

Con todo esto, el objetivo principal que se plantea abordar en la presente tesis doctoral es el diseño de un método seguro y no perjudicial para el medio ambiente como alternativa a la ozonólisis de ácidos grasos insaturados para la obtención de diácidos y ácidos de menor peso molecular. Como punto de inicio, se fijará la reacción de epoxidación de ésteres grasos insaturados como la reacción “central” de la que partirán varias transformaciones sintéticas que nos permitirán la consecución del objetivo principal y, además, la obtención de varios productos de interés a partir de la modificación de la cadena hidrocarbonada de los ésteres grasos insaturados. En consecuencia, con lo que se ha comentado hasta ahora, dichas transformaciones sintéticas se llevaran a cabo empleando catálisis heterogénea, métodos seguros y reactivos no dañinos para el medio ambiente, en la medida que sea posible. También, se evaluarán todas las posibles estrategias en tándem y/o en ‘one-pot’ para las combinaciones de diferentes reacciones catalíticas optimizadas previamente de forma individual, y se estudiará la recuperación y la reutilización de todos los catalizadores heterogéneos empleados en las transformaciones catalíticas llevadas a cabo con éxito, para evaluar su máxima productividad.

CAPÍTULO 1: Obtención y reactividad de cetoésteres grasos

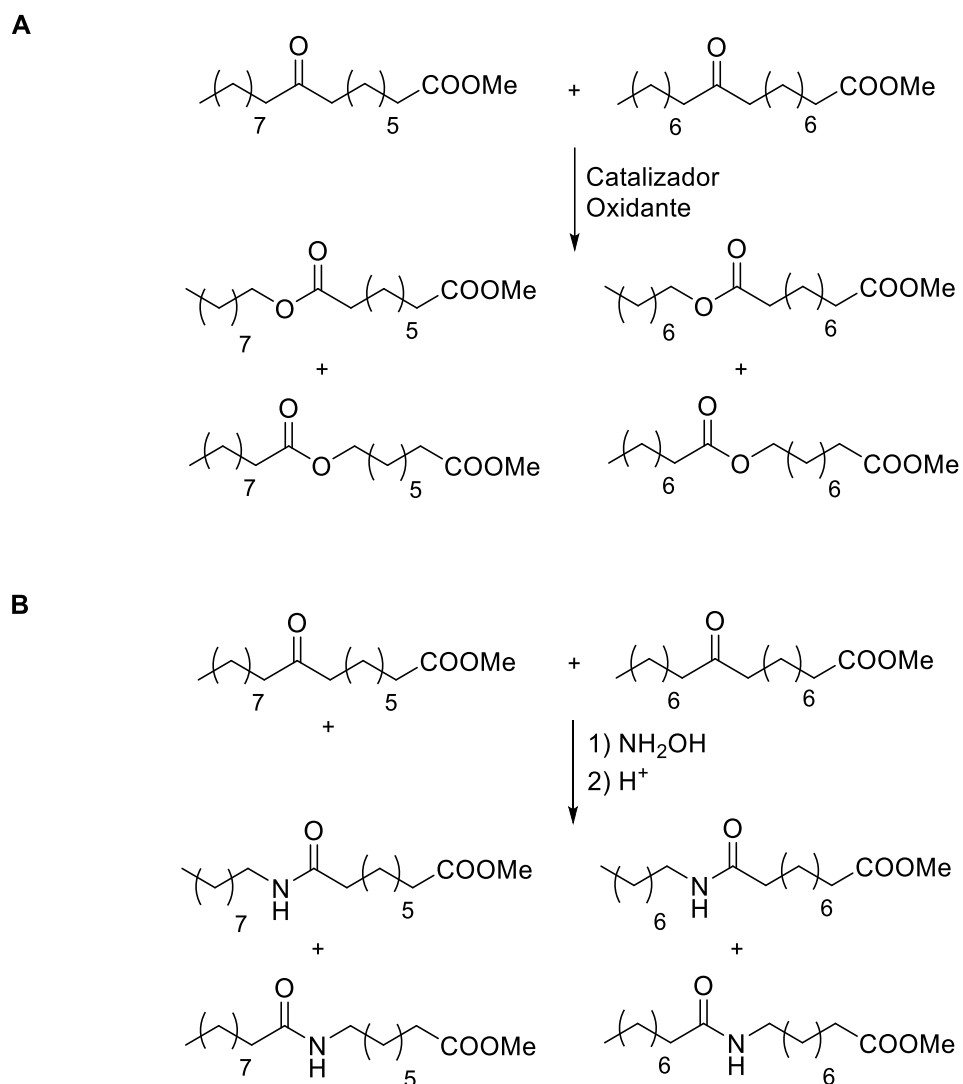
1.1. Antecedentes

En este capítulo primeramente se va a abordar la obtención de cetoésteres grasos mediante la combinación de dos reacciones: epoxidación de ésteres grasos insaturados y transposición o reordenamiento de Meinwald del correspondiente epóxido, siguiendo las dos estrategias (tándem y 'one-pot') que se muestran en el Esquema 1.1. Seguidamente, también se va a estudiar la posibilidad de obtener monómeros y/o moléculas plataforma por rotura del 9(10)-oxoesterato de metilo* (mezcla del 9 y 10-oxoestearato de metilo), obtenido previamente, a partir de dos vías: la hidrólisis de los ésteres obtenidos mediante la oxidación de Baeyer-Villiger y la hidrólisis de las amidas obtenidas mediante la transposición de Beckmann de la correspondiente oxima (Esquema 1.2).



Esquema 1.1. Combinación de las reacciones de epoxidación y transposición en tándem (A) y en 'one-pot' (B).

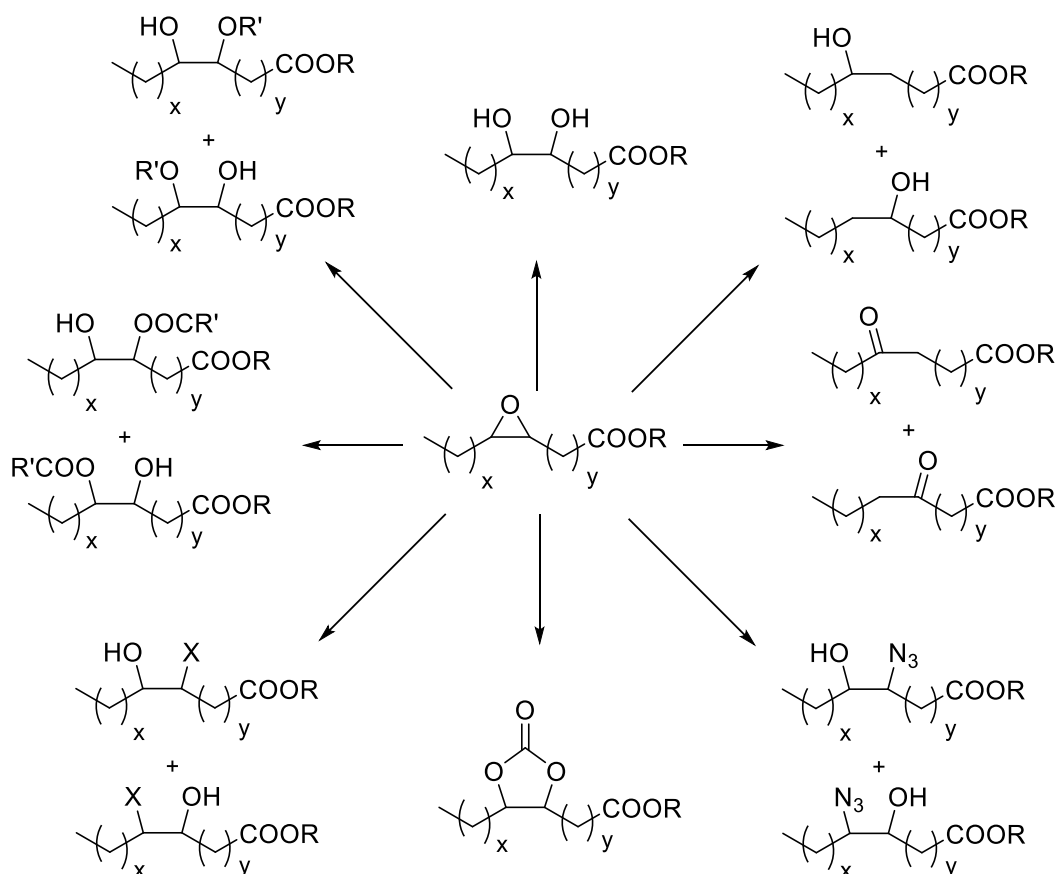
* Esta nomenclatura se utilizará para nombrar la mezcla equimolecular del 9-oxoestearato y 10-oxoestearato de metilo y facilitar la lectura. También se utilizará más adelante para el mismo tipo de mezclas con otros sustituyentes, como el 9(10)-hidroxiestearato de metilo, etc.



Esquema 1.2. Oxidación de Baeyer-Villiger (A) y transposición de Beckmann (B) a partir del 9(10)-oxoestearato de metilo.

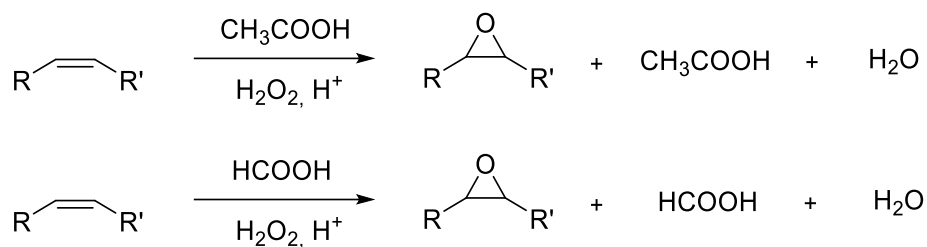
1.1.1. Reacción de epoxidación de ésteres grasos insaturados

La reacción de epoxidación de ácidos o ésteres grasos insaturados es una gran herramienta sintética a nivel industrial, ya que pueden ser usados para la preparación de numerosos compuestos de interés con propiedades muy interesantes, como biolubricantes,⁴¹⁻⁴³ recubrimientos,^{44,45} o compuestos farmacéuticos,⁴⁶ a partir de la apertura del anillo de oxirano (Esquema 1.3).¹¹



Esquema 1.3. Reacciones de apertura de los epóxidos derivados de ácidos grasos.

La reacción de epoxidación de ácidos grasos insaturados por diferentes procedimientos se encuentra extensamente descrita en la literatura.^{11,23} Hoy en día, la reacción de Prilezhaev (reacción de epoxidación de alquenos a través del uso de perácidos, Esquema 1.4) es el método más utilizado en la industria para la epoxidación de ácidos grasos y triglicéridos.²³ Los ácidos fórmico o acético son los ácidos de partida más empleados en esta reacción.^{23,47,48} El ácido perfórmico o el peracético se suelen formar *in situ* a partir de la reacción del peróxido de hidrógeno con los ácidos de partida. Diferentes catalizadores ácidos, ya sean ácidos inorgánicos fuertes^{47,48} o bien resinas de intercambio iónico,⁴⁹⁻⁵¹ se han utilizado para promover esta reacción.



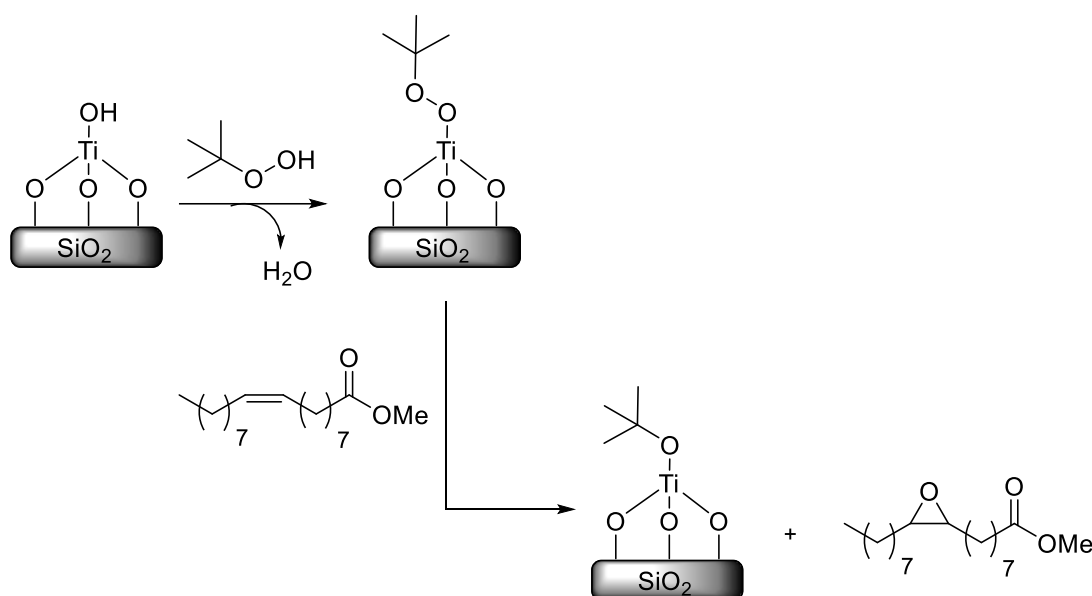
Esquema 1.4. Epoxidación de alquenos con perácidos orgánicos formados *in situ*.

Sin embargo, este proceso posee ciertas desventajas, como pueden ser: 1) el peligro por el manejo de perácidos a gran escala, 2) la posible formación de subproductos debido a la apertura del anillo en medio ácido acuoso y 3) la necesidad de separación y/o purificación del epóxido. Para evitar el empleo de estos reactivos potencialmente peligrosos y contaminantes, durante las últimas décadas se han llevado a cabo estudios para la búsqueda de sistemas para la epoxidación de aceites vegetales y sus derivados, en particular ésteres metílicos de ácidos grasos (FAMES) insaturados, empleando catalizadores capaces de activar oxidantes más benignos para el medioambiente como hidroperóxidos orgánicos y peróxido de hidrógeno directamente, sin generación de perácidos intermedios.

El uso de los hidroperóxidos orgánicos, como hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) o hidroperóxido de cumeno (CHP), han sido ampliamente estudiados en la reacción de epoxidación de ácidos o ésteres grasos insaturados.^{13,52} Se ha descrito que el empleo de catalizadores de Ti, tanto homogéneos como heterogéneos, en combinación con hidroperóxidos alquílicos, principalmente con TBHP o CHP, es uno de los métodos más eficientes para la epoxidación estereoespecífica de ácidos o ésteres grasos insaturados.²³ Un ejemplo en catálisis homogénea es el empleo de un complejo de tartrato de titanio. Este catalizador homogéneo resultó ser muy activo para la epoxidación diastereoselectiva del 13(*S*)-hidroxi-9(*Z*),11(*E*)-octadecadienoato de metilo con TBHP como oxidante, obteniéndose un exceso diastereomérico del 76%.⁵³ El ricinoleato de metilo también se consiguió epoxidar utilizando un sistema homogéneo similar (Ti/tartrato/TBHP), obteniéndose buenos rendimientos pero un pobre exceso diaestereomérico.⁵⁴

Los catalizadores de Ti-sílice, tanto con una estructura amorfa (Ti-SiO₂) como con una estructura ordenada zeolítica microporosa (Ti-Bea, Ti-ZSM-5) o mesoporosa (Ti-MCM-41, Ti-HMS), han sido estudiados como catalizadores heterogéneos en este tipo de reacciones (Esquema 1.5).^{13,25,55-57} Corma y colaboradores fueron los primeros en aplicar este tipo de catalizadores a la epoxidación del oleato de metilo con peróxido de

hidrógeno o TBHP como oxidante, obteniéndose conversiones moderadas (50-70%) pero con excelentes selectividades (88-97%).⁵⁶ Guidotti y colaboradores han descrito que el catalizador Ti-MCM-41 con una estructura mesoporosa presenta una mayor actividad para la epoxidación de FAMEs que los catalizadores de Ti-SiO₂ con estructura amorfa.⁵⁷ Sin embargo, el empleo de estos últimos han demostrado también características interesantes, como una mayor actividad por sitio activo de Ti expuesto.²⁵

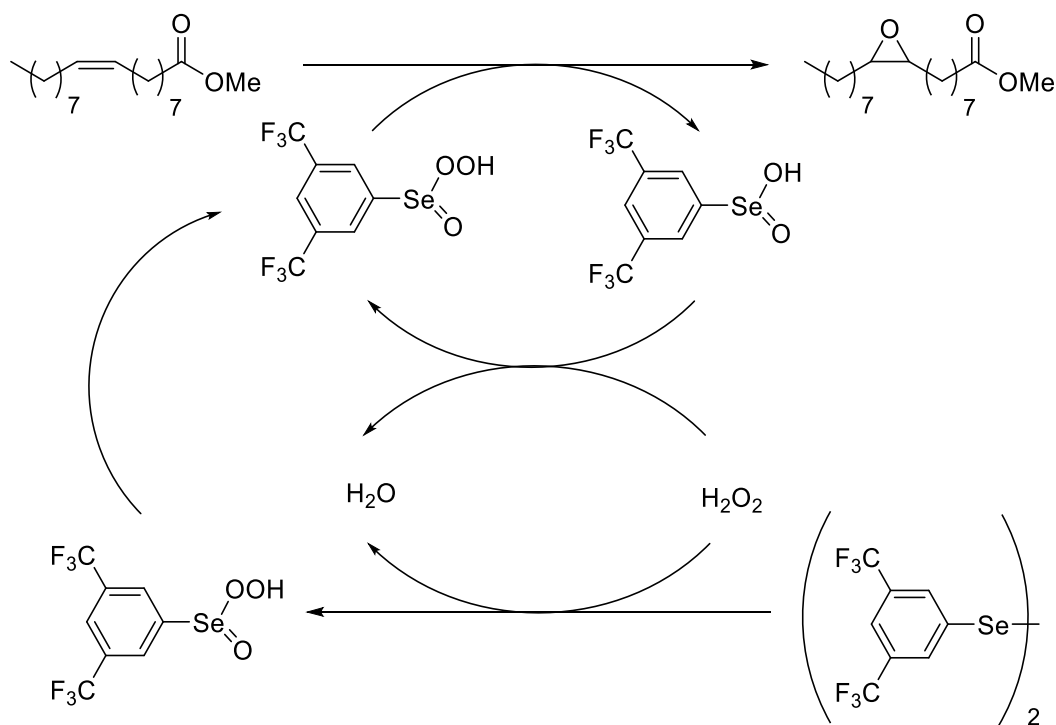


Esquema 1.5. Epoxidación del oleato de metilo con TBHP y Ti-SiO₂.

Existen otros ejemplos en la literatura de catalizadores heterogéneos que presentan una alta eficiencia para la epoxidación de ésteres grasos insaturados en combinación con TBHP como pueden ser el hidróxido laminar mixto de CoCuAl,⁵⁸ la resina industrial INDION 130 (poliestireno-divinilbenceno sulfonado) modificada con cationes vanadilo,⁵⁹ o VO(acac)₂.⁶⁰

Uno de los oxidantes preferidos para la epoxidación, desde un punto de vista tanto económico como medioambiental, es el peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Además de ser barato, el único subproducto que genera es agua. Por esta razón, la epoxidación de ésteres grasos insaturados con peróxido de hidrógeno ha sido objeto de interés durante la última década. Para la obtención de buenos rendimientos y selectividades en estas reacciones de epoxidación es necesario la utilización de sistemas catalíticos que activen el H₂O₂. Por ejemplo, mediante catálisis homogénea, se ha descrito que el empleo de un catalizador basado en un heteropoliácido que contiene wolframio permite obtener un rendimiento de hasta el 94% en la epoxidación del oleato de metilo, sin necesidad de usar disolvente y a temperatura suave (40 °C).⁶¹ Otro ejemplo es un derivado del ácido

selénico (obtenido a partir del precursor diseleniuro de bis[3,5-bis(trifluorometil)difenilo]) que, en combinación con diferentes alcoholes fluorados y peróxido de hidrógeno, proporciona un buen rendimiento y selectividad en la epoxidación del oleato de metilo (Esquema 1.6), siendo además un sistema catalítico recuperable en condiciones bifásicas.⁶²

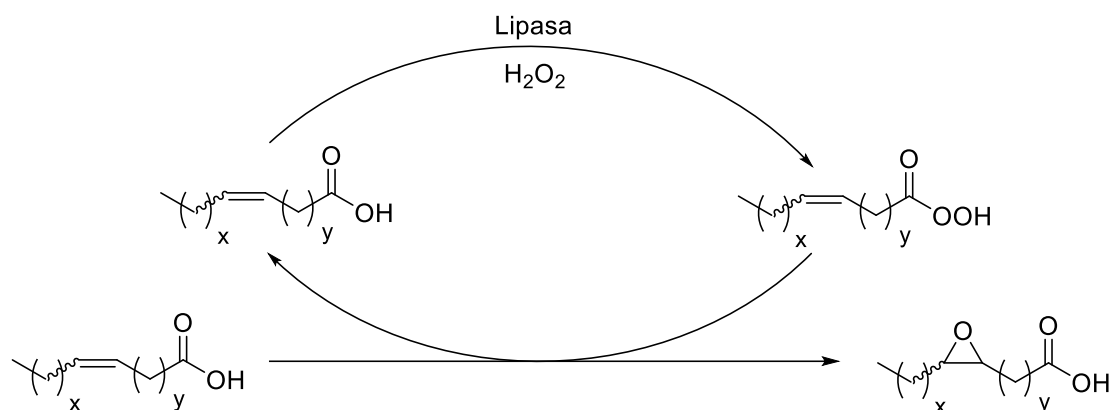


Esquema 1.6. Sistema catalítico formado por H_2O_2 y un diseleniuro orgánico para la epoxidación del oleato de metilo.

Mediante el uso de catalizadores heterogéneos como Ti-MCM-41 o alúmina también se han obtenido resultados interesantes con peróxido de hidrógeno como oxidante.^{63,64} A las 24 horas de reacción, con Ti-MCM-41 se consigue una conversión del 52% del oleato de metilo con una selectividad hacia el epóxido del 83%, mientras que con alúmina se alcanza una conversión del 95% del oleato de metilo con una selectividad del 97% hacia el epóxido. Cabe destacar que la reacción con Ti-MCM-41 no resultó ser estereoespecífica (80:20 *cis/trans*).

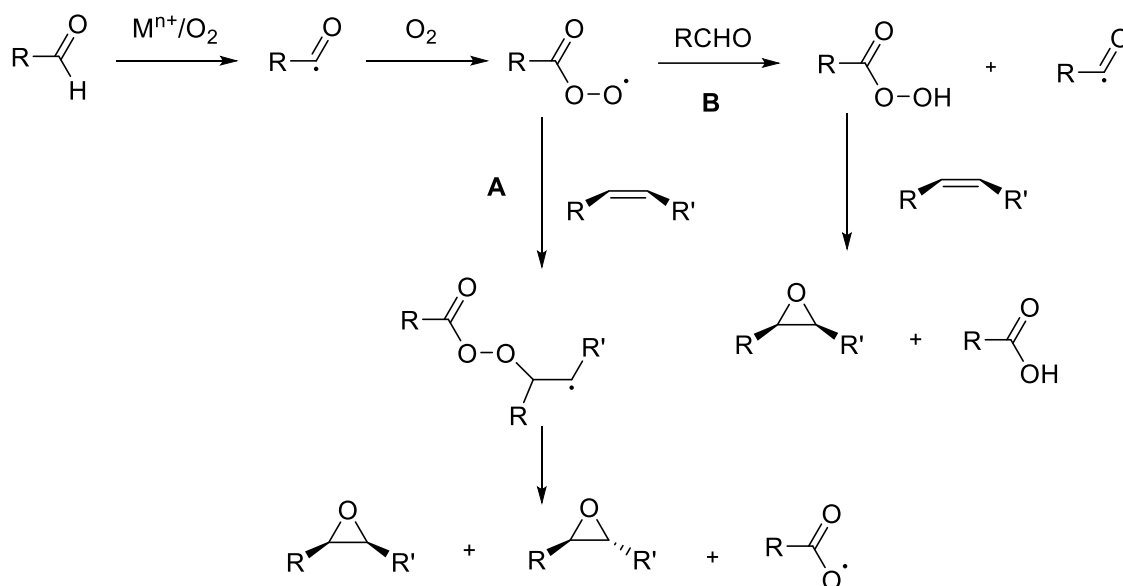
En cuanto al uso de catalizadores enzimáticos, se ha descrito que algunas lipasas pueden ser usadas para la síntesis de epóxidos de ácidos grasos insaturados mediante la reacción de Prilezhaev. Entre las lipasas más utilizadas se encuentra la de *Candida antarctica* B (CALB), también inmovilizada en una resina acrílica (Novozym®435) o en sílice (CALB-sílice). De todos estos biocatalizadores, el que presenta una mayor

actividad es la Novozym®435. Estas lipasas son capaces de catalizar la formación *in situ* del perácido del ácido graso insaturado con peróxido de hidrógeno (Esquema 1.7).⁶⁵



Esquema 1.7. Epoxidación enzimática de ácidos grasos insaturados.

Aparte del uso de hidroperóxidos orgánicos o peróxido de hidrógeno como oxidantes, es posible utilizar oxígeno molecular. En general, la aplicación de oxígeno molecular como oxidante en la reacción de epoxidación, requiere de un aldehído como co-oxidante y un complejo metálico como catalizador. Los metales que favorecen esta reacción son los que pueden unirse al oxígeno para formar radicales $\text{M-O-O}\cdot$, como por ejemplo Fe, Co o Mn. Estos radicales son capaces de abstraer el hidrógeno del aldehído y formar radicales acilo. Estos radicales acilo son los responsables de la epoxidación del alqueno mediante dos vías: por la vía A, el radical acilo reacciona con el O_2 y genera un radical peroxiacilo que es el responsable de la epoxidación no estereoespecífica, ya que el radical intermedio permite el giro a través del enlace C-C que proviene del alqueno; por la vía B, el radical peroxiacilo abstrae el protón del aldehído para formar el perácido correspondiente, que funciona como oxidante en la epoxidación estereoespecífica del doble enlace (Esquema 1.8).⁶⁶



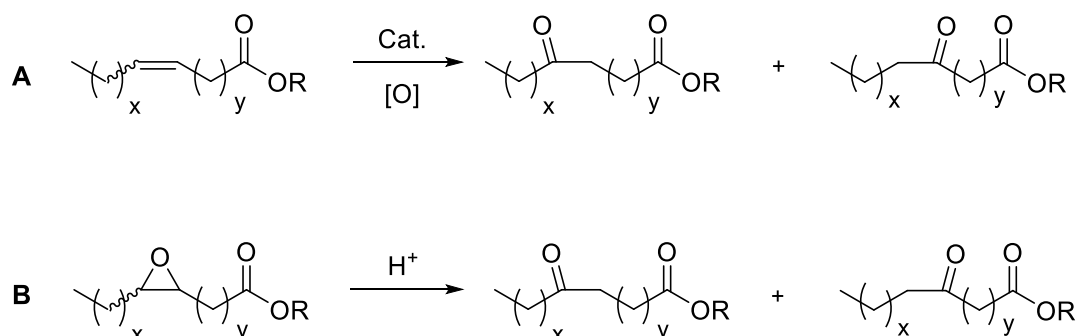
Esquema 1.8. Mecanismo de reacción para la epoxidación con O_2 /aldehído.

Esta reacción ha sido aplicada también a ácidos y ésteres grasos insaturados. Kröckitz y colaboradores han descrito que es posible llevar a cabo la epoxidación del oleato de metilo con oxígeno molecular en presencia de un aldehído con azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador radicalario, es decir, sin la necesidad de un complejo metálico que catalice la reacción. Los mejores resultados se obtuvieron con *n*-hexanal e isobutiraldehído, alcanzándose rendimientos entre 77 y 91% a las 4 horas de reacción con una estereoselectividad *cis/trans* 80:20.⁶⁷ Otro ejemplo descrito en la literatura es la epoxidación del oleato de metilo y de diferentes aceites vegetales ricos en ácido oleico empleando como catalizador Cu soportado, O_2 como oxidante y cumeno como transportador de oxígeno, formándose hidroperóxido de cumeno *in situ*. Con un 8% de catalizador de Cu soportado en alúmina se consiguió un 87% de conversión con una selectividad del 63% hacia el epóxido a las 6 horas de reacción a 100 °C. Al cambiar el soporte de alúmina a polivinilpiridina se consiguió mejorar la conversión (99%) y la selectividad (88%) de la reacción. Cabe destacar que con ambos catalizadores se obtuvo el estereoisómero *cis*.⁶⁸

1.1.2. Preparación de cetonas derivadas de ácidos o ésteres grasos insaturados

Las cetonas son compuestos con una gran importancia en química orgánica. Sirven como intermedios sintéticos, están presentes en un amplio rango de productos naturales y fármacos y son productos industriales muy valiosos. Sin embargo, la obtención de cetonas derivadas de ácidos o ésteres grasos es un tema bastante inexplorado, a pesar de poseer innumerables posibilidades sintéticas. Además, tienen aplicaciones muy interesantes como surfactantes, biolubricantes o plastificantes.⁶⁹⁻⁷²

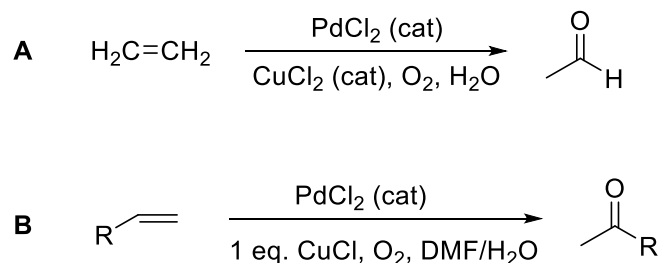
En la literatura se describen dos posibles vías para la obtención de cetonas derivadas de ácidos o ésteres grasos insaturados: a partir de la oxidación directa del doble enlace o mediante la transposición de Meinwald de los derivados epoxidados (Esquema 1.9).



Esquema 1.9. Obtención de cetonas derivadas de ácidos grasos insaturados mediante dos vías: A) oxidación directa del doble enlace, y B) transposición de Meinwald del epóxido.

El proceso industrial más conocido para la obtención de cetonas o aldehídos a partir de la oxidación del doble enlace es la oxidación de Wacker.⁷³ La oxidación estequiométrica del etileno a acetaldehído por una disolución ácida y acuosa de PdCl₂ fue descubierta hace más de un siglo.⁷⁴ Sin embargo, en 1959 investigadores de la empresa Wacker Chemie describieron que una reacción similar se podía llevar a cabo empleando un sistema catalítico formado por PdCl₂ y CuCl₂ en medio ácido y burbujeando O₂.⁷⁵ Posteriormente, en 1984, se llevó a cabo una modificación de esta reacción para llevarla a cabo a escala de laboratorio, conocida como oxidación de Wacker-Tsuji, muy útil para la síntesis de varias cetonas. Los cambios de esta reacción con respecto a la original fueron: emplear dimetilformamida (DMF) como co-disolvente para mejorar la solubilidad de algunos compuestos orgánicos en agua, emplear una

cantidad estequiométrica de CuCl en lugar de CuCl₂ y emplear un globo de O₂ (Esquema 1.10).⁷⁶ En esta reacción el agua funciona como fuente de oxígeno y el Pd⁰ que resulta de esta reacción es reoxidado a Pd²⁺ por acción del O₂ y del Cu⁺. Un rendimiento del 73% se obtuvo en la oxidación del 1-deceno a 2-decanona empleando este procedimiento.⁷⁶



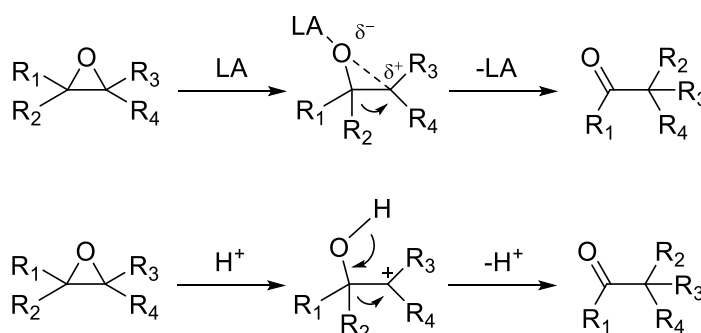
Esquema 1.10. Oxidación de Wacker del etileno (A) y oxidación de Wacker-Tsuji (B).

También pueden obtenerse cetonas derivadas de ácidos grasos insaturados empleando la oxidación de Wacker o Wacker-Tsuji. Sin embargo, existen muy pocos ejemplos descritos en la literatura para su obtención a través de este proceso. En un ejemplo de 2013, Morandi *et al.* describieron un método muy eficiente para la oxidación de olefinas disustituidas empleando Pd(AcO)₂ como catalizador, benzoquinona como oxidante, HBF₄ diluido y dimetilacetamida/MeCN/H₂O como disolvente a temperatura ambiente.²⁷ Este método fue empleado para la oxidación de oleato de metilo, obteniéndose una mezcla del 9 y 10-oxoestearato de metilo con un rendimiento del 84% a las 16 horas de reacción. Un año más tarde, Winkler y Meier describieron la oxidación del oleato y erucato de metilo para la obtención de las cetonas correspondientes, empleando PdCl₂ como catalizador, DMA/H₂O como disolvente y O₂ como único re-oxidante.⁷⁷ Se obtuvieron conversiones totales empleando 1-5 mol% de catalizador, 70-75 °C y 10 bar de presión de oxígeno en tiempos de reacción de 17-48 horas. La novedad de este método con respecto a la oxidación de Wacker es el empleo de un solo re-oxidante (O₂) y aire sintético en lugar de oxígeno puro, aumentando la seguridad del método.

Otro método interesante de obtención de cetonas derivadas de ácidos grasos insaturados fue descrito por Hermans *et al.* en 2007.⁷⁸ En su trabajo describen la preparación de cetonas a partir de ésteres grasos insaturados y triglicéridos empleando óxido nitroso (N₂O), sin necesidad de disolventes ni catalizadores metálicos. Entre los sustratos que estudian están el oleato de metilo, el linoleato de metilo y un biodiesel. Para el oleato de metilo se obtiene una conversión total a las 10 horas de reacción con 4,0 MPa de presión de N₂O a 220 °C. En cuanto al linoleato de metilo, se obtiene una

conversión total a las 15 horas de reacción con una presión de 5,0 MPa de presión de N_2O a 240 °C. Cabe destacar que en este último caso solamente se obtienen las dicetonas 1,4 y 1,5, no se detecta la formación de la dicetona 1,3. Por último, la oxidación de los dobles enlaces del biodiesel (formado por un 60% de oleato de metilo, 30% de linoleato de metilo y 10% de estearato de metilo) presentó un 90% de conversión a las 13 horas de reacción empleando las condiciones del oleato.

La otra estrategia para la obtención de cetonas derivadas de ácidos o ésteres grasos es por transposición del epóxido del ácido o éster graso insaturado. Esta reacción, conocida como transposición de Meinwald, fue descrita por primera vez por este autor en 1963.⁷⁹ En esta publicación, se detectó la formación del aldehído derivado del biciclo[2.2.1]heptadieno por reacción con ácido peracético (40%) a través de la transposición del epóxido intermedio con un ácido de Brønsted (ácido acético, subproducto de la epoxidación con ácido peracético). Posteriormente, se ha demostrado que algunos ácidos de Lewis, como $BF_3 \cdot Et_2O$,⁸⁰ $ZnBr_2$ ⁸¹ o $InCl_3$,⁸² son capaces de catalizar la transposición de un epóxido a cetona o aldehído. La naturaleza de los productos dependerá de la capacidad migratoria de los sustituyentes del epóxido, del disolvente y del ácido utilizado.⁸³ Los grupos aromáticos migran muy fácilmente, y en ocasiones la débil acidez de Lewis de los catalizadores de epoxidación es suficiente para producir la transposición.⁸⁴ Por lo tanto, se ha descrito que tanto un ácido de Lewis como un ácido de Brønsted son capaces de llevar a cabo la transposición de Meinwald (Esquema 1.11).⁸⁵



Esquema 1.11. Mecanismo propuesto para la transposición de Meinwald con ácidos de Lewis o de Brønsted.

No existen muchos ejemplos descritos en la literatura para la obtención de cetonas derivadas de ácidos o ésteres grasos a partir de la transposición del correspondiente epóxido.^{70,86,87} Algunos ácidos de Lewis convencionales han sido utilizados para este propósito. Por ejemplo, se ha descrito que se ha llevado a cabo la transposición del 9,10-epoxiestearato de metilo empleando como catalizador $Bi(OTf)_3$ (1,0 mol%) sin

necesidad de disolvente y a temperatura moderada (30 °C), obteniéndose una conversión total y una mezcla del 9 y 10-oxoestearato de metilo. Cabe destacar que cuando la reacción se llevó a cabo a mayor temperatura (90 °C), se observó la formación del acetal (22% de rendimiento) por reacción de la cetona con el epóxido de partida.⁸⁶ Otro ejemplo descrito en la literatura para el mismo sustrato es el empleo de YCl_3 . En este caso, se obtiene una conversión total a las 2 horas de reacción empleando un 3,0 mol% de catalizador y calentando a 90 °C.⁸⁷

La transposición de epóxidos derivados de ácidos o ésteres grasos también puede ser catalizada por sólidos ácidos de Brønsted. Se ha descrito en la literatura que algunas resinas ácidas han resultado ser eficientes catalizadores para llevar a cabo la transposición de Meinwald de epóxidos derivados de aceites vegetales. Rios y colaboradores han demostrado que la formación del 9 y 10-oxoestearato de metilo, a partir de la transposición del 9,10-epoxiestearato de metilo, está favorecida por la presencia de resinas fuertemente ácidas como SAC-13 y Amberlita 15.⁸⁸ La Amberlita 15 es un copolímero de estireno y divinilbenceno (20%) con grupos arenosulfónicos, mientras que el SAC-13 está formado por un 13% de Nafion (polímero perfluoroalcanosulfónico) soportado en sílice (Figura 1.1). El catalizador SAC-13 resulta ser mejor que la Amberlita 15 para la formación de cetonas, debido a la mayor acidez de sus grupos sulfónicos. A 70 °C se necesitan 3 horas y media de reacción para que se consuma todo el epóxido con SAC-13, mientras que con Amberlita 15 son necesarias 30 horas para la conversión completa del epóxido a 100 °C. También se demuestra que el empleo de disolventes polares práticos favorece el rendimiento, pero empeora la selectividad de la reacción debido a la posible adición de estos al anillo de oxirano, formándose hidroxiéteres.

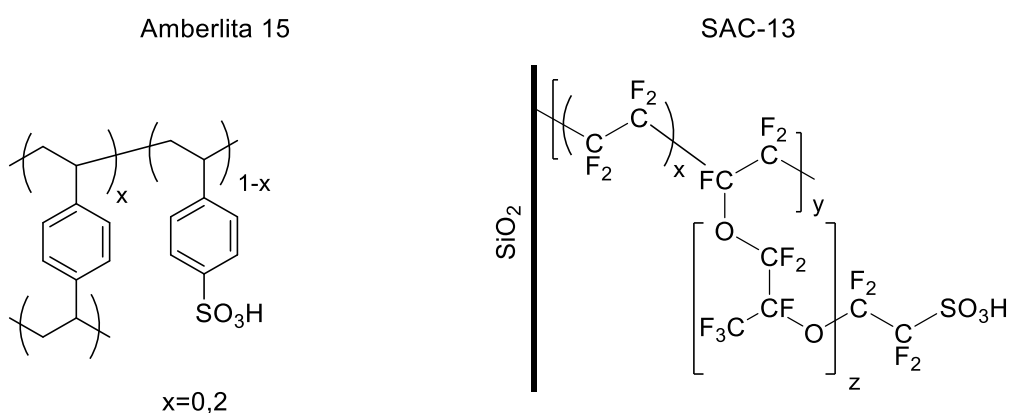
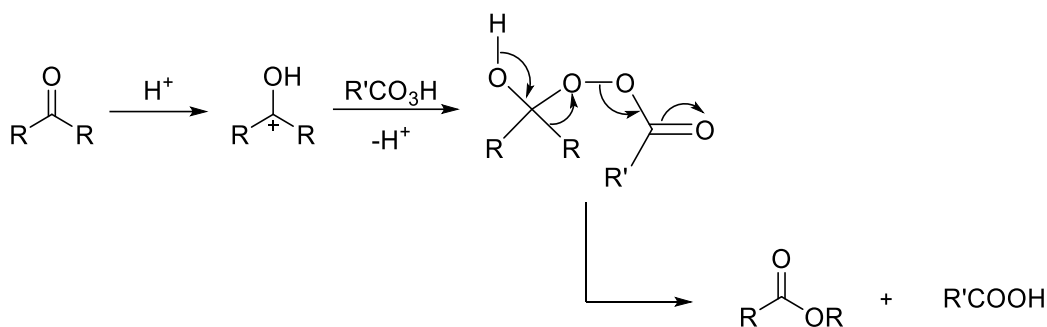


Figura 1.1. Estructuras de las resinas sulfónicas Amberlita 15 y SAC-13.

1.1.3. Reacción de Baeyer-Villiger

En 1899, Adolf Baeyer y Victor Villiger describieron la oxidación de la mentona a la correspondiente lactona empleando una mezcla de ácido sulfúrico y persulfato sódico (ácido de Caro).⁸⁹ El ácido persulfúrico fue sustituido más tarde por un perácido orgánico y la reacción de Baeyer-Villiger se convirtió en una de las reacciones más conocidas y ampliamente usadas en síntesis orgánica (Esquema 1.12).⁹⁰ Este éxito es mayormente debido a su versatilidad, ya que un gran número de compuestos carbonílicos pueden ser oxidados: cetonas en ésteres, cetonas cíclicas en lactonas, benzaldehídos en fenoles, o ácidos carboxílicos y α -dicetonas en anhídridos.⁹¹ Además, la regioquímica de esta reacción es altamente predecible,⁹² y puede usarse un gran número de oxidantes en esta reacción, desde perácidos, con mayor poder oxidante, hasta peróxido de hidrógeno e hidroperóxido de *tert*-butilo, con menor poder oxidante.⁹⁰



Esquema 1.12. Mecanismo de la reacción de Baeyer-Villiger.

Sin embargo, después de un siglo, la reacción de Baeyer-Villiger está muy lejos de llegar al fin de su desarrollo. El método estándar para la oxidación de Baeyer-Villiger con perácidos orgánicos conlleva muchas desventajas. La principal es que por cada equivalente de perácido usado se forma un equivalente del ácido orgánico correspondiente como residuo. Además, algunos perácidos orgánicos son caros y otros son peligrosos, lo que limita sus aplicaciones comerciales. Esto ha provocado que en los últimos años se hayan investigado alternativas más sostenibles para esta reacción, empleando oxidantes menos nocivos y peligrosos para el medio ambiente, como el peróxido de hidrógeno, en sistemas catalíticos, tanto homogéneos como heterogéneos.

En la literatura se encuentran descritos numerosos métodos para llevar a cabo la oxidación de Baeyer-Villiger de forma catalítica.⁹³⁻⁹⁶ En catálisis homogénea, se ha descrito que algunos complejos de metales de transición, como Mo(IV), Pt(II), Zr(IV) y Pd(II), empleando como oxidante H_2O_2 (30-60%) o $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$, resultan eficaces para llevar a cabo la oxidación de Baeyer-Villiger de una amplia variedad de cetonas cíclicas

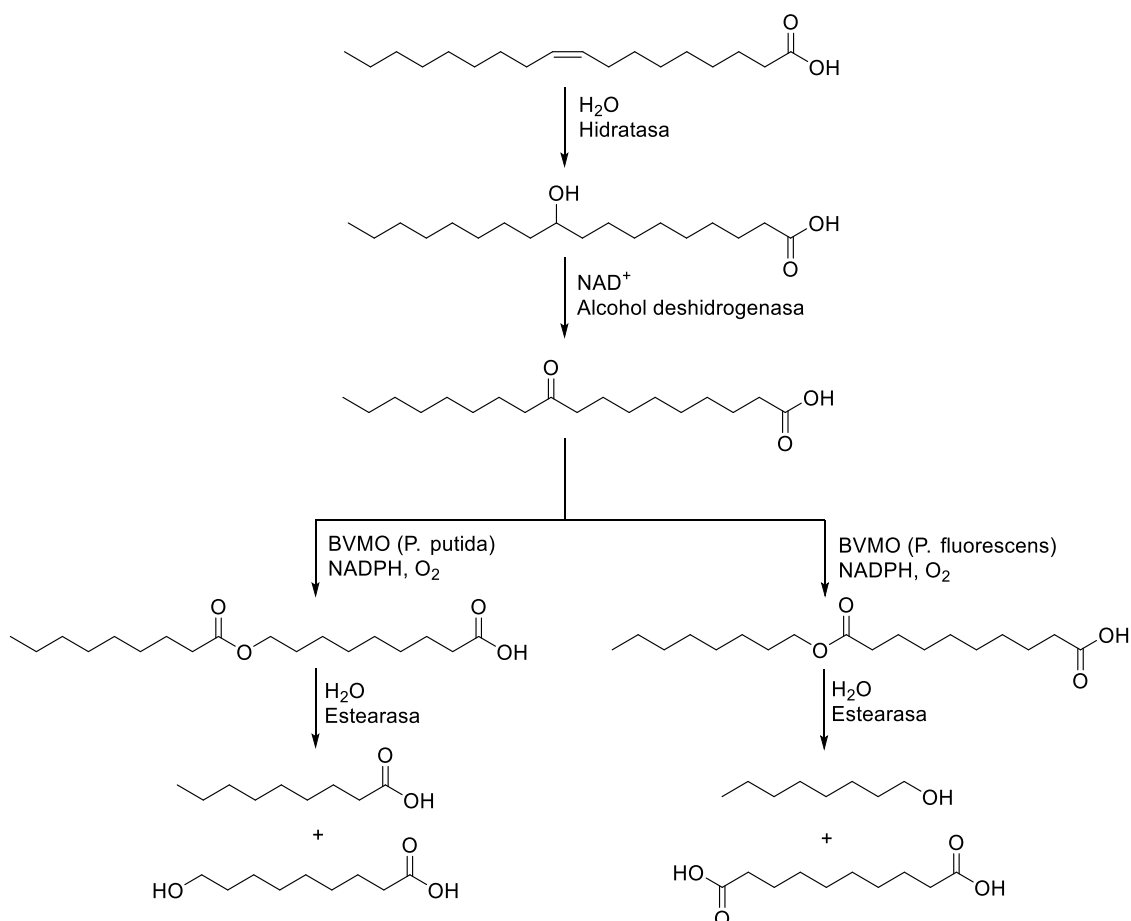
o con sustituyentes aromáticos, obteniéndose rendimientos entre 80 y 99% dependiendo del catalizador y oxidante empleados.^{94,96}

En catálisis heterogénea se ha descrito un gran número de catalizadores muy activos para la oxidación de Baeyer-Villiger de un amplio rango de cetonas cíclicas o con sustituyentes aromáticos, empleando principalmente H_2O_2 como oxidante. Con algunos catalizadores basados en zeolitas^{95,97} que contienen Ti(IV) o Sn(IV), se han obtenido conversiones moderadas (50-70%) pero con selectividades muy diferentes en función de la naturaleza de la cetona (10-99%). Materiales mesoporosos de tipo MCM-41, MCM-48 y MCM-50 con Ti(IV) o Sn(IV) soportados, presentan unas conversiones similares a las zeolitas, pero unas selectividades cercanas al 99%. Con algunos metales, principalmente Sn (II), soportados en arcillas, como montmorillonita, saponita o palygorskita, se han obtenido conversiones muy variables (14-99%), pero con excelentes valores de selectividad (90-100%).⁹⁵ Con hidrotalcitas de diferentes proporciones Mg/Al, empleando O_2 /aldehído o H_2O_2 /nitrilo como oxidante, se han obtenido rendimientos entre 45 y 100% en función de la hidrotalcita y el sustrato.⁹⁵ Otros ejemplos incluyen óxidos metálicos, como óxido de hierro con O_2 /aldehído⁹⁸ (conversiones entre 80 y 99% y rendimientos entre 66 y 99%), y óxidos e hidróxidos de magnesio con H_2O_2 /nitrilo (rendimientos 99%);⁹⁹ así como resinas ácidas de tipo Nafion o Amberlita con H_2O_2 , obteniéndose rendimientos del 30 y 50%, respectivamente, en la oxidación de la ciclopentanona.¹⁰⁰

Por último, también se encuentran descritos algunos ejemplos interesantes de la oxidación de Baeyer-Villiger de algunas cetonas cíclicas utilizando biocatálisis. Se ha descrito que la Novozym®435 con H_2O_2 /AcOH (rendimiento del 68% para la benzofenona),⁹³ la CALB con H_2O_2 y un líquido iónico dador de enlaces de puentes de hidrógeno (rendimientos entre 20 y 99% para la ciclopentanona en función del líquido iónico)¹⁰¹ y la Baeyer-Villiger monooxigenasa (BVMO) con O_2 y NADPH (rendimientos entre 70 y 90%),⁹³ son capaces de llevar a cabo con mayor o menor eficiencia la oxidación de Baeyer-Villiger de varias cetonas cíclicas y/o aromáticas.

Todos, o casi todos, los métodos anteriores, están descritos para cetonas cíclicas alifáticas o acíclicas con sustituyentes aromáticos. Sin embargo, en la literatura hay escasos ejemplos descritos para la oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas derivadas de ácidos o ésteres grasos. La importancia de estos ésteres que se sitúan en la mitad de una cadena alquílica es que su posterior hidrólisis nos permite obtener monómeros o moléculas plataforma, como hidroxiácidos o diácidos, a partir de fuentes renovables como es el caso de los ácidos grasos. En 2013, Song et al. describieron la obtención de

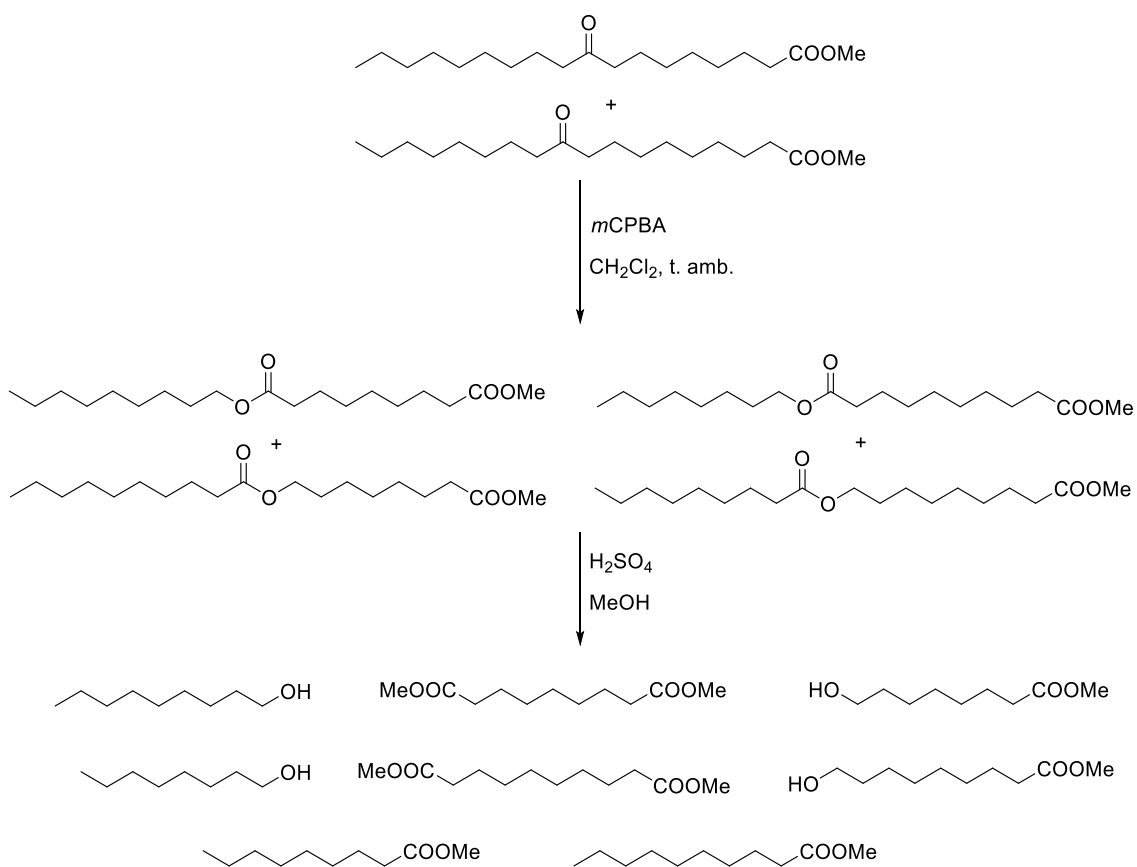
diácidos y ω -hidroxiácidos mediante varias etapas enzimáticas a partir de varios ácidos grasos insaturados, como ácido oleico, ricinoleico o linoleico, obteniéndose un rendimiento global del proceso del 50-60% (Esquema 1.13). Una de las etapas enzimáticas es la oxidación de Baeyer-Villiger de la correspondiente cetona derivada del ácido graso empleando un sistema biocatalítico formado por la BVMO, NADPH y O_2 .¹⁰²



Esquema 1.13. Obtención de monómeros o moléculas plataforma por vía enzimática a partir del ácido oleico.

Recientemente se ha descrito la oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo empleando ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*CPBA) como oxidante y CH_2Cl_2 como disolvente, con la que se obtiene una mezcla de los 4 posibles ésteres (Esquema 1.14). Tras 72 horas de reacción, se obtiene una conversión del 92% y un rendimiento del 70% empleando 1,5 equivalentes de oxidante a temperatura ambiente. También se consiguen obtener los ésteres correspondientes de la oxidación de Baeyer-Villiger del 13 y 14-oxodocosanoato de metilo, con una conversión del 95% y un rendimiento del 80%.¹⁰³ Los ésteres obtenidos de la oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo fueron transesterificados en presencia de metanol,

obteniéndose alcoholes, ésteres metílicos, diésteres metílicos y ω -hidroxiésteres metílicos, con una cadena alquílica entre 8 y 10 átomos de carbono.

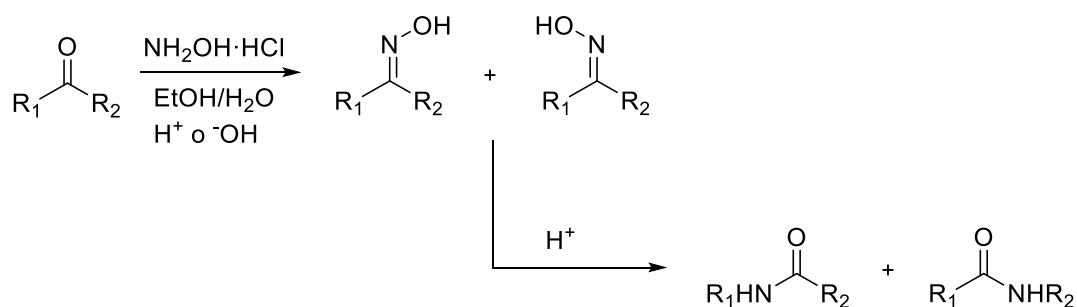


Esquema 1.14. Oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo con *m*CPBA y posterior hidrólisis de los ésteres obtenidos.

1.1.4. Transposición o reordenamiento de Beckmann

Las amidas son compuestos muy importantes en síntesis orgánica ya que sirven para la preparación de diversos productos naturales y como intermedios para la síntesis de importantes compuestos con propiedades farmacológicas.^{104,105} Entre los métodos sintéticos más utilizados para la síntesis de amidas se encuentra la reacción de una amina con cloruros de acilo, anhídridos o con el ácido mismo.¹⁰⁶

Las amidas también pueden ser obtenidas a partir de cetonas mediante dos reacciones consecutivas (Esquema 1.15): la oximación de la cetona, una reacción que de forma clásica se lleva a cabo con clorhidrato de hidroxilamina en etanol/agua y en presencia de un ácido o una base, como ácido sulfúrico,¹⁰⁷ ácido fórmico promovido por ultrasonidos¹⁰⁸ o hidróxido sódico,¹⁰⁹ seguida por la transposición de Beckmann de la correspondiente oxima con ácidos minerales.^{110,111}

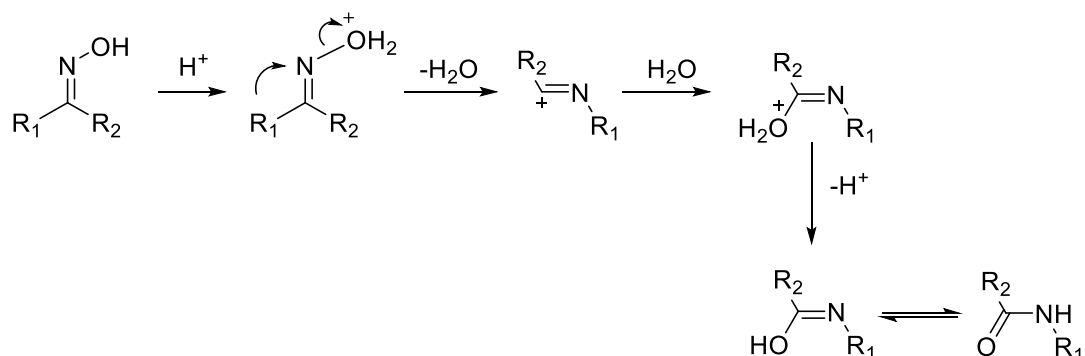


Esquema 1.15. Síntesis de amidas a partir de cetonas por oximación-transposición de Beckmann.

Sin embargo, el método clásico de oximación de cetonas posee algunas limitaciones: bajos rendimientos, tiempos de reacción largos y algunos compuestos carbonílicos son sensibles a ácidos o bases. Por esta razón, se han descrito en la literatura numerosos métodos que mejoran el método clásico de síntesis de oximas como, por ejemplo: mediante sistemas formados por amoniaco/oxidante/catalizador;¹¹³ empleando $\text{SiO}_2/\text{NH}_2\text{OH}$ en ausencia de disolvente y con activación por microondas;¹¹⁴ con CaO en ausencia de disolvente;¹¹⁵ mediante el uso de sólidos superácidos como titanía (TiO_2) sulfatada;¹¹⁶ con etilendiamina/Oxone® en agua;¹¹⁷ o mediante un sistema formado por $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y Dowex 50Wx2 en etanol.¹¹⁸

La transposición de Beckmann, descubierta por el químico alemán Ernst Otto Beckmann en 1886, consiste en el reordenamiento de una oxima a una amida mediante el empleo de un ácido fuerte concentrado, que suele ser principalmente ácido sulfúrico (Esquema 1.16).¹¹⁹ Una de sus principales aplicaciones es la síntesis de caprolactama

a nivel industrial a partir de la oxima de la ciclohexanona. La caprolactama es uno de los precursores del nylon-6, cuya producción a nivel global excede el millón de toneladas por año.¹²⁰



Esquema 1.16. Mecanismo de reacción de la transposición de Beckmann.

En la literatura se encuentran descritos muchos métodos para la transposición de Beckmann, tanto métodos catalíticos como no catalíticos.¹²¹ Varios sistemas catalíticos han resultado ser muy eficaces, obteniéndose rendimientos entre 90 y 95%. Entre ellos destacan (Figura 1.2): cloruro cianúrico con un pequeño porcentaje de ZnCl₂ en CH₃CN a reflujo;¹²² trifosfazeno cíclico en CH₃CN a reflujo;¹²³ ácido p-toluenosulfónico con un 10 mol% de ZnCl₂ en CH₃CN a reflujo;¹²⁴ y cloruro de p-toluenosulfonilo con un 12 mol% de ZnCl₂ en CH₃CN a reflujo.¹²⁵

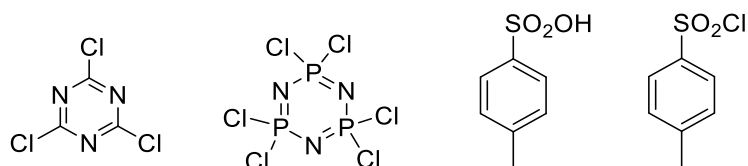
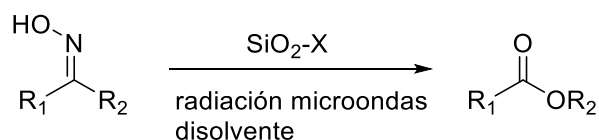


Figura 1.2. Catalizadores empleados en la transposición de Beckmann.

El empleo de cantidades catalíticas de algunos ácidos de Lewis como HgCl₂,¹²⁶ AlCl₃,¹²⁷ Ga(OTf)₃¹²⁸ y In(OTf)₃,¹²⁹ entre otros, en CH₃CN a reflujo y empleando desde 5-50% mol, han demostrado ser eficaces en la transposición de Beckmann de algunas oximas, obteniéndose rendimientos entre 60 y 80%. Por otro lado, también se han descrito catalizadores soportados que dan buenos resultados en la transposición de Beckmann de algunas oximas empleando activación por microondas en diferentes disolventes. Sílices funcionalizadas con ácido clorosulfónico (SiO₂-OSO₃H),¹³⁰ con clorofosfinas ('Silphos' (PCl_(3-n)(SiO₂)_n),¹³¹ y también con una mezcla 1:1 de AlCl₃ y ZnCl₂ (SiO₂-(AlCl₃-ZnCl₂)),¹³² han resultado ser eficaces para el reordenamiento de oximas a amidas, obteniéndose rendimientos entre 65 y 87% (Esquema 1.17).



Esquema 1.17. Transposición de Beckmann empleando diferentes catalizadores soportados en sílice.

Aunque los métodos catalíticos son generalmente preferibles, los métodos no catalíticos pueden ser útiles si las condiciones de reacción son suaves y si el reactivo es barato o recuperable. Se ha descrito una amplia variedad de reactivos estequiométricos para llevar a cabo la transposición de Beckmann de muchas oximas. Entre ellos destacan el uso de algunas sales en ausencia de disolvente como AlCl_3 ¹³³ o FeCl_3 ¹³⁴ el empleo de ácidos en ausencia de disolvente como el ácido metabórico (HBO_2)¹³⁵ y el ácido oxálico (HOOC-COOH);¹³⁶ algunos cloruros ácidos como el de pivaloilo¹³⁷ o el de mesitilenosulfonilo¹³⁸ en diferentes disolventes; y también HCl procedente de clorhidratos de oxima.¹³⁹

También se ha descrito que la transposición de Beckmann puede ser acelerada por la presencia de líquidos iónicos. El líquido iónico no sustituye al catalizador electrofílico, que generalmente está presente. Además, el líquido iónico puede estar presente en cantidades catalíticas, o ser empleado como disolvente, con o sin el uso de un co-disolvente. Algunos ejemplos son: AlCl_3 o TiCl_4 con bromuros de 1,3-dialquilimidazolio¹⁴⁰ y ZnCl_2 en combinación con líquidos iónicos del tipo bis-imidazolio con grupos sulfónicos¹⁴¹ (Figura 1.3).

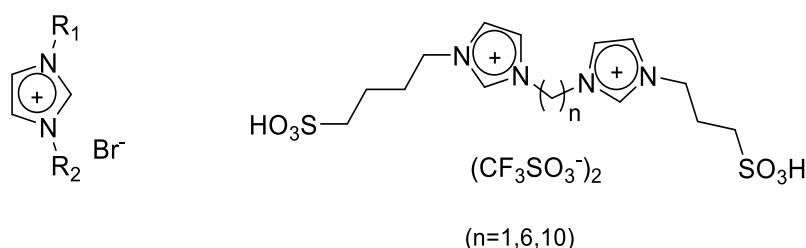
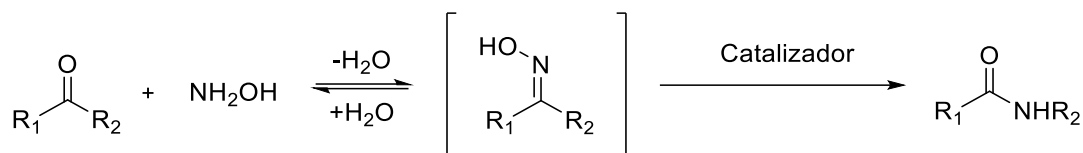


Figura 1.3. Líquidos iónicos acelerantes en la transposición de Beckmann.

Por último, también es posible obtener la amida a partir de la cetona en 'one-pot'. Este método es una variante muy atractiva de la reacción de Beckmann (Esquema 1.18). Este procedimiento obvia la necesidad de aislar la oxima intermedia, e incluso obvia la necesidad de eliminar el agua formada en la etapa de oximación, ya que el

reordenamiento desplaza el equilibrio inicial entre la cetona y la oxima. En principio, este procedimiento en 'one-pot' sería el de elección en ausencia de otros grupos funcionales que sean sensibles a estas condiciones de reacción y que provoquen reacciones competitivas.



Esquema 1.18. Reacción de Beckmann en 'one-pot'.

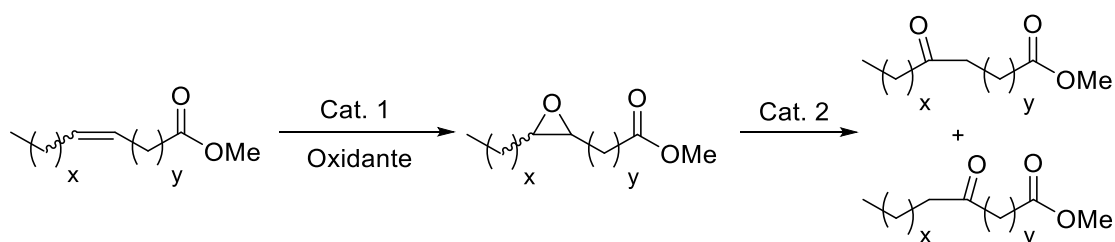
En los últimos años, este procedimiento 'one-pot' ha estado presente en la literatura. Por ejemplo, se ha descrito que el hidrogenosulfato sódico soportado en alúmina ($\text{NaHSO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$) en presencia de hidroxilamina mediante activación por microondas es un sistema muy eficaz para la obtención de amidas a partir de cetonas.¹⁴² Otro ejemplo descrito en la literatura es la obtención de amidas a partir de cetonas cíclicas o con sustituyentes aromáticos empleando $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{CF}_3\text{COOH}$.¹⁴³ También es interesante el sistema $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{HCOOH}/\text{SiO}_2$ que es capaz de llevar a cabo la reacción de Beckmann en 'one-pot' de una gran cantidad de cetonas con sustituyentes aromáticos.¹⁴⁴

La obtención de amidas situadas en la cadena alquílica de ácidos grasos posee un gran interés, ya que la hidrólisis de las amidas nos permitiría obtener monómeros (diácidos y ω -aminoácidos) o moléculas plataforma (ácidos y aminas) a partir de fuentes renovables, ácidos grasos en este caso, igual que se ha comentado al hablar de la reacción de Baeyer-Villiger. Sin embargo, la reacción de Beckmann es una reacción muy poco explorada en ácidos grasos. Dentro de los pocos casos descritos, esta reacción se ha empleado como sistema para identificar la posición de grupos formiloxi o hidroxilos en la cadena del ácido graso.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ El primer paso de esta determinación consiste en la oxidación de los grupos hidroxilos (en el caso de los grupos formiloxi previa hidrólisis) en grupos carbonilos. A partir de estos últimos, se obtienen las oximas empleando $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y se lleva a cabo la transposición de Beckmann con H_2SO_4 concentrado, obteniéndose las amidas con un rendimiento del 97%. Por último, la hidrólisis de las amidas da lugar a la formación de una mezcla de moléculas más pequeñas con grupos amino, ácido o éster.

Por lo tanto, la aplicación de esta reacción en ácidos grasos está prácticamente inexplorada, y solo se ha usado como prueba analítica para determinar las posiciones de los grupos en la cadena del ácido graso. Sería interesante desarrollar un método catalítico para la transposición de Beckmann a partir de cetonas derivadas de ácidos grasos y la posterior hidrólisis de las amidas obtenidas.

1.2. Resultados y discusión

Como ya se ha comentado con anterioridad, uno de los objetivos de este trabajo fue la combinación en tándem o en 'one-pot' de dos o más reacciones utilizando para cada reacción un catalizador heterogéneo. La combinación de reacciones a estudiar en primer lugar fue la epoxidación de ésteres grasos insaturados y la transposición de Meinwald del correspondiente epóxido (Esquema 1.19). Antes de presentar los resultados obtenidos para la combinación de las dos reacciones, se presentará la optimización de ambas reacciones por separado.



Esquema 1.19. Combinación de las reacciones de epoxidación de ésteres grasos insaturados y transposición de Meinwald del epóxido.

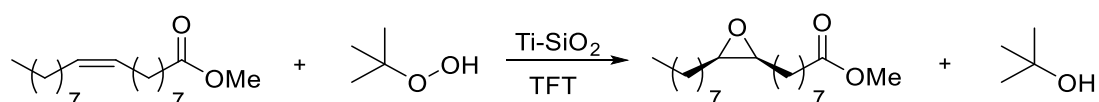
1.2.1. Epoxidación de ésteres grasos insaturados catalizada por Ti-SiO_2

El empleo de catalizadores de Ti en combinación con hidroperóxidos alquílicos o peróxido de hidrógeno es uno de los métodos más eficientes para la epoxidación estereoespecífica de ácidos o ésteres grasos insaturados. Debido a la experiencia de nuestro grupo de investigación en las reacciones de epoxidación de moléculas insaturadas con catalizadores de titanio,^{84,148} se decidió abordar la preparación de los epóxidos de ésteres grasos insaturados con Ti(IV) soportado en sílice con estructura amorfa (Ti-SiO_2).

Como oxidante a emplear se eligió el TBHP (disolución en decano), ya que el uso de H_2O_2 en disolución acuosa conlleva la posibilidad de que se produzcan reacciones de apertura del epóxido, que no ocurren cuando se emplean hidroperóxidos orgánicos en medio anhidro.^{56,148,149} Además, como uno de los objetivos era combinar la reacción de epoxidación con la transposición de Meinwald, que emplea catalizadores ácidos, la hidrólisis del epóxido por el agua presente en el medio se vería muy favorecida por la acidez de estos catalizadores. El disolvente seleccionado fue el α,α,α -trifluorotolueno

(TFT), debido a la eficacia mostrada con otros sustratos empleando el mismo sistema catalizador/oxidante.^{84,150}

Por tanto, el sistema formado por Ti-SiO₂ y TBHP en TFT como disolvente fue el elegido para poner a punto la reacción de epoxidación del oleato de metilo (C18:1 *cis*- Δ^9)[†], que fue el sustrato de referencia elegido (Esquema 1.20).



Esquema 1.20. Epoxidación del oleato de metilo con Ti-SiO₂ y TBHP.

1.2.1.1. Preparación del catalizador

La sílice posee en su superficie grupos silanol (Si-OH) capaces de reaccionar, en este caso, con el precursor de titanio para dar lugar a un catalizador sólido con el titanio anclado químicamente en el soporte. Para la síntesis de Ti-SiO₂ nos basamos en un procedimiento previamente descrito por nuestro grupo de investigación,¹⁴⁸ con pequeñas modificaciones. La sílice se trató con HNO₃ para eliminar todas las posibles trazas de Fe que pudiera tener y prevenir de esta forma la formación de radicales por reacción con el hidropéroxido. Después del tratamiento con HNO₃, la sílice se secó y se calcinó para eliminar cualquier traza de agua y ácido. A continuación, la sílice se introdujo en la caja seca para añadir el dicloruro de titanoceno (TiCp₂Cl₂) que se utilizó como precursor de titanio. Fuera de la caja seca, la reacción con los silanoles presentes en la superficie de la sílice fue llevada a cabo a temperatura ambiente y en atmósfera de Ar con piridina para favorecer la reacción. Finalmente, tras filtrar y secar el sólido, se calcinó primero en corriente de Ar y luego en corriente de aire para eliminar todos los restos de materia orgánica que pudiera contener. Mediante este método de preparación se obtuvo el catalizador denominado Ti-SiO₂, que tendrá predominantemente especies bipodales y tripodales^{152,153} (Figura 1.4). La determinación de la cantidad de titanio presente en el sólido se llevó a cabo mediante espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo ICP-OES.

[†] Para la nomenclatura de los ácidos o ésteres grasos se empleará la nomenclatura común o vulgar (relacionada con la fuente de donde fueron aislados por primera vez) o la nomenclatura abreviada. La nomenclatura abreviada refleja el número de átomos de carbono y de insaturaciones, la estereoquímica y posición de las insaturaciones, y la posición de otros grupos funcionales como grupos hidroxilo.¹⁵¹



Figura 1.4. Especies de tripodales y bipodales de Ti soportado en sílice.

Uno de los problemas con los que nos podemos encontrar en catálisis heterogénea es la reproducibilidad en la preparación del catalizador. Si nos fijamos en el contenido de Ti en cada síntesis de catalizador realizada (Tabla 1.1), podemos observar que el método de preparación del catalizador no fue totalmente reproducible (media 0,225 mmol Ti/g cat., desviación estándar 0,048). Esto puede deberse a pequeñas variaciones experimentales difíciles de controlar, como la manipulación en la caja seca, o la calcinación (flujos de gases, espesor del lecho de catalizador). Es por tanto crucial llevar a cabo un análisis de cada lote de catalizador antes de ser utilizado para emplear la cantidad correcta de Ti en la reacción.

Tabla 1.1. Contenido de Ti (mmol/g) en cada catalizador Ti-SiO₂ preparado.

Lote de catalizador Ti-SiO ₂	Contenido Ti (mmol/g)
1	0,264
2	0,177
3	0,298
4	0,243
5	0,230
6	0,217
7	0,239
8	0,292

1.2.1.2. Determinación de resultados

La determinación de resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases con un detector FID. El cálculo de la conversión del sustrato y del rendimiento del producto de cada reacción se llevó a cabo, de forma aproximada, mediante la relación de las áreas del sustrato y de los productos observados por cromatografía de gases:

$$\text{Conversión (\%)} = 100 - 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{sustrato}}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

$$\text{Rendimiento } X \text{ (\%)} = 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{producto } X}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

Este procedimiento se aplicó a lo largo de la tesis porque no se detectaron subproductos volátiles. Además, en ocasiones es difícil preparar el producto requerido con elevada pureza y no se producen variaciones importantes de peso molecular y la respuesta al detector FID será muy similar en todos los casos. De esta forma, podemos realizar una comparación rápida y sencilla de los diferentes catalizadores o condiciones de reacción, que es el objetivo principal.

1.2.1.3. Resultados y discusión

El sustrato de referencia que se eligió para optimizar la reacción de epoxidación fue, como se ha comentado anteriormente, el oleato de metilo (*cis*-9-octadecenoato de metilo, C18:1 *cis*- Δ^9), ya que es el éster graso insaturado más común y sencillo. Como punto de partida, la reacción de epoxidación del oleato de metilo se llevó a cabo en TFT como disolvente, empleando como oxidante TBHP 5,5 M en decano usando una relación oleato/oxidante de 1/1,1 y 1,2 mol% de Ti-SiO₂.

En primer lugar, se optimizó la temperatura de reacción (Tabla 1.2). Cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura por debajo de 100 °C, no se obtuvieron conversiones cuantitativas a las 2 horas de reacción (Tabla 1.2, entradas 1-3). Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo (120°C), se obtuvo una conversión total en ese tiempo (Tabla 1.2, entrada 4).

Tabla 1.2. Optimización de la temperatura en la epoxidación del oleato de metilo.^a

Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b
1	60	1	38
		2	52
2	70	1	55
		2	65
3	90	1	91
		2	94
4	120	1	96
		2	98

^a Condiciones de reacción: 1 mmol de oleato de metilo, 1,1 mmol de TBHP 5,5 M en decano (0,28 mL), 1,2 mol% Ti-SiO₂, 5 mL de TFT. ^b Determinado por cromatografía de gases.

Dado que los catalizadores de Ti han mostrado actividad en la transposición de Meinwald de epóxidos con grupos aromáticos,⁸⁴ se probó a llevar a cabo la reacción de epoxidación a tiempos más largos empleando las condiciones mostradas en la entrada 4 de la Tabla 1.2. El catalizador presentaba una pobre actividad para la transposición de Meinwald, con sólo un 34% de selectividad hacia los cetoestearatos después de una semana de reacción. Por lo tanto, estos resultados evidencian la menor reactividad de los epóxidos con grupos alifáticos y la necesidad de un segundo catalizador para la transposición de los mismos a cetona.

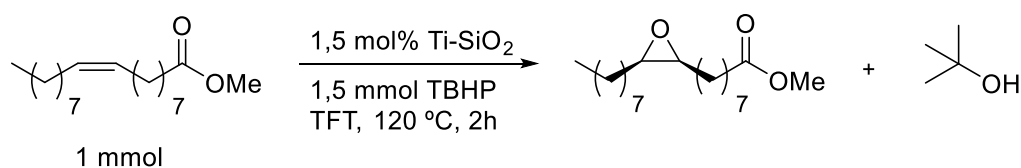
Fijada la temperatura de reacción, se decidió estudiar el efecto de la cantidad de oxidante y de catalizador (Tabla 1.3). Fijando la cantidad de oxidante en 1,1 equivalentes y variando la cantidad de catalizador de 1,2 a 2,5 mol%, no se observaron diferencias significativas en la conversión de la reacción, con valores en el rango de 95-99% (Tabla 1.3, entradas 1-3). Esto nos indicó que es necesario aumentar la cantidad de oxidante para llegar a una conversión total en tiempos cortos de reacción. Al aumentar la cantidad de oxidante a 2,2 equivalentes, se observó una conversión cuantitativa a las 2 horas, e incluso a la hora de reacción, utilizando de 1,2 a 2,5 mol% de catalizador (Tabla 1.3, entradas 4-6). Teniendo en cuenta estos resultados, se decidió optar por una opción intermedia empleando 1,5 equivalentes de oxidante y 1,5 mol% de catalizador, obteniéndose una conversión total a las 2 horas de reacción (Tabla 1.3, entrada 7). Estos resultados se consiguieron reproducir con tres lotes distintos de catalizador Ti-SiO₂, y por tanto con distinta funcionalización.

Tabla 1.3. Optimización de la cantidad de oxidante y catalizador en la epoxidación del oleato de metilo.^a

Entrada	mmol TBHP	mol% Ti-SiO ₂	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b
1	1,1	1,2	1	96
			2	98
2	1,1	2,0	1	95
			2	97
3	1,1	2,5	1	97
			2	99
4	2,2	1,2	1	98
			2	>99
5	2,2	2,0	1	>99
6	2,2	2,5	1	>99
7	1,5	1,5	1	98
			2	>99

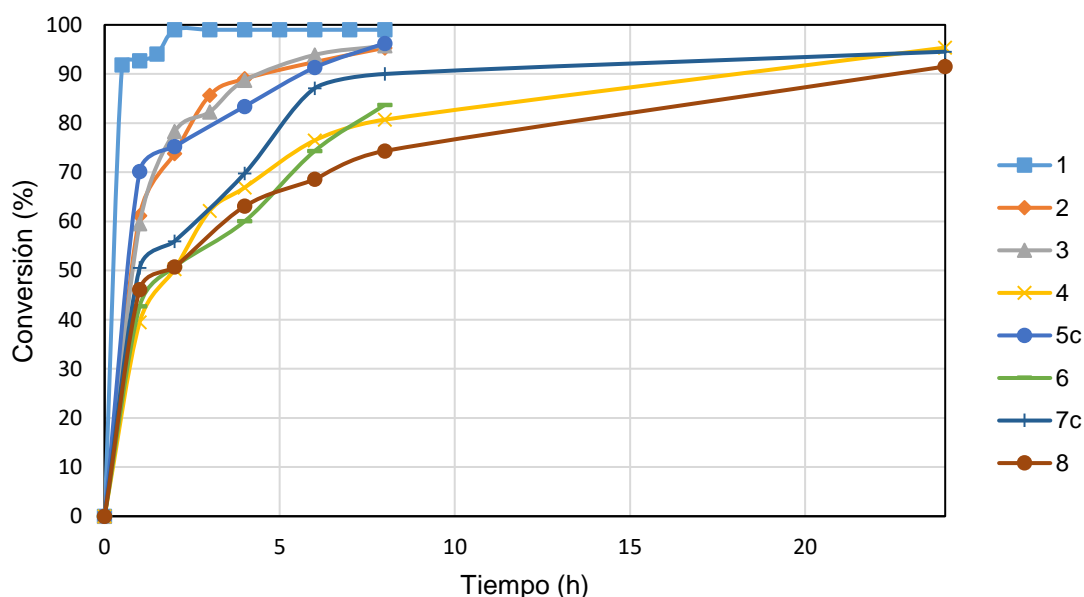
^a Condiciones de reacción: 1 mmol de oleato de metilo, 5 mL de TFT, 120 °C. ^b Determinado por cromatografía de gases.

Por lo tanto, las condiciones consideradas óptimas para la epoxidación del oleato de metilo son 1,5 equivalentes de TBHP (5,5 M en decano) y 1,5 mol% de Ti-SiO₂ en TFT a reflujo durante 2 horas (Esquema 1.21). Estas condiciones son las que se utilizarán para estudiar la recuperación del catalizador y su aplicación a otros ésteres grasos insaturados. Cabe destacar que mediante estas condiciones se obtuvo una conversión total a las 2 horas de reacción en escalas de reacción desde 1 a 10 mmol de oleato de metilo.

**Esquema 1.21.** Condiciones óptimas para la epoxidación del oleato de metilo.

Una de las ventajas más importantes en catálisis heterogénea es la posibilidad de recuperar el catalizador y reutilizarlo para aumentar la productividad. Por esta razón, se ha estudiado la reutilización del catalizador de Ti-SiO₂ en la epoxidación del oleato de metilo (Gráfica 1.1). El catalizador recuperado presentó una menor actividad en los ciclos 2 y 3 que el catalizador utilizado por primera vez. Se necesitaron alrededor de 5 horas para alcanzar un 90% de conversión y 8 horas para alcanzar el 95%. Sin embargo,

la caída más importante de actividad ocurrió en el cuarto ciclo, que presentó únicamente un 80% de conversión a las 8 horas de reacción y fueron necesarias 24 horas para alcanzar un 95% de conversión. Un posible origen de la desactivación es la adsorción de materia orgánica, que los lavados con disolvente no son capaces de eliminar de la superficie. Para comprobar esta hipótesis, el catalizador fue calcinado después del cuarto ciclo, recuperando en el quinto ciclo (5c, Gráfica 1.1) la actividad presente en el segundo y tercer ciclo. Se observaron resultados similares en el ciclo 6, con una caída de la actividad, y en el ciclo 7, con una recuperación parcial de la actividad después del calcinado (7c, Gráfica 1.1). Sin embargo, se comprueba que una parte de la actividad se pierde de forma irreversible.



Gráfica 1.1. Recuperación del catalizador Ti-SiO₂ en la epoxidación del oleato de metilo. Los ciclos 5 y 7 fueron llevados a cabo después de la calcinación del catalizador (5c y 7c).

El análisis del catalizador después del octavo ciclo mostró un contenido de 0,003 mmol Ti/g. Esto indica una gran pérdida de Ti, entre el 80 y el 90% de la cantidad inicial, lo que supone un 10-12% de media por ciclo. Claramente, esto explica la pérdida de actividad catalítica irrecuperable mediante lavados del catalizador o por calcinación. Probablemente la pérdida de Ti tenga lugar por alcoholisis del enlace Si-O-Ti con *tert*-butanol, dando lugar al silanol Si-OH y un *tert*-butóxido de Ti. La alcoholisis de los enlaces Si-O-Ti para producir el lixiviado tiene que ser gradual, convirtiendo las especies tripodales en bipodales, y éstas en monopodales, que son menos activas.¹⁵³ De modo que, además de eliminar materia orgánica, podríamos estar regenerando especies bipodales y tripodales en el proceso de calcinación. Teniendo en cuenta los

valores de Ti presentes en cada ciclo, se puede estimar que la productividad de los sitios de Ti después de 8 ciclos, considerando solamente un 90% de conversión, es de unos 850 mol de epóxido por mol de Ti.

Una vez optimizada la reacción de epoxidación del oleato de metilo y estudiada la reutilización del catalizador Ti-SiO₂, se procedió a aplicar la misma metodología a la epoxidación de otros ésteres grasos insaturados. Se escogieron un éster graso de cadena más larga con un doble enlace *cis*, el erucato de metilo (13-docosenoato de metilo, C22:1 *cis*- Δ^{13}), uno con los mismos átomos de carbono que el oleato pero con un doble enlace *trans*, el elaidato de metilo (*trans*-9-octadecenoato de metilo, C18:1 *trans*- Δ^9), uno con un grupo OH, el ricinoleato de metilo (12(*R*)-hidroxi-*cis*-9-octadecenoato de metilo, C18:1 *cis*- Δ^9 , 12-OH) y uno con dos dobles enlaces, el linoleato de metilo (*cis,cis*-9,12-octadecadienoato de metilo, C18:2 *cis,cis*- Δ^9,Δ^{12}).

Con la misma metodología aplicada a la epoxidación del oleato de metilo, se procedió a llevar a cabo la epoxidación del erucato, elaidato y ricinoleato de metilo (Tabla 1.4). Una mayor longitud de la cadena alquílica no influye en esta reacción, ya que el resultado con erucato de metilo fue el mismo que en el caso del oleato de metilo, conversión total a las 2 horas de reacción (Tabla 1.4, entrada 1). La isomería del doble enlace sí que influye en la reacción de epoxidación, ya que la epoxidación del elaidato de metilo, que posee un doble enlace *trans*, necesitó 24 horas para completarse (Tabla 1.4, entrada 2). Este efecto de menor reactividad de los alquenos *trans* ya se había observado con este tipo de catalizadores.¹⁵⁴ Por último, la presencia de un grupo hidroxilo en la cadena alquílica no provoca ningún cambio en la conversión, ya que se obtuvo también una conversión total del ricinoleato de metilo a las 2 horas (Tabla 1.4, entrada 3). No se detectó ningún producto de oxidación del alcohol secundario, por lo que la reacción es selectiva a la epoxidación del doble enlace.

Tabla 1.4. Epoxidación de diferentes ésteres grasos insaturados con Ti-SiO₂ y TBHP.^a

Entrada	Alqueno	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b
1	Erucato de metilo	1	98
		2	>99
2	Elaidato de metilo	2	72
		4	82
		6	88
		24	>99
3	Ricinoleato de metilo	1	94
		2	>99

^a Condiciones de reacción: 1 mmol de alqueno, 1,5 mmol TBHP 5,5 M en decano (0,28 mL), 1,5 mol% Ti-SiO₂, 5 mL de TFT, 120 °C. ^b Determinado por cromatografía de gases.

Cabe destacar que la reacción de epoxidación resultó ser estereoespecífica. A partir del oleato de metilo (doble enlace *cis*) se obtuvo como único producto el *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, mientras que a partir del elaidato de metilo (doble enlace *trans*) se obtuvo el *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo. Esto se pudo observar por la diferencia en los tiempos de retención de los sustratos y de los productos por cromatografía grasas, y por la diferencia en el desplazamiento químico de los protones de los epóxidos (Figura 1.5). Como se puede observar el epóxido *cis* aparece a un tiempo de retención diferente que el epóxido *trans*, al igual que los alquenos de partida. Por otro lado, los protones del epóxido *cis* tienen un desplazamiento químico de 2,85 ppm, mientras que los protones del epóxido *trans* tienen un desplazamiento químico menor (2,59 ppm).

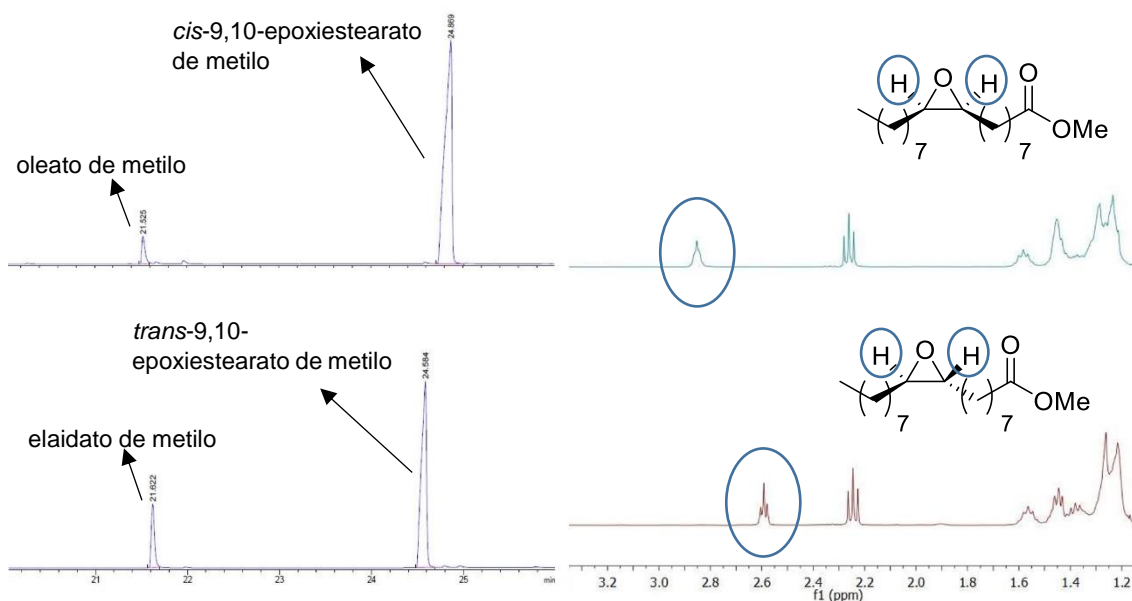
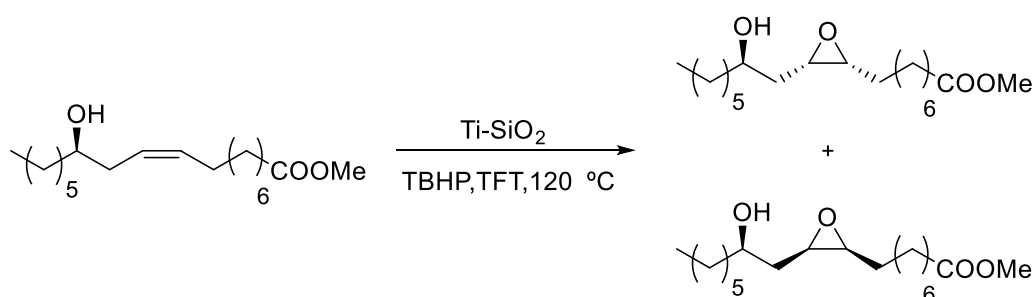


Figura 1.5. Comparación de los cromatogramas de gases (izquierda) de la epoxidación del oleato (arriba) y del elaidato de metilo (abajo) y de las señales de ^1H -RMN (derecha) de los protones de los epóxidos del oleato (arriba) y del elaidato de metilo (abajo).

En el caso de la epoxidación del ricinoleato de metilo se pueden formar dos diastereoisómeros (Esquema 1.22) dependiendo de si la epoxidación tiene lugar por el mismo lado o por el lado contrario al grupo OH.



Esquema 1.22. Epoxidación del ricinoleato de metilo con Ti-SiO_2 y TBHP.

Aunque por cromatografía de gases solamente se detectó un pico, la formación de los dos diastereoisómeros en cantidades casi equimoleculares se dedujo por la duplicidad de las señales en ^{13}C -RMN (Figura 1.6). Se pueden observar dos señales a 71,0 y 70,2 ppm correspondientes al carbono unido al grupo hidroxilo, y cuatro señales entre 57,2 y 54,5 que corresponden a los dos carbonos del epóxido.

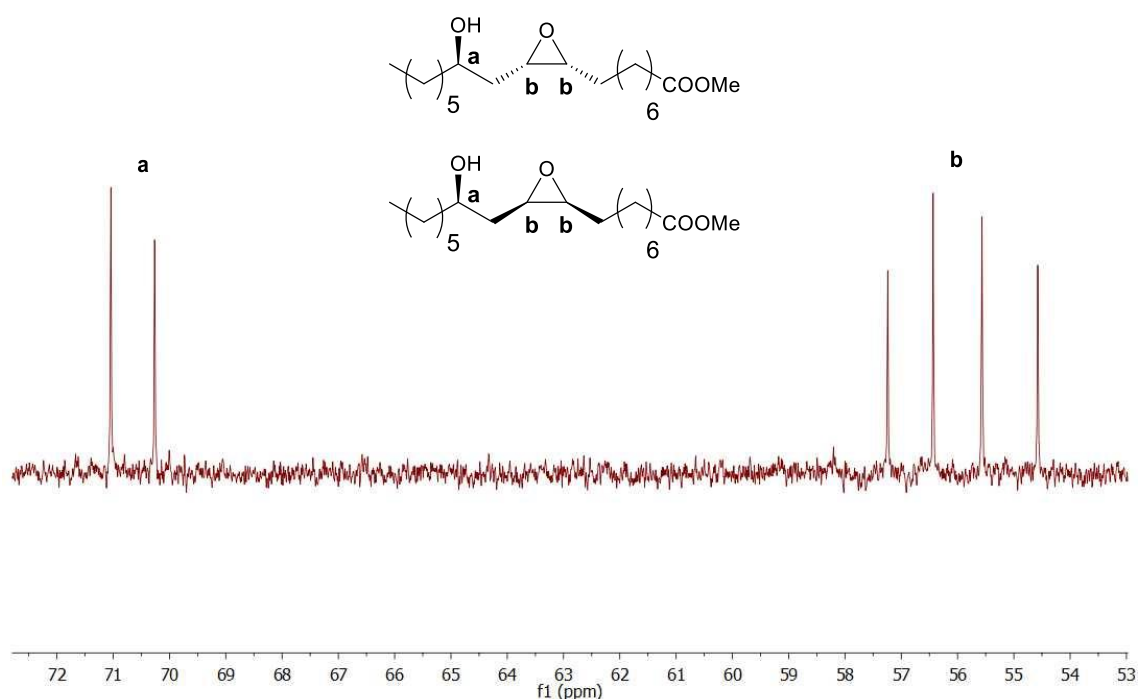


Figura 1.6. Señales de ^{13}C -RMN (APT) duplicadas de los diastereoisómeros formados en la epoxidación del ricinoleato de metilo.

Después se llevó a cabo la epoxidación del linoleato de metilo, que posee dos dobles enlaces. Debido a que en la epoxidación del linoleato de metilo se pueden formar monoepóxidos y diepóxidos, se decidió estudiar la influencia de la cantidad de oxidante y catalizador en la selectividad de la reacción (Tabla 1.5). La formación de monoepóxidos se dedujo por cromatografía de gases (Figura 1.7). Se observó como a medida que avanza la reacción los dos picos hacia 24 min que corresponderían a los monoepóxidos (9,10-epoxi y 12,13-epoxi) disminuyen en intensidad a favor del aumento de los picos que corresponden a los diepóxidos, identificados por CG-EM (cromatografía de gases-espetrometría de masas).

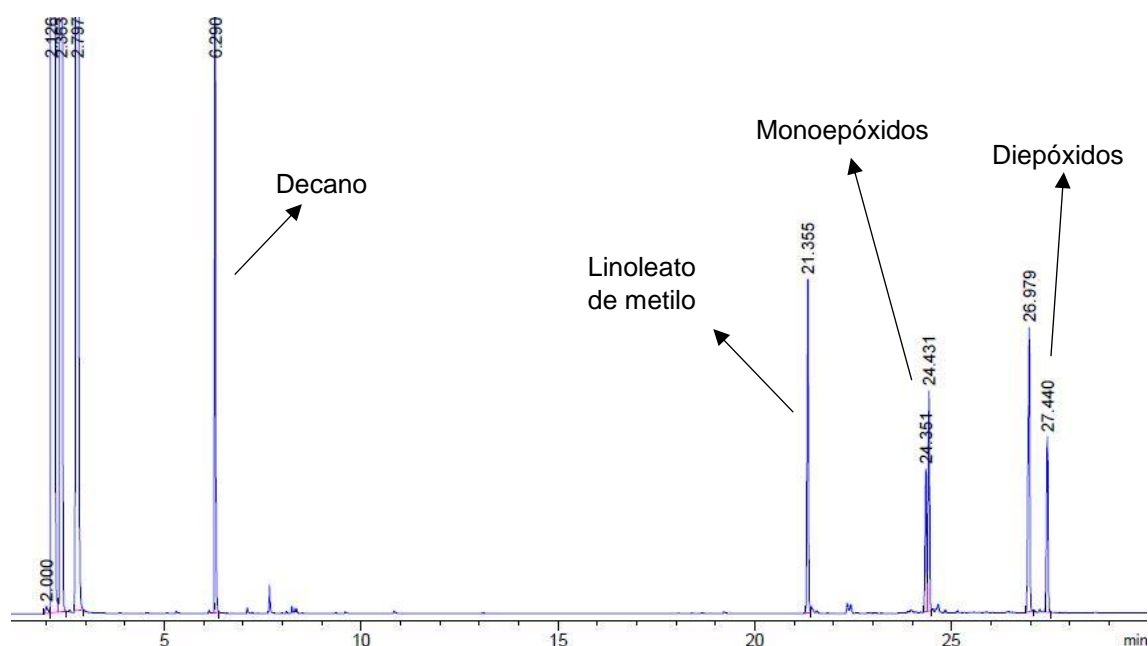


Figura 1.7. Cromatograma de gases de la reacción de epoxidación del linoleato de metilo.

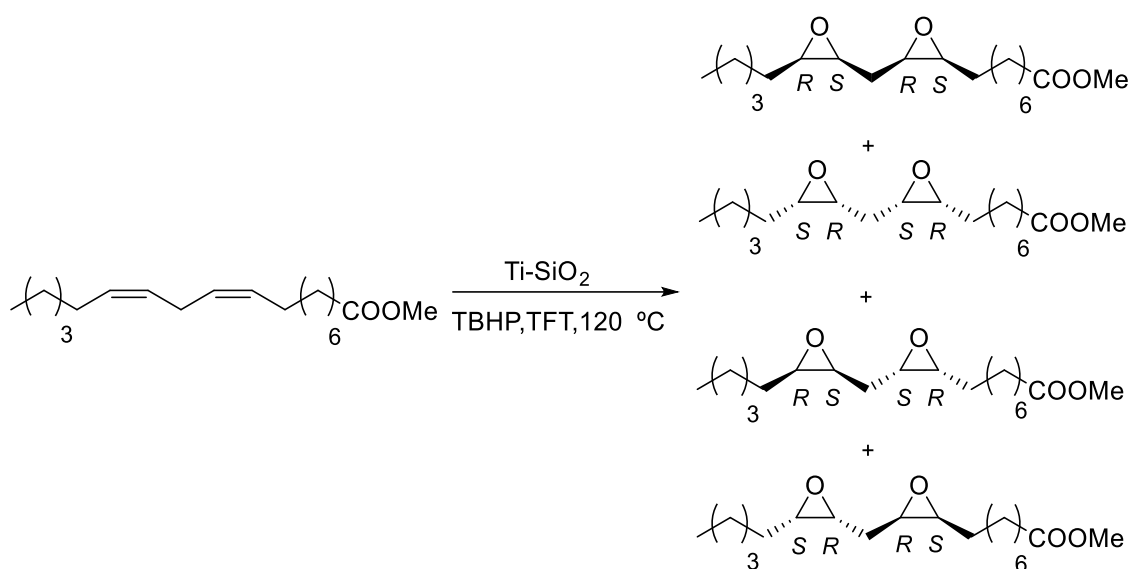
Nuestro objetivo era obtener la mayor selectividad posible de diepóxidos, por lo que se decidió probar en primer lugar con 2,2 mmol de TBHP. Se puede observar que empleando muy poca cantidad de catalizador no se llega a conversión total del linoleato de metilo, obteniendo una cantidad importante de monoepóxidos (Tabla 1.5, entrada 1). Al aumentar la cantidad de catalizador, se observó cómo aumentó considerablemente la conversión y la selectividad hacia los diepóxidos (Tabla 1.5, entradas 1-4). Al doblar las cantidades de oxidante y catalizador, con respecto al método optimizado para la epoxidación del oleato de metilo, se obtuvo una conversión total del linoleato de metilo y una selectividad del 99% hacia los diepóxidos (Tabla 1.5, entrada 5). Sin embargo, el mismo resultado se obtuvo cuando se dobló la cantidad de oxidante con respecto al método optimizado para la epoxidación del oleato de metilo y se mantuvo la de catalizador en 1,5 mol% (Tabla 1.5, entrada 6). Por lo tanto, las condiciones empleadas en la entrada 6 de la Tabla 1.5 se consideraron como las óptimas para obtener los diepóxidos del linoleato de metilo con mayor selectividad.

Tabla 1.5. Optimización de la cantidad de oxidante y catalizador en la epoxidación del linoleato de metilo.^a

Entrada	mmol TBHP	mol% Ti-SiO ₂ ^b	Tiempo (h)	Conv. (%) ^c	Monoepóxidos (%) ^c	Diepóxidos (%) ^c
1	2,2	0,5	2	74	29	45
			6	84	27	57
			24	93	25	68
2	2,2	2,2	2	96	8	88
			6	97	5	92
			24	98	8	90
3	2,2	3,0	2	98	3	95
			6	99	3	96
4	2,2	4,0	2	>99	2	98
5	3,0	3,0	2	>99	1	99
6	3,0	1,5	2	>99	1	99

^a Condiciones de reacción: 1 mmol de linoleato de metilo, 5 mL de TFT, 120 °C. ^b Por mol de sustrato, no por mol de doble enlace. ^c Determinado por cromatografía de gases.

Por cromatografía de gases se detectaron dos picos de diepóxidos, de acuerdo con los dos posibles diastereoisómeros que se pueden formar (cada uno con un par de enantiómeros) (Esquema 1.23). Sin embargo, no fue posible identificarlos por separado.



Esquema 1.23. Estereoisómeros obtenidos en la epoxidación del linoleato de metilo con Ti-SiO₂ y TBHP.

1.2.2. Transposición de Meinwald de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados

Para llevar a cabo la transposición de un epóxido a cetona es necesario el empleo de un ácido de Lewis o de Brönsted. Dentro de lo poco explorada que se encuentra esta reacción para epóxidos de ésteres grasos insaturados, se han empleado desde ácidos de Lewis, como $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ o YCl_3 ,^{86,87} y ácidos de Brönsted heterogéneos, como resinas sulfónicas.⁸⁸ Uno de los objetivos de esta tesis doctoral fue el empleo de sistemas catalíticos en cada una de las reacciones a desarrollar, por lo que se decidió poner a punto la transposición de Meinwald tanto con catálisis homogénea (ácidos de Lewis, mayoritariamente) como con catálisis heterogénea (sólidos sulfónicos en su mayoría).

El sustrato de referencia que se eligió para optimizar la reacción fue el epóxido del oleato de metilo (*cis*-9,10-epoxiestearato de metilo), con el que se ensayó una gran variedad de catalizadores homogéneos y heterogéneos (Esquema 1.24).



Esquema 1.24. Transposición de Meinwald del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con un catalizador ácido (Brönsted o Lewis).

1.2.2.1. Determinación de resultados

La determinación de resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases y ^1H -RMN. La conversión de la reacción se determinó, de forma aproximada, mediante la relación de las áreas del sustrato y de los productos observados por cromatografía de gases, igual que se hacía para la reacción de epoxidación. La formación de las cetonas en posición 9 y 10 se identificó por GC-EM. Aunque por cromatografía de gases solo se observó un pico, por CG-EM se pudieron observar las roturas específicas tanto del 9-oxoestearato de metilo como del 10-oxoestearato de metilo (Figura 1.8).

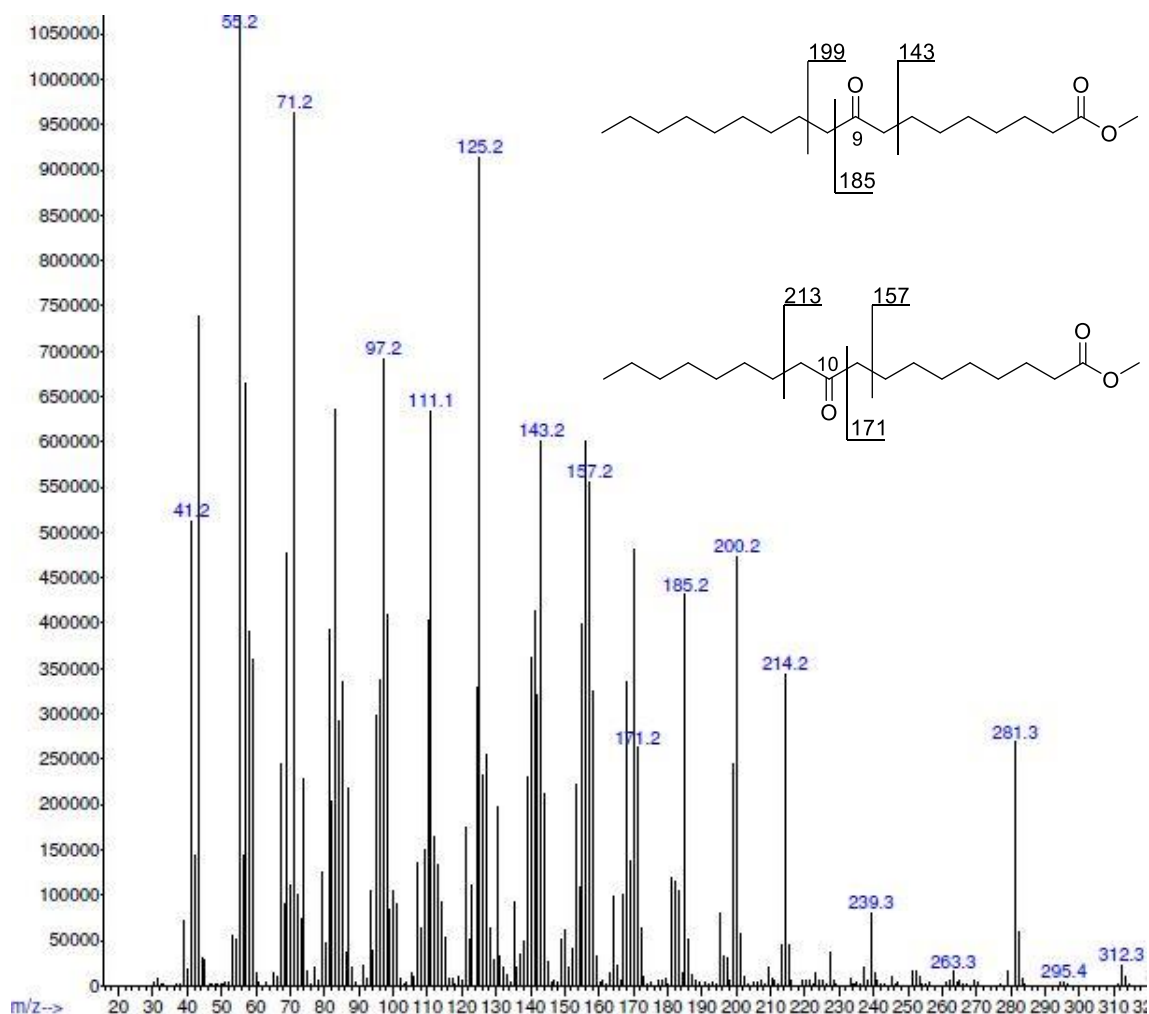


Figura 1.8. Espectro de masas de la mezcla del 9 y del 10-oxoestearato de metilo.

1.2.2.2. Resultados y discusión

El catalizador Ti-SiO_2 había mostrado no poseer la suficiente acidez como para llevar a cabo la transposición del *cis*-9,10-epoxiestearato a una mezcla del 9 y 10-oxoestearato de metilo (34% de selectividad), por lo que se probó con otros ácidos de Lewis y de Brönsted para optimizar la elección del catalizador, la cantidad de catalizador, la temperatura, el disolvente y el tiempo de reacción.

En primer lugar, se probaron catalizadores ácidos homogéneos (Tabla 1.6), entre los que se encuentran ácidos de Lewis (triflatos y percloratos metálicos) y un ácido de Brönsted (ácido triflico). Como se puede observar, los triflatos de Cu, Zn e Yb ofrecieron conversiones totales a las 2 horas de reacción (Tabla 1.6, entradas 1-3), mientras que con los percloratos de Co y Zn fueron necesarias 24 horas para alcanzar una conversión total (Tabla 1.6, entradas 4 y 5). Estos resultados nos llevaron a dos conclusiones: primero, que los triflatos funcionan mejor que los percloratos en la transposición del *cis*-

9,10-epoxiestearato, y segundo, que el metal usado no parece ser relevante, al menos entre los ensayados. Por último, se probó un catalizador homogéneo de Brønsted, como el ácido trifílico ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$), con el que se obtuvo una conversión total a la hora de reacción (Tabla 1.6, entrada 6). Sin embargo, a pesar de los buenos resultados obtenidos, los catalizadores ácidos homogéneos tienen el inconveniente de que no pueden recuperarse y reutilizarse. Esto nos privaría de la posibilidad de combinación en tándem y/o en 'one-pot' de la epoxidación de ésteres grasos insaturados con la transposición de los correspondientes epóxidos, con el problema añadido de la posible interacción entre los dos catalizadores, algo que se evita en el caso de dos heterogéneos.

Tabla 1.6. Optimización de la reacción de transposición del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con catalizadores homogéneos.^a

Entrada	Catalizador	Tiempo (h)	Conv. (%) ^b
1	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	2	>99
2	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	2	>99
3	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	2	>99
4	$\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$	24	>99
5	$\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$	24	>99
6	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	1	>99

^a Condiciones de reacción: 1 mmol de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, 5,0 mol% de catalizador, 5 mL de TFT. ^b Determinado por cromatografía de gases.

Con el objetivo de poder recuperar y reutilizar el catalizador, y teniendo en cuenta que de los ácidos homogéneos el más eficaz fue un ácido de Brønsted (ácido trifílico), se probaron diferentes sólidos ácidos de Brønsted en la transposición del *cis*-9,10-epoxiestearato (Tabla 1.7). En primer lugar, se probaron resinas perfluoroalcanosulfónicas como Nafion NR-50 (0,89 mmol H^+ /g), SAC-13 (0,17 mmol H^+ /g) y Aquivion PW79S (1,26 mmol H^+ /g), ya que son homólogos heterogéneos del ácido trifílico. Todas estas resinas tienen en común que están formadas por cadena alquílicas perfluoradas con grupos sulfónicos. Sin embargo, entre ellas existe alguna diferencia estructural o morfológica. Nafion NR-50 es un polímero perfluoroalcanosulfónico en forma de esferas, mientras que el SAC-13 está formado por un 13% de este mismo polímero soportado en sílice (estructura descrita en los antecedentes). Aquivion PW79S posee una composición química prácticamente idéntica al Nafion NR-50, pero las cadenas laterales perfluoroalcanosulfónicas son de mayor longitud en la resina Nafion. Con estas tres resinas perfluorosulfónicas se

obtuvieron conversiones totales a la hora de reacción cuando se utilizó un 5,0 mol% de catalizador en TFT a reflujo (Tabla 1.7, entradas 1-3). La resina Aquivion PW79S forma un gel al final de la reacción imposible de filtrar del medio de reacción, por lo que se descartó. Se eligió el SAC-13 para estudiar la influencia de otros factores como la cantidad de catalizador, la temperatura o el disolvente, ya que resulta más versátil que el propio Nafion y su dispersión favorece la accesibilidad de los sitios catalíticos.

Tabla 1.7. Optimización de la reacción de transposición del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con sólidos ácidos de Brönsted.^a

Entrada	Catalizador	mol%	Disolvente	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b
1	Nafion NR-50	5,0	TFT	120	1	>99
2	Aquivion PW79S	5,0	TFT	120	1	>99
3	SAC-13	5,0	TFT	120	1	>99
4	SAC-13	1,0	TFT	120	1	>99
5	SAC-13	1,0	TFT	50	3	>99
6	SAC-13	1,0	TFT	30	24	>99
7	SAC-13	1,0	Tolueno	120	1	>99
8	SAC-13	1,0	PhCl	140	1	>99
9	SAC-13	1,0	DMF	160	7	5
10	K10	5,0	TFT	120	24	41
11	Amberlita 15	5,0	TFT	120	24	74
12	Dowex 50Wx2	5,0	TFT	120	5	23
					24	>99
13	Deloxan ASP I/9	5,0	TFT	120	5	62
					24	>99
14	Deloxan ASP I/9	5,0	Tolueno	120	3	>99
15	Deloxan ASP I/9	5,0	PhCl	140	3	>99
16	Deloxan ASP I/9	5,0	DMF	160	7	7

^a Condiciones de reacción: 1 mmol de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, 5 mL de disolvente. ^b Determinado por cromatografía de gases.

Cuando se disminuyó la cantidad de SAC-13 de un 5,0 a un 1,0 mol%, no se observaron cambios en la conversión (Tabla 1.7, entradas 3 y 4). Al disminuir la temperatura fue necesario un aumento del tiempo de reacción para alcanzar conversiones totales (Tabla 1.7, entradas 4-6), por lo que se decidió mantener la temperatura de reflujo. Por último, se probaron otros disolventes de similar punto de

ebullición para comprobar si mejoraban lo observado con el TFT y tener otras posibilidades a la hora de su combinación con la reacción de epoxidación. De inicio, se descartaron disolventes nucleófilos, como alcoholes o cetonas, capaces de reaccionar con el epóxido. Otros disolventes poco polares, como tolueno y clorobenceno, mostraron resultados similares que cuando se empleó TFT, pero la reacción no funcionó cuando se empleó dimetilformamida (DMF) como disolvente, debido probablemente a la poca solubilidad del epóxido y a la basicidad de la DMF, capaz de envenenar el catalizador ácido (Tabla 1.7, entradas 7-9).

Para estudiar la influencia de la fuerza ácida del catalizador, se probaron otros sólidos con grupos sulfónicos de menor acidez, como resinas arenosulfónicas (Amberlita 15 y Dowex 50Wx2) y propanosulfónicas (Deloxan ASP I/9) y una arcilla ácida (Montmorillonita K10). Tanto la Amberlita 15 (4,6 mmol H⁺/g) como la Dowex 50 Wx2 (4,5 mmol H⁺/g), son copolímeros de estireno y divinilbenceno que se diferencian en el grado de entrecruzamiento. La Amberlita 15 está formada por 20% de divinilbenceno (estructura descrita en los antecedentes), por lo que es una resina macroreticular, mientras que la Dowex 50Wx2 está formada solamente por un 2% de divinilbenceno, siendo una resina de tipo gel con capacidad de hinchamiento según el disolvente. La resina Deloxan ASP I/9 (0,78 mmol H⁺/g) posee grupos propanosulfónicos soportados en una estructura de polisiloxano. La Montmorillonita K10 (0,59 mmol H⁺/g) se trata de una arcilla de estructura de esmectita parcialmente deslaminada con carácter ácido (Figura 1.9).

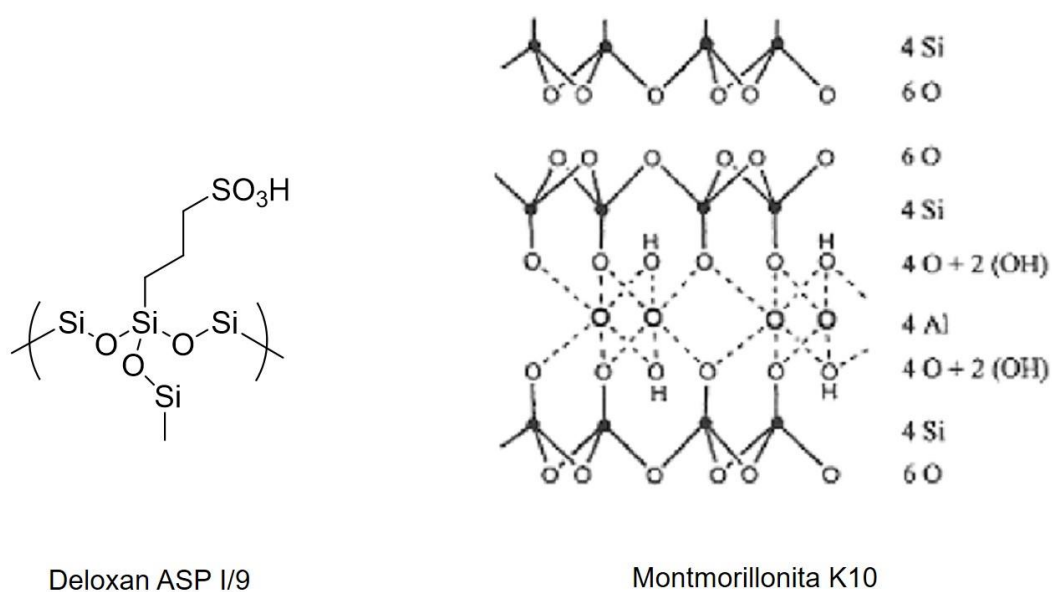


Figura 1.9. Estructuras de la resina Deloxan ASP I/9 y de la arcilla ácida Montmorillonita K10.

Se puede observar que todos ellos presentaron una menor actividad para la transposición del epóxido del oleato de metilo que las resinas perfluoroalcanosulfónicas debido a la menor acidez de sus grupos ácidos (Tabla 1.7, entradas 10-13). El catalizador que peor funcionó fue la Montmorillonita K10, obteniéndose solamente 41% de conversión tras 24 horas de reacción (Tabla 1.7, entrada 10), posiblemente por la menor fuerza ácida de sus centros, aunque tampoco se puede descartar la dificultad de acceso del sustrato voluminoso e hidrófobo a los centros ácidos ubicados en una superficie altamente hidrofílica. Entre las resinas arenosulfónicas, la que mejor resultado proporcionó fue la Dowex 50Wx2, obteniéndose una conversión total a las 24 horas, mientras que con Amberlita 15 solo se llega a un 74% (Tabla 1.7, entradas 11 y 12). Este efecto, observado anteriormente en nuestro grupo de investigación,¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ se debe probablemente al mayor grado de entrecruzamiento que posee la Amberlita 15, lo que le confiere una estructura más rígida y dificulta el acceso de los reactivos a los grupos sulfónicos más internos, por lo que el efecto es una menor cantidad de catalizador efectiva. Con Deloxan se obtuvo una conversión total a las 24 horas de reacción (Tabla 1.7, entrada 13), idéntico al obtenido con Dowex 50Wx2 al mismo tiempo de reacción. La diferencia entre estas dos resinas reside fundamentalmente en su fuerza ácida (la Dowex 50Wx2 presenta una mayor fuerza ácida que el Deloxan) y la diferencia entre un ácido más fuerte y uno menos fuerte debería ser cinética. Sin embargo, la reacción presentó a las 5 horas una mayor conversión con Deloxan (62%) que con Dowex 50Wx2 (22%) (Tabla 1.7, entradas 12 y 13), probablemente debido a un mayor problema de accesibilidad del sustrato a los centros ácidos en la Dowex 50Wx2 que en el Deloxan. Por último, se probaron diferentes disolventes con Deloxan. Lo que se observó fue que la reacción fue mucho más rápida en tolueno y en clorobenceno que en TFT (Tabla 1.7, entradas 13-15), por alguna razón que se desconoce, aunque podría estar relacionada con la compatibilidad entre catalizador y disolvente, mientras que con DMF se observó el mismo efecto que cuando se llevó a cabo la reacción con SAC-13 (Tabla 1.7, entrada 16). En cualquier caso, se obtuvieron mejores resultados con resinas perfluoroalcanosulfónicas que con resinas sulfónicas de menor acidez y que con arcillas ácidas.

Hay que señalar que en esta reacción de transposición del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo no se observó la presencia de ningún subproducto de reacción, ni por cromatografía de gases ni por RMN, observándose simplemente el sustrato de partida, *cis*-9,10-epoxiestearato, en el caso de las reacciones que no transcurrían de forma cuantitativa. Sin embargo, después de analizar todos los espectros de ¹H-RMN de los cetoésteres obtenidos en estas reacciones nos dimos cuenta que, si bien casi todas las

integrales de las señales del producto coincidían perfectamente, no ocurría esto con la integral de los protones de los metilenos en α al carbonilo que integraba entre 1 y 3 protones, cuando debería integrar por 4. Se purificó la mezcla del 9 y 10-oxoestearato de metilo por cromatografía en columna, pero el resultado de la integral fue el mismo. También se realizó un análisis de espectrometría de masas coincidiendo también la relación m/z con la del cetoéster. En un intento de averiguar cuál podía ser el origen de esta anomalía se llevaron a cabo algunas pruebas adicionales.

Inicialmente se pensó que podría ser algún subproducto que se solapase con las señales cromatográficas o espectroscópicas de los cetoésteres. Esto suponía demasiada coincidencia, pero era la única explicación posible, a nuestro entender, puesto que no había nada más presente en los cromatogramas o espectros. Por esta razón se optó por calibrar la reacción por cromatografía de gases empleando benzonitrilo como patrón interno y se llevó a cabo la reacción con SAC-13, el catalizador con el que mejor resultado se obtuvo (Tabla 1.8). En todas las reacciones el rendimiento obtenido usando el patrón coincidía bien con lo que mostraban las conversiones puesto que la selectividad de esta reacción es del 100%. Sin embargo, curiosamente, en las reacciones con benzonitrilo, se observó por $^1\text{H-RMN}$ una mejor integral (más cercana a 4) de los metilenos en α al grupo carbonilo. También se puede observar que el disolvente empleado no influye en la integral, tanto para las reacciones a las que se añadió benzonitrilo como patrón interno como para las que no. Por lo tanto, para una mejor integral de los protones de los metilenos en α al grupo carbonilo parece ser necesaria la adición de benzonitrilo como patrón interno, pero se desconoce el efecto del benzonitrilo en la mejora de esta integral.

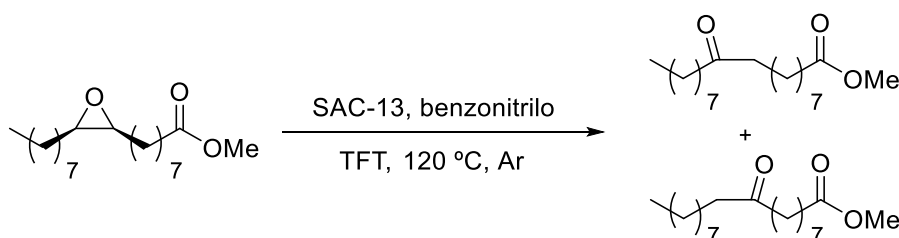
Tabla 1.8. Efecto del benzonitrilo en la reacción de transposición del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con SAC-13.^a

Entrada	Benzonitrilo (mmol)	Disolvente	T (°C)	Rto. (%) ^b	Integral ^c
1	0	TFT	120	>99	2,6
2	0,41	TFT	120	>99	3,1
3	0	Tolueno	120	>99	2,6
4	0,41	Tolueno	120	>99	3,1
5	0	PhCl	140	>99	2,7
6	0,41	PhCl	140	>99	3,1

^a Condiciones de reacción: 1 mmol de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, 1,0 mol% SAC-13, 5 mL de disolvente, 1 h de reacción. ^b Determinado por cromatografía de gases. ^c Integral de los metilenos en α al grupo carbonilo determinada por $^1\text{H-RMN}$.

A continuación, se estudió la influencia de la cantidad de benzonitrilo empleada como patrón interno en la integral de los protones de los metilenos en α al grupo carbonilo de los cetoestearatos obtenidos en la transposición del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con SAC-13 en TFT a reflujo. Se emplearon cantidades desde 0,20 a 3,32 mmol de benzonitrilo, pero no se obtuvieron diferencias significativas en la integral de los metilenos en α al grupo carbonilo de los cetoestearatos obtenidos (2,9-3,2). Por lo tanto, la cantidad de benzonitrilo empleada no influye en la integral, por lo que se fijó su adición en 0,41 mmol. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción con benzonitrilo como patrón interno y en atmósfera inerte se obtuvo una integral muy cercana a 4 (3,8). Esta mejora tan significativa de la integral no se consiguió cuando se llevó a cabo la reacción en atmósfera inerte sin patrón interno (2,5). Esto deja claro la necesidad del empleo de benzonitrilo como patrón interno para la obtención de una mejor integral de los protones de los metilenos en α al carbonilo. Además, en combinación con el empleo de atmósfera inerte, se produce una mejora significativa de la integral. Sin embargo, no se ha podido encontrar el motivo para este efecto sobre la integral de los protones en α de la cetona.

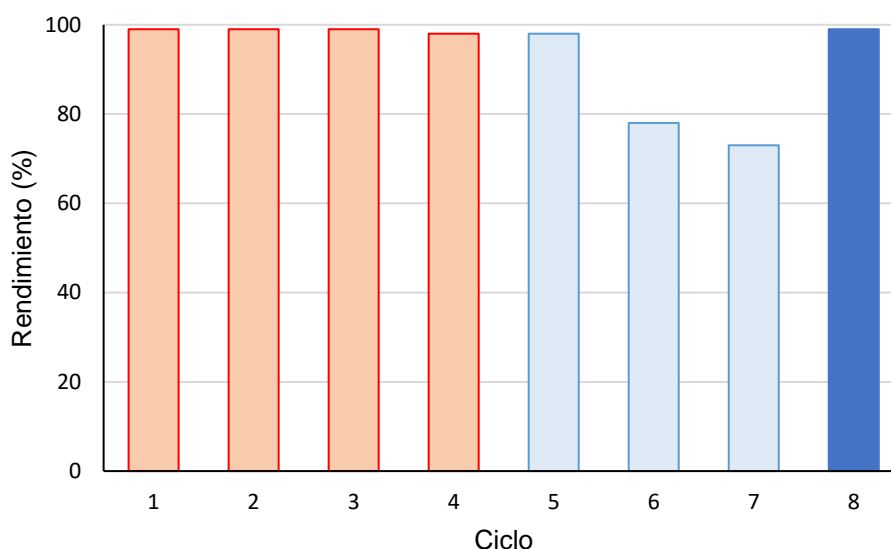
Como conclusión, las condiciones óptimas para la transposición de Meinwald del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo son 1,0 mol% de SAC-13 en TFT a reflujo durante 1 hora en atmósfera inerte y añadiendo benzonitrilo como patrón interno (Esquema 1.25). Estas condiciones son las que se emplearán para estudiar la reutilización del SAC-13 y su aplicación a otros epóxidos de ésteres grasos insaturados.



Esquema 1.25. Condiciones de reacción óptimas para la transposición de Meinwald del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con SAC-13.

Una vez optimizada la reacción se llevó a cabo la recuperación y reutilización del SAC-13 (Gráfica 1.2). Como se puede observar, la actividad del catalizador permanece intacta durante los primeros cuatro ciclos, obteniéndose rendimientos cuantitativos en 1 hora. Una pequeña caída de la actividad ocurre en el quinto ciclo, presentando una conversión total, pero a las 2 horas de reacción. Durante los ciclos 6 y 7 se reduce el rendimiento al 78% y 73% a las 2 horas de reacción, respectivamente. En el octavo

ciclo, se consiguió recuperar gran parte de la actividad del catalizador mediante un tratamiento con HCl, mejorando los resultados obtenidos en el quinto ciclo. Esto indica que la pérdida de actividad catalítica es debido a una neutralización progresiva de los sitios ácidos del catalizador, que no recuperan su acidez inicial simplemente con los lavados del catalizador con disolvente después de cada ciclo.



Gráfica 1.2. Recuperación del SAC-13 en la transposición del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo. En rojo, los rendimientos a la hora de reacción, y en azul a las 2 horas de reacción. En azul oscuro, después de tratar el catalizador con HCl.

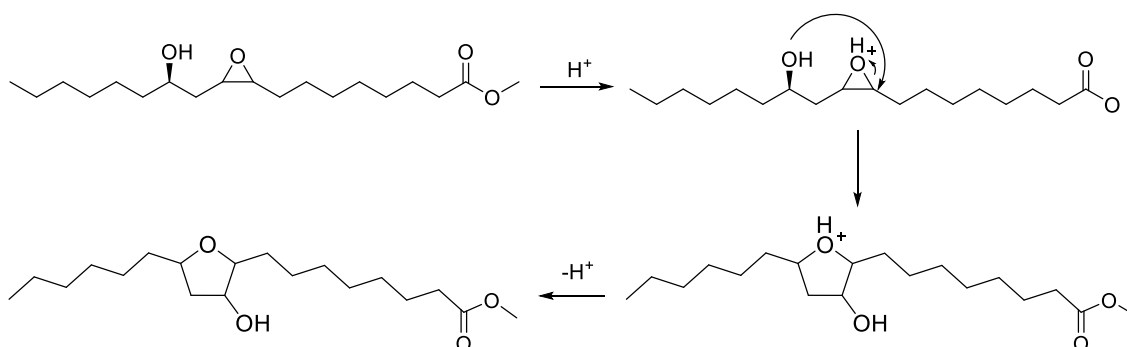
La misma metodología, 1,0 mol% SAC-13 en TFT a reflujo con benzonitrilo como patrón interno, se aplicó a los epóxidos del elaidato y del erucato de metilo, *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo y *cis*-13,14-epoxidocosanoato de metilo, respectivamente (Tabla 1.9). Se puede observar que en ambos casos se obtiene un rendimiento total a las 2 horas de reacción (Tabla 1.9, entradas 1 y 2). Por lo tanto, la isomería *trans* del epóxido y la longitud de la cadena alquílica influyen ligeramente en la actividad catalítica.

Tabla 1.9. Transposición de los epóxidos del elaidato y del erucato de metilo con SAC-13.^a

Entrada	Epóxido	t (h)	Rendimiento (%) ^b
1	Erucato de metilo	1	90
		2	>99
2	Elaidato de metilo	1	75
		2	>99

^a Condiciones de reacción: 1 mmol de epóxido, 0,41 mmol de benzonitrilo, 1,0 mol% de SAC-13, 5 mL de TFT, 120 °C, atmósfera inerte. ^b Determinado por cromatografía de gases.

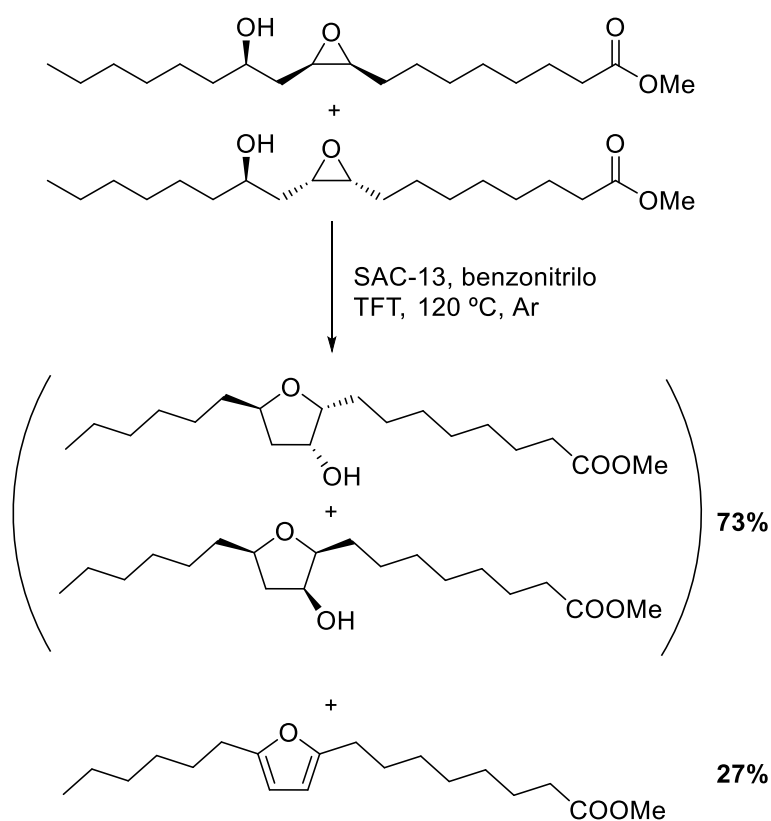
Por otro lado, la transposición de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados con una funcionalización adicional dio lugar a la formación de mezclas complejas de productos. La reacción del epóxido del ricinoleato de metilo (*cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo) con SAC-13 tuvo lugar con una conversión total a las 2 horas de reacción. Sin embargo, por cromatografía de gases se observó la formación de más de un producto y tras analizar por RMN el crudo de reacción no se observó la presencia de ningún grupo cetona. Tras la purificación del crudo por cromatografía en columna, se consiguieron aislar dos productos distintos que se identificaron de acuerdo a lo descrito en la bibliografía. Uno de estos productos se trata de un compuesto con una estructura del tipo 3-hidroxitetrahidrofurano, detectado en la carboxilación del epóxido del ricinoleato en presencia de un organocatalizador para la formación de carbonatos cíclicos.¹⁵⁸ Los autores describen que calentando el epóxido a 80 °C en presencia del organocatalizador se produce la ciclación intramolecular del epóxido al 3-hidroxitetrahidrofurano por ataque intramolecular del grupo hidroxilo del carbono 12 al carbono del epóxido en posición 9. En nuestro caso, se formaría a través del mismo mecanismo ayudado por la protonación del epóxido debido al medio ácido que proporciona el SAC-13 (Esquema 1.26).



Esquema 1.26. Mecanismo de ciclación intramolecular del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo en medio ácido.

Por otro lado, el otro producto de la reacción se identificó por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM), y resultó ser un compuesto con una estructura tipo furano. La presencia de un furano aromático fue algo inesperado y proponemos que se forme a través de un mecanismo de deshidratación del 3-hidroxitetrahidrofurano, favorecido por un ácido de Brønsted fuerte como el SAC-13, a dihidrofurano, y éste debe aromatizar a través de un mecanismo que desconocemos.

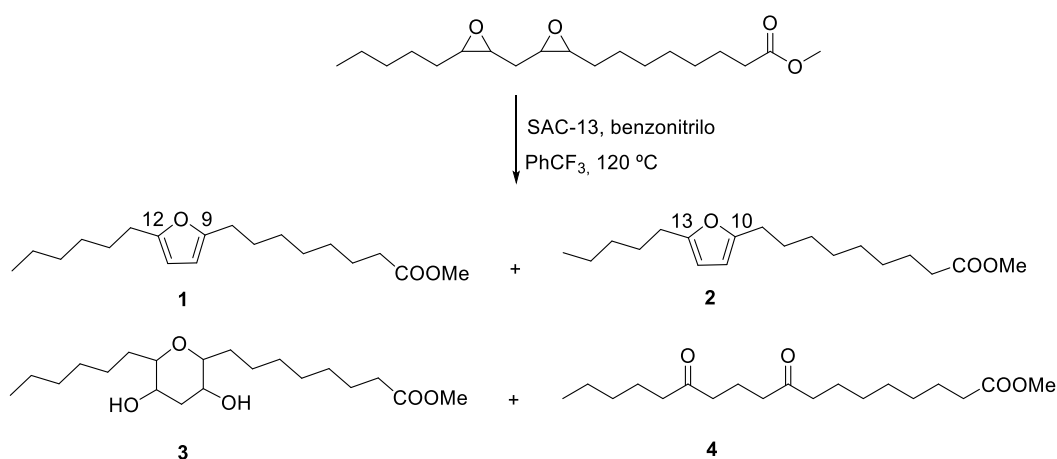
Por lo tanto, la reacción del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo con SAC-13 en TFT a reflujo presenta una conversión total a las 2 horas de reacción, siendo los productos mayoritarios de la reacción los dos posibles estereoisómeros del compuesto con una estructura del tipo 3-hidroxitetrahidrofurano con un 73% de rendimiento (Esquema 1.27).



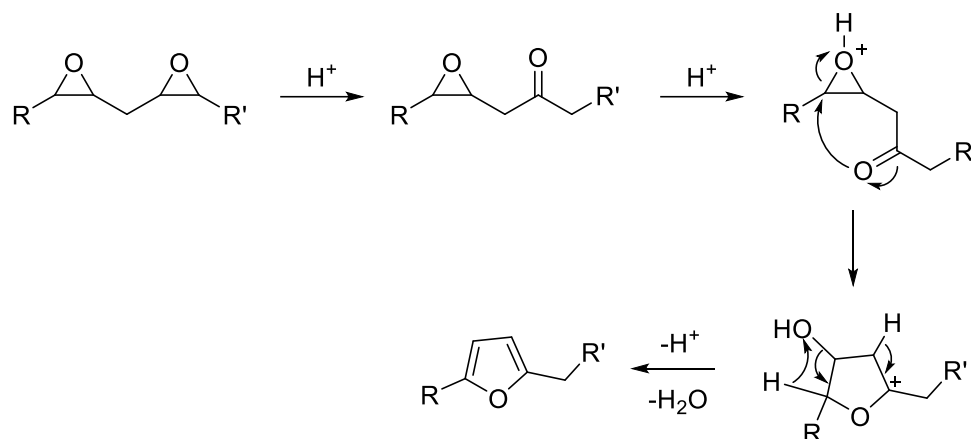
Esquema 1.27. Ciclación intramolecular del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo con SAC-13.

Por último, la reacción de los diepóxidos del linoleato de metilo (*cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo) con SAC-13 en TFT a reflujo dio lugar también a la formación de una mezcla de productos aún más compleja (Esquema 1.28) que con el epóxido del ricinoleato. Se obtuvo una conversión total de los diepóxidos del linoleato tras 2 horas de reacción, pero se observó por cromatografía de gases la formación de varios productos. La purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna nos permitió aislar 4 productos, siendo dos de ellos una pareja de regioisómeros. Mediante experimentos de RMN, tanto monodimensionales como bidimensionales, y CG-EM, se pudieron identificar y caracterizar cada uno de los productos separados por cromatografía en columna.

Los productos mayoritarios de la reacción resultaron ser los furanos **1** y **2**. El furano 9,12 (**1**) coincide con el producto minoritario obtenido a partir del epóxido del ricinoleato, lo que ayudó a identificar el furano 10,13 (**2**) por comparación de sus espectros de masas. Además, ambos productos ya estaban descritos en la literatura como los únicos obtenidos en los primeros intentos en la transposición de Meinwald de estos diepóxidos,¹⁵⁹ y más recientemente en la apertura de los anillos de oxirano con Amberlita 15 y H₂SO₄,¹⁶⁰ donde se describen los espectros de masas de ambos furanos. En la bibliografía, la formación de furanos a partir de diepóxidos se explica a través del ataque nucleofílico de un grupo carbonilo, que proviene de la transposición de uno de los dos epóxidos, al otro epóxido protonado (Esquema 1.29).¹⁶⁰



Esquema 1.28. Reacción de los diepóxidos del linoleato de metilo con SAC-13.



Esquema 1.29. Mecanismo propuesto para la formación de furanos a partir de diepóxidos en medio ácido.

Otro de los productos aislados del crudo de reacción fue un compuesto con estructura tipo dihidroxitetrahidropirano (**3**). La determinación estructural de **3** se llevó a cabo por ^1H -RMN y HMBC. Al observar el espectro de ^1H -RMN del producto, se descartó cualquier estructura que tuviera un anillo de tetrahydrofurano con uno o más grupos hidroxilo como en el caso de la reacción con el ricinoleato de metilo, ya que estas estructuras poseen señales más complejas debido a la presencia de diastereoisómeros. Sin embargo, el espectro de ^1H -RMN del producto es bastante simple, dando la idea de que se trata de una estructura con un eje o plano de simetría. Por esta razón, se propuso que el producto tuviera la estructura de un 3,5-dihidroxitetrahidropirano. De hecho, la señal del grupo metileno que se encuentra entre los dos grupos hidroxilos aparece en ^1H -RMN como un triplete cuya constante de acoplamiento es muy baja ($J=1,2$ Hz), típico cuando se encuentran correlacionados con protones de carbonos unidos a grupos hidroxilos (Figura 1.10). Además, dichos protones se encuentran relacionados por HMBC con los carbonos que están unidos al grupo hidroxilo y con los carbonos unidos al oxígeno del heterociclo (Figura 1.11). Cabe destacar que el compuesto **3** se encuentra propuesto en la bibliografía como uno de los productos que se detectaron en la oxidación del ácido linoleico con ácido peracético,¹⁶¹ aunque no se llegó a caracterizar dicho compuesto de manera inequívoca.

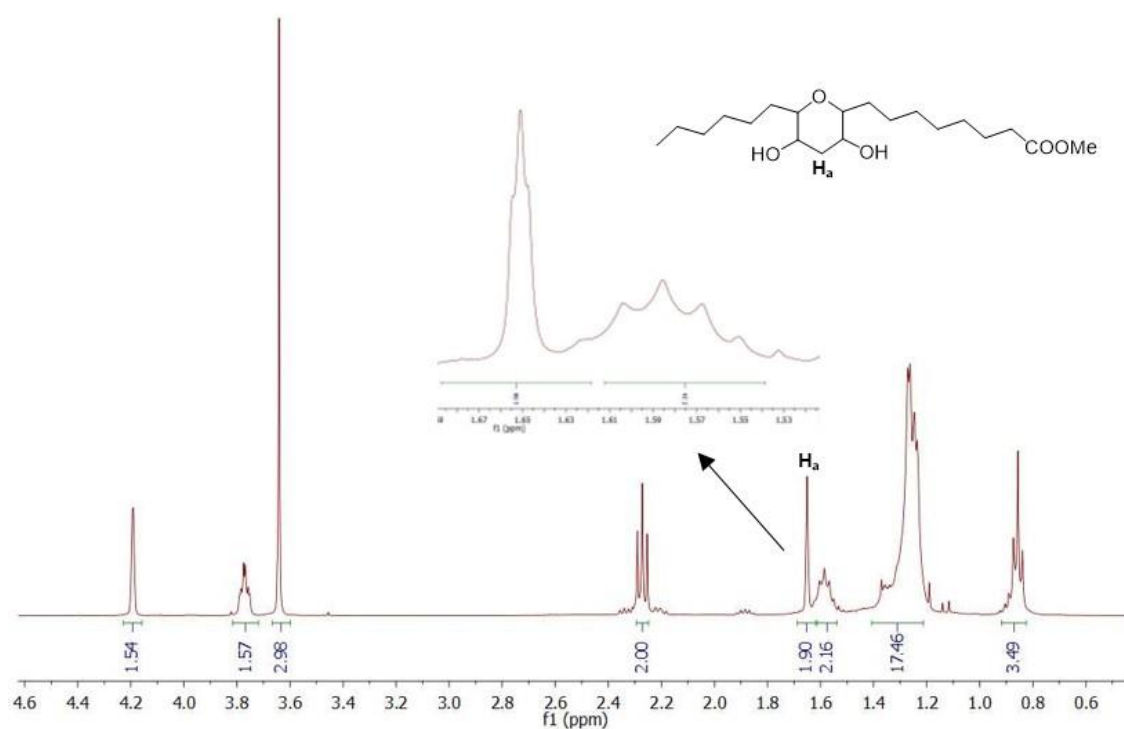


Figura 1.10. Espectro de ¹H-RMN de 3.

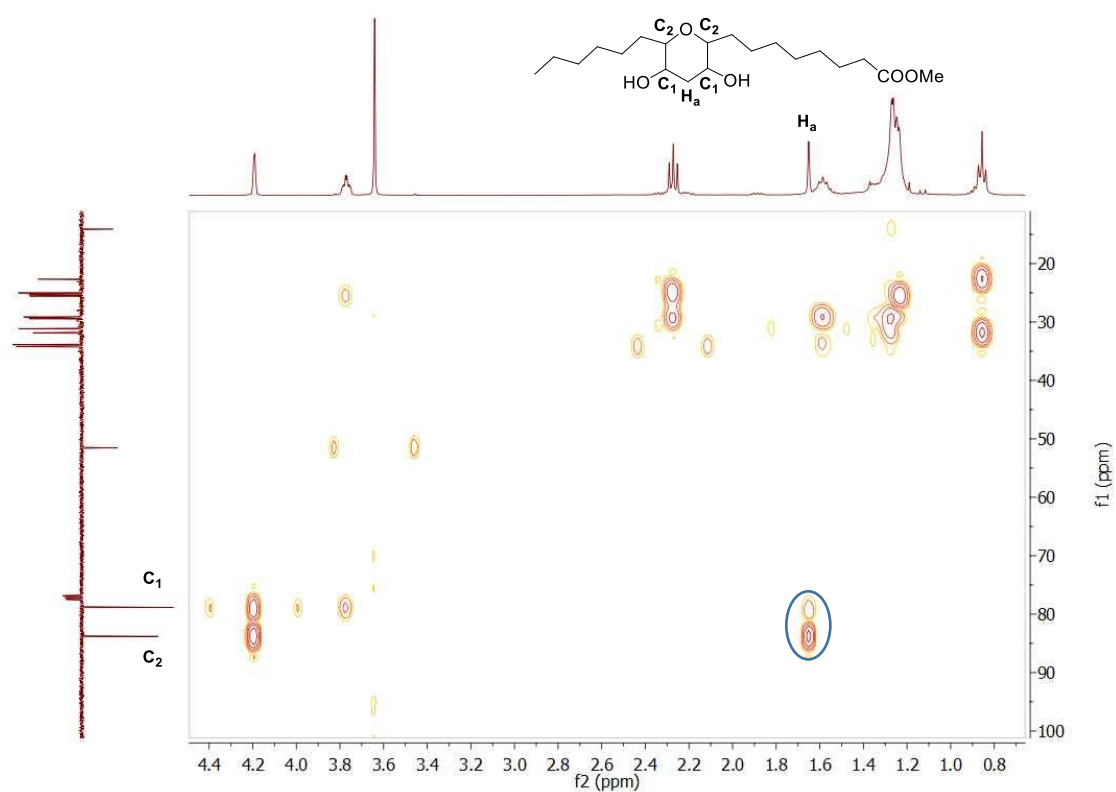


Figura 1.11. Espectro de HMBC de 3.

Por otro lado, el compuesto **3** también puede tratarse de una mezcla de estereoisómeros (Figura 1.12). La señal que aparece como un triplete de dobletes a 3,8 ppm en $^1\text{H-RMN}$ se debe a los protones unidos a los carbonos del grupo éter (C_2). Estos protones presentan dos constantes de acoplamiento: una con los protones del metileno de la cadena alquílica ($J=6,5$ Hz) y otra con el protón del carbono unido al grupo hidroxilo ($J=2,3$ Hz). El valor de esta última constante concuerda con los valores para constantes de acoplamiento H-H ($J_{\text{H-H}}$) en posición axial-ecuatorial (J_{ae} entre 2 y 4 Hz) y ecuatorial-ecuatorial (J_{ee} entre 2 y 3 Hz) para anillos saturados (sp^3) de 6 átomos. Aunque el valor de la constante de acoplamiento del protón de C_2 con el protón de C_1 (2,3 Hz) se asemeja más al de J_{ee} (2-3 Hz) que al de J_{ae} (2-4 Hz), si los protones estuvieran en posición ecuatorial significaría que los sustituyentes más voluminosos se encontrarían en posición axial, algo que resultaría bastante inestable. Por lo tanto, esto nos hace pensar que los protones de C_1 y C_2 tienen que estar en posición axial-ecuatorial o viceversa, formándose 4 posibles estereoisómeros, que son las parejas de enantiómeros **3a** y **3c**. Estas estructuras poseen un plano (**3a**) y un eje (**3c**) de simetría (se han considerado iguales las cadenas alquílicas a ambos lados, ya que son demasiado largas para que el grupo éster influya en las propiedades de los protones del ciclo de tetrahidropirano), lo que explicaría la sencillez del espectro a pesar de la presencia de estereoisómeros.

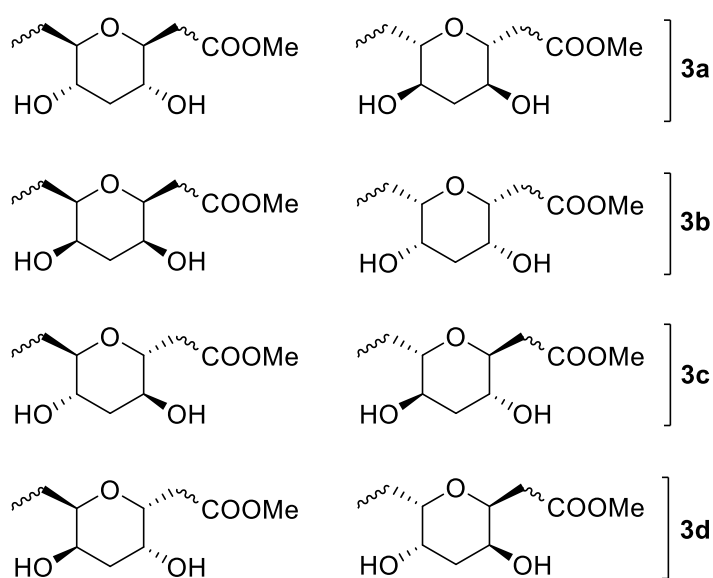


Figura 1.12. Posibles estereoisómeros del compuesto **3**.

Por último, se identificó la formación de una sola dicetona, de las 4 posibles que se podrían formar. En primer lugar, se descartó la dicetona 1,3 porque no se detectó por $^1\text{H-RMN}$ el singlete correspondiente al metileno entre los dos grupos carbonilo. Al observar los espectros de $^1\text{H-RMN}$, COSY y HMBC, se descartó la presencia de las 1,4-

dicetonas, ya que concuerdan mejor con la 1,5-dicetona, el 9,13-dioxoestearato de metilo (**4**). Por COSY (Figura 1.13), se puede observar como los protones del metileno en posición 11 (H_a) solo están correlacionados con los protones de los dos metilenos en α a los carbonilos en posiciones 10 y 12 (H_b). También se puede observar cómo los demás protones en β en los carbonos 7 y 15 (H_c) se encuentran correlacionados no solamente con los protones de los metilenos en α en posiciones 8 y 14 (H_d), sino también con metilenos de la cadena alquílica en posiciones 6 y 16. Además, por HMBC (Figura 1.14), se puede observar como los protones H_a se encuentran relacionados con los carbonilos.

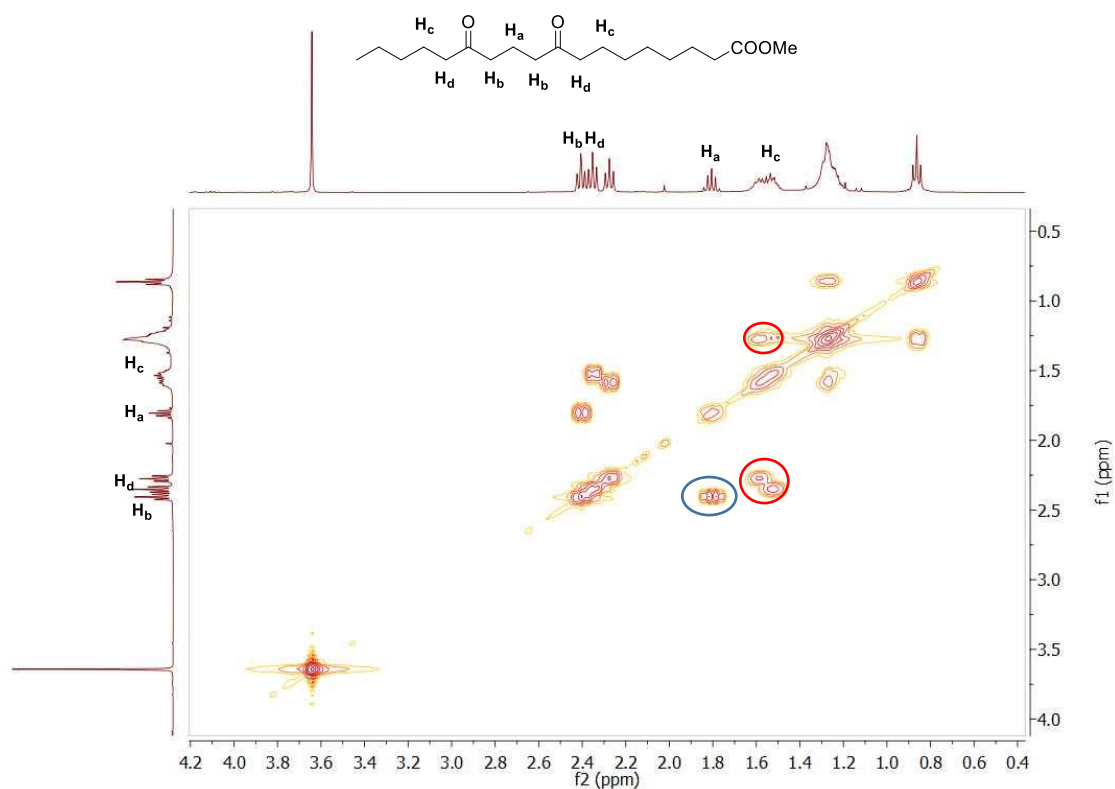


Figura 1.13. Espectro de COSY de **4**.

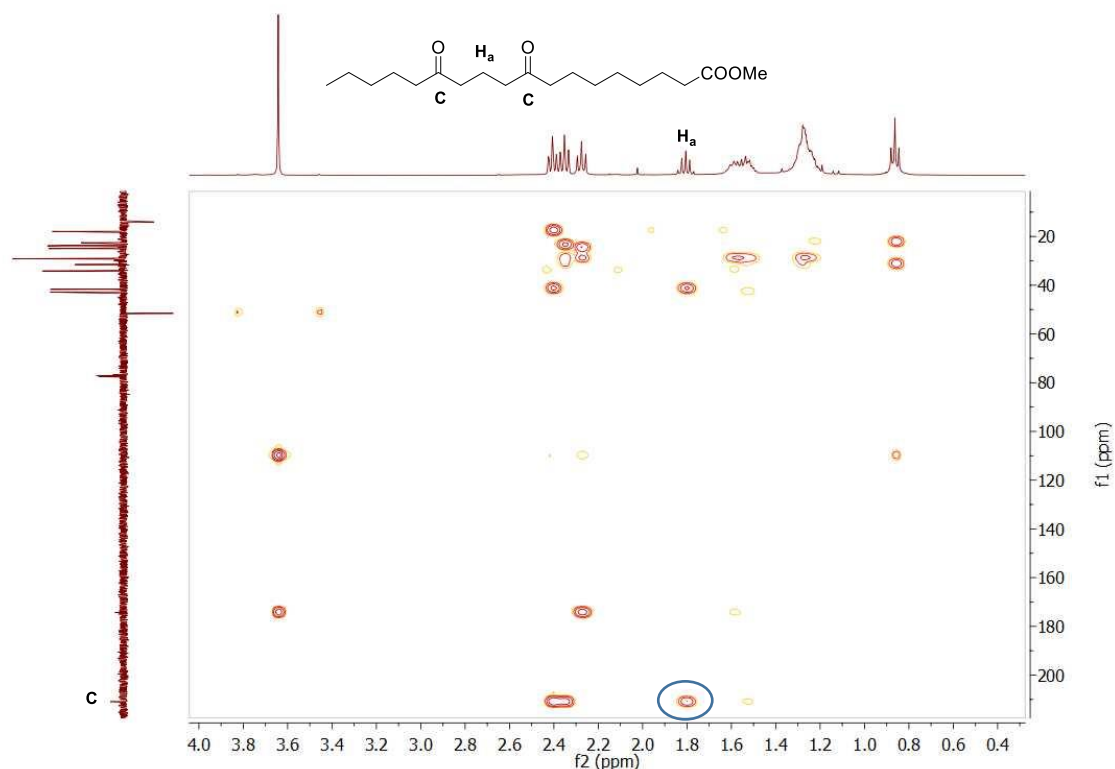


Figura 1.14. Espectro de HMBC de 4.

Por lo tanto, se identificaron hasta 4 productos diferentes en la reacción de los diepóxidos del linoleato de metilo con SAC-13. Una vez identificados los productos de la reacción, se calculó el rendimiento aproximado de cada uno por cromatografía de gases (Tabla 1.10). Como se puede observar, tras dos horas de reacción, el 50% del rendimiento se debe a la formación de los furanos **1** y **2**. La única dicetona identificada (**4**) se obtiene con un 16% de rendimiento. Por otro lado, un 10% del rendimiento de esta reacción se debe a la formación de productos que no se pudieron identificar.

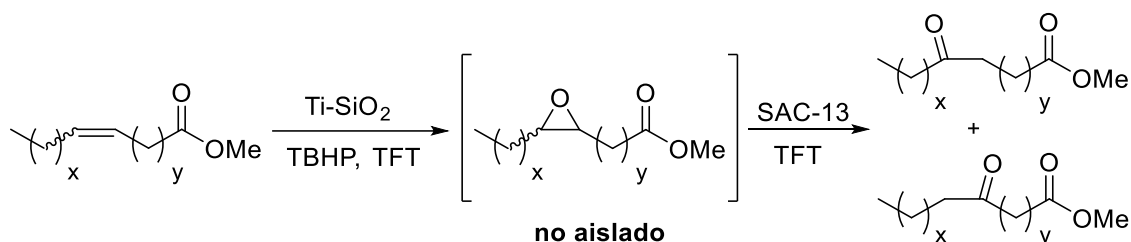
Tabla 1.10. Transposición del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo con SAC-13.^{a,b}

t (h)	Conv. (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	Otros (%)
1	76	20	21	29	11	5
2	>99	25	26	23	16	10

^a Condiciones de reacción: 1 mmol de *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo, 0,41 mmol de benzonitrilo, 1,0 mol% de SAC-13, 5 mL de TFT, 120 °C, atmósfera inerte. ^b El rendimiento de cada producto de la reacción fue determinado por cromatografía de gases.

1.2.3. Combinación de la reacción de epoxidación de ésteres grasos insaturados con la transposición del correspondiente epóxido

Una vez optimizadas las reacciones de epoxidación de ésteres grasos insaturados y de transposición del correspondiente epóxido, se probó a llevar a cabo la combinación de ambas reacciones en tándem y/o 'one-pot' (Esquema 1.30).



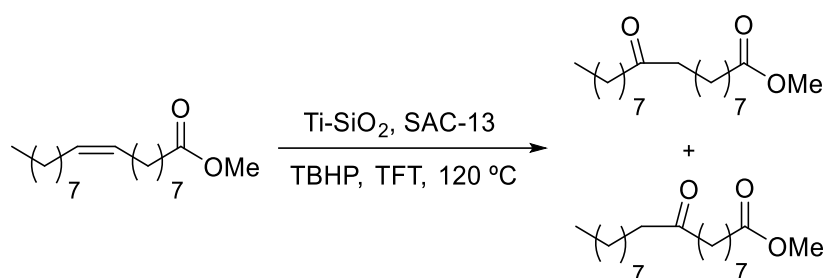
Esquema 1.30. Combinación de la epoxidación de ésteres grasos insaturados con Ti-SiO_2 y TBHP con la transposición del epóxido con SAC-13.

1.2.3.1. Determinación de resultados

Al igual que en la optimización de ambas reacciones por separado, la determinación de resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases. La conversión de la reacción se determinó, de forma aproximada, mediante la relación de las áreas del sustrato y de los productos observados por cromatografía de gases.

1.2.3.2. Resultados y discusión

El oleato de metilo fue el sustrato de referencia empleado para estudiar la combinación de la epoxidación con Ti-SiO_2 y TBHP con la transposición del correspondiente epóxido con SAC-13. En primer lugar, la secuencia de ambas reacciones se probó en 'one-pot' (Esquema 1.31), es decir, se añadieron, junto al sustrato de partida, el resto de componentes (Ti-SiO_2 , TBHP, SAC-13, benzonitrilo, TFT), en las condiciones ya optimizadas previamente, y con alguna modificación. Los resultados se muestran en la Tabla 1.11.



Esquema 1.31. Combinación en 'one-pot' de la epoxidación del oleato de metilo con Ti-SiO_2 con la transposición del epóxido con SAC-13.

Tabla 1.11. Combinación 'one-pot' de la epoxidación del oleato de metilo con la transposición del epóxido.^a

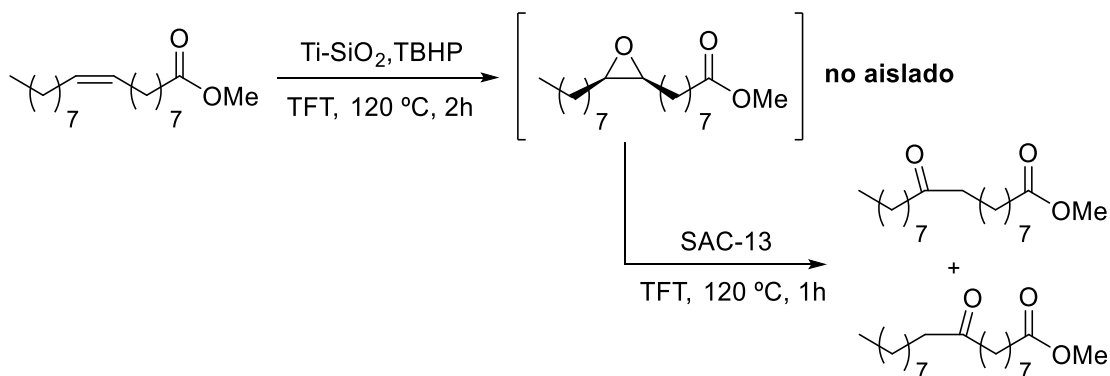
Entrada	TBHP (mmol)	Tiempo (h)	Conv. (%) ^b	Cetonas (%) ^b	Elaidato (%) ^b
1	1,5	2	23	19	4
		48	67	20	47
2 ^c	1,5	3	>99	>99	0
3	1,5 ^d	2	72	63	9
		6	85	76	9
		24	85	76	9
4	4,5 ^e	3	>99	>99	0

^a Condiciones de reacción: 1 mmol de oleato de metilo, 0,41 mmol benzonitrilo, 1,5 mol% Ti-SiO_2 , 1,0 mol% SAC-13, 5 mL TFT, 120 °C, atmósfera inerte (Ar). ^b Determinado por cromatografía de gases. ^c Se añadió el SAC-13 al finalizar la epoxidación. ^d Añadido mediante bomba de jeringa en una hora. ^e Se añadieron 1,5 equivalentes de TBHP a tiempo 0, 1 h y 2 h.

Después de 2 horas de reacción, solamente se observó un 23% de conversión (19% a cetostearatos), y se llegó hasta un 67% de conversión tras 48 horas de reacción, sin avance de la transposición (Tabla 1.11, entrada 1). La presencia de oleato de metilo junto con el sólido perfluoroalcanosulfónico SAC-13 provoca la isomerización^{162,163} del doble enlace *cis* (oleato) al doble enlace *trans* (elaidato), siendo el responsable de un 47% de la conversión. Esto nos muestra que la presencia simultánea de los componentes de la epoxidación y la transposición en 'one-pot', inhibe la epoxidación, que no avanza después de las dos horas de reacción, y por tanto solo se produce reacción con el ácido de Brønsted. Se detectó que el problema es la descomposición del TBHP en presencia de SAC-13, ya que cuando se añadió el SAC-13 a la mezcla de reacción una vez finalizó la epoxidación, la reacción transcurrió sin diferencias respecto a las llevadas a cabo individualmente (Tabla 1.11, entrada 2). De esta forma, se obtuvo una conversión total a las 3 horas de reacción (2 horas de

epoxidación + 1 hora de transposición). Sin embargo, mediante este sistema se pierde la ventaja de la simplicidad del método en 'one-pot', y ambos catalizadores son recuperados al final de la reacción como una mezcla, sin posibilidad de reutilizarlos empleando las mismas condiciones. Para intentar minimizar la descomposición de TBHP en 'one-pot' se probó a añadir el oxidante lentamente (1 h) con una bomba de jeringa. Con ello se consiguió mejorar la conversión a cetona hasta un 76% a las 6 horas, con solo un 9% de isomerización a elaidato (Tabla 1.11, entrada 3). Por último, se probó a añadir lotes de 1,5 equivalentes de TBHP cada hora de reacción, obteniéndose una conversión total a las 3 horas pero empleando un total de 4,5 equivalentes de TBHP (Tabla 1.11, entrada 4), lo que conlleva a un gasto excesivo de oxidante.

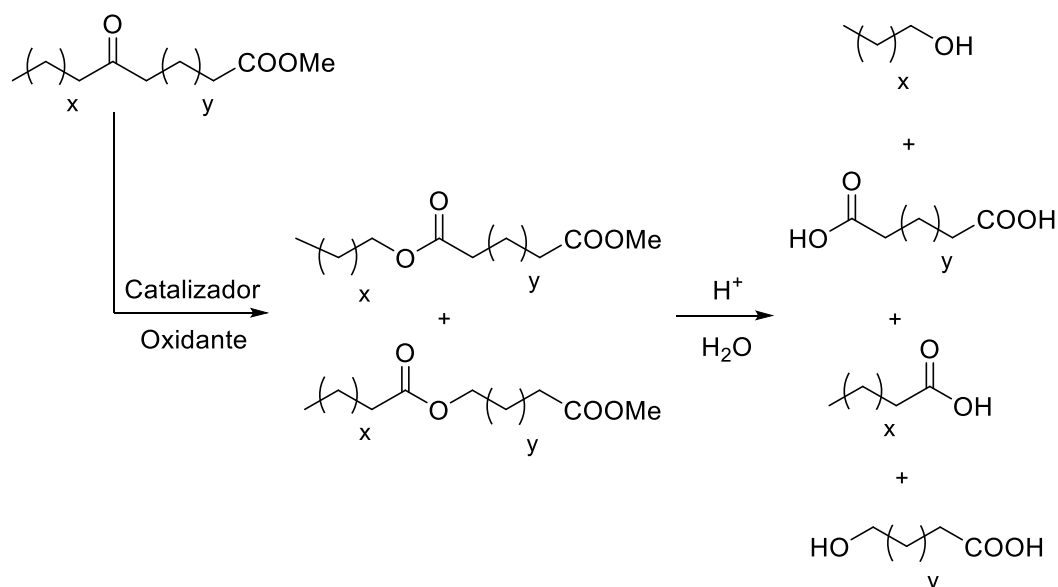
Por último, se probó a llevar a cabo la combinación en tándem de la epoxidación del oleato de metilo con la transposición del correspondiente epóxido (Esquema 1.32). De esta manera, una vez finalizada la etapa de epoxidación, se filtró el catalizador Ti-SiO₂ y se añadió al crudo de reacción el SAC-13 y el benzonitrilo para llevar a cabo la transposición del epóxido. Mediante este método, se obtiene una conversión total a las 3 horas de reacción (2 horas de epoxidación + 1 hora de transposición). Las ventajas de emplear este método es que ambos catalizadores pueden recuperarse fácilmente por separado, y se pueden reutilizar, con o sin tratamiento, para alcanzar su máxima productividad,^{31,32} que como se ha visto en los apartados anteriores podría ser durante 4 ciclos antes de su calcinación en el caso del catalizador de Ti y 6-7 ciclos antes de su tratamiento con HCl en el caso del SAC-13.



Esquema 1.32. Combinación en tándem de la reacción de epoxidación del oleato de metilo con Ti-SiO₂ y TBHP con la transposición del epóxido con SAC-13.

1.2.4. Oxidación de Baeyer-Villiger de cetoésteres derivados de ésteres grasos

En la literatura se encuentran descritos muchos métodos para la transformación de una cetona a éster mediante la oxidación de Baeyer-Villiger. Sin embargo, la mayoría de estos métodos se han aplicado a cetonas cíclicas o en posición α a un grupo aromático. Por ello, desarrollar un método para su aplicación a cetonas derivadas de ácidos o ésteres grasos, y por tanto acíclicas alifáticas, sería de gran interés. La importancia en la preparación de ésteres a partir de cetonas derivadas de ácidos grasos es que estos compuestos se podrían hidrolizar (Esquema 1.33) produciendo la rotura del éster graso a moléculas de interés de manera más sostenible que por ozonólisis.



Esquema 1.33. Oxidación de Baeyer-Villiger de cetoésteres derivados de ésteres grasos y la posterior hidrólisis de los ésteres obtenidos.

El sustrato de referencia que se eligió para estudiar la reacción de Baeyer-Villiger fue el 9(10)-oxoestearato de metilo. Para llevar a cabo dicha reacción se probaron los diferentes métodos descritos en la literatura que parecían más prometedores.

1.2.4.1. Oxidación de Baeyer-Villiger con catalizadores heterogéneos de Sn

Algunos catalizadores de Sn soportados en diferentes arcillas junto con H_2O_2 como oxidante han sido descritos como sistemas eficaces para la reacción de Baeyer-Villiger de cetonas, fundamentalmente cíclicas y con sustituyentes aromáticos.^{164,165} Por

este motivo, se decidió empezar replicando esta estrategia con algunas de las arcillas con las que trabajamos habitualmente en el laboratorio.

Se prepararon varios catalizadores de Sn soportados en Laponita, Bentonita y Montmorillonita K10 (Tabla 1.12). En primer lugar, se intercambió Sn(IV) en Laponita empleando triflato de estaño (IV) en metanol como disolvente. Debido a la inestabilidad del triflato de estaño (IV), el intercambio se llevó a cabo en atmósfera de Ar. También se intercambió Sn(II) en Laponita, Bentonita y Montmorillonita K10 empleando cloruro de estaño (II) dihidratado siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.^{164,166} La determinación de la cantidad de estaño presente en los sólidos resultantes se llevó a cabo mediante espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo ICP-OES.

Tabla 1.12. Contenido de Sn (mmol/g) de los catalizadores Sn-arcilla preparados.

Entrada	Precursor	Soporte	Funcionalización (mmol Sn/g)
1	Sn(OTf) ₄	Laponita	0,518
2	SnCl ₂ ·2H ₂ O	Laponita	0,724
3	SnCl ₂ ·2H ₂ O	Bentonita	0,142
4	SnCl ₂ ·2H ₂ O	Montmorillonita K10	0,101

La determinación de resultados de la reacción de Baeyer-Villiger se llevó a cabo mediante cromatografía de gases. El cálculo de la conversión del sustrato y del rendimiento del producto de cada reacción se llevó a cabo, de forma aproximada, mediante la relación de las áreas del sustrato y de los productos observados por cromatografía de gases.

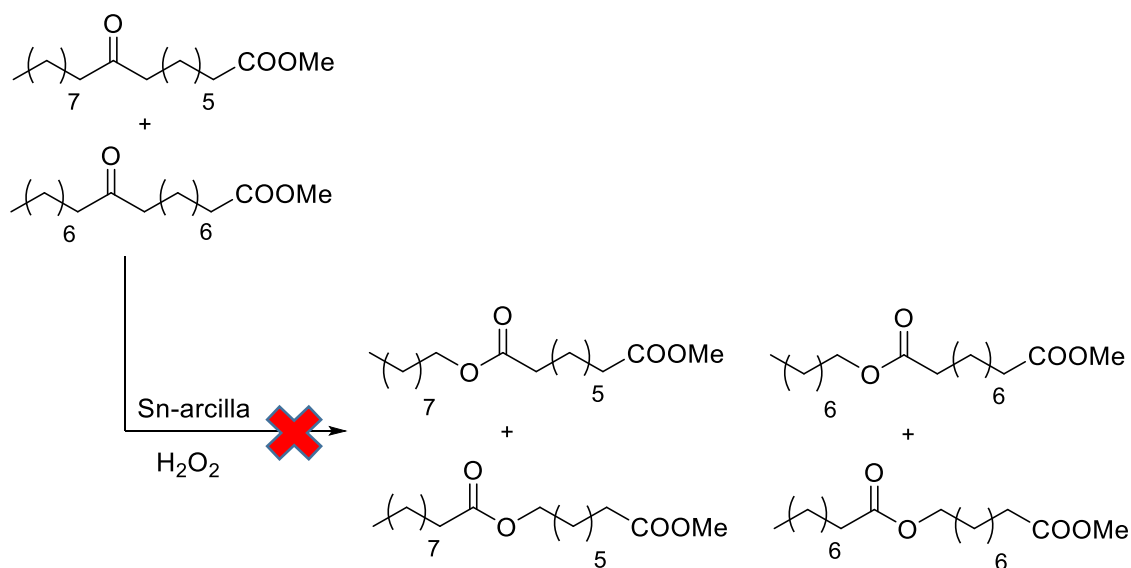
Los resultados de la oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo empleando los diferentes catalizadores de Sn soportados y peróxido de hidrógeno como oxidante en distintas condiciones se recogen en la Tabla 1.13. Las condiciones de reacción que se emplearon fueron las descritas en la literatura.^{164,165} Desafortunadamente, no se observó que la reacción tuviera lugar con ninguno de los catalizadores de Sn preparados con arcillas, ni con el propio SnCl₂·2H₂O. Como la gran mayoría de métodos descritos para la oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas, este método era eficaz para cetonas cíclicas o con sustituyentes aromáticos como sustratos. Los procedimientos descritos en la Tabla 1.13 se emplearon en la oxidación de la 2-adamantanona, obteniéndose conversiones entre 44 y 64% y una selectividad total

hacia la lactona correspondiente. La menor reactividad de las cetonas que poseen largas cadenas alquílicas como sustituyentes, como es el caso del 9(10)-oxoestearato de metilo, hace que el catalizador de Sn no funcione (Esquema 1.34).

Tabla 1.13. Oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo con Sn soportado y H₂O₂.^a

Entrada	Catalizador	mol%	Disolvente	Tiempo (h)	Conv. (%) ^b
1	Sn(IV)-Laponita	0,6	1,4-dioxano	72	0
2	Sn(IV)-Laponita	5,0	1,4-dioxano	48	0
3	Sn(II)-Laponita	5,0	1,4-dioxano	24	0
4	Sn(II)-Laponita	5,0	n-butanol	72	0
5	Sn(II)-K10	0,6	1,4-dioxano	24	0
6	Sn(II)-Bentonita	0,6	1,4-dioxano	24	0
7	SnCl ₂ ·2H ₂ O	5,0	1,4-dioxano	24	0

^a Condiciones de reacción: 0,5 mmol 9(10)-oxoestearato de metilo, 7,5 mmol de H₂O₂ 30%, 5 mL disolvente, 90 °C. ^b Determinado por cromatografía de gases.

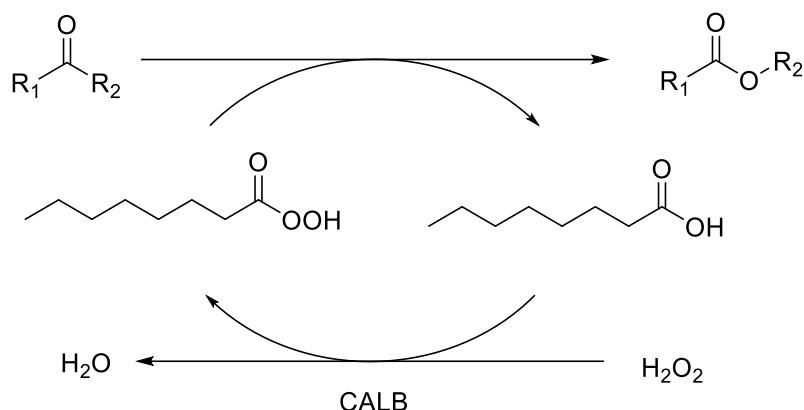


Esquema 1.34. Oxidación de Baeyer-Villiger con H₂O₂ del 9(10)-oxoestearato de metilo con catalizadores de Sn soportados en arcillas.

1.2.4.2. Oxidación de Baeyer-Villiger con métodos enzimáticos

En la literatura también estaba descrito que se puede llevar a cabo la oxidación de cetonas a ésteres empleando una lipasa soportada, como la Novozym®435, que genera un perácido *in situ* a partir del ácido octanoico y H₂O₂.¹⁰¹ Por lo tanto, dicho

perácido es el responsable de llevar a cabo la reacción (Esquema 1.35) y se aplicó el procedimiento al 9(10)-oxoestearato de metilo.



Esquema 1.35. Oxidación de Baeyer Villiger de cetonas mediante la formación *in situ* de ácido peroctanoico catalizada por CALB.

Las distintas reacciones llevadas a cabo con lipasas se recogen en la Tabla 1.14, aunque de nuevo los resultados no fueron satisfactorios. En primer lugar, se empleó como lipasa la Novozym®435 (*Candida antarctica* B (CALB) inmovilizada en una resina acrílica), pero no se produjo reacción ni empleando *t*-BuOH ni TFT como disolvente (Tabla 1.14, entradas 1 y 2). Otra lipasa como la TLL (*Thermomyces lanuginosus* lipase), ya sea soluble o soportada, no produjo ningún tipo de reacción (Tabla 1.14, entradas 3-5). Por lo tanto, este método tampoco funciona para la oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo.

Tabla 1.14. Oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato por catálisis enzimática.^a

Entrada	Lipasa	Cantidad	Disolvente	Tiempo (h)	Conv. (%) ^b
1	Novozym®435	25 mg	<i>t</i> -BuOH	48	0
2	Novozym®435	25 mg	TFT	48	0
3	TLL soluble	10 μL	<i>t</i> -BuOH	72	0
4	TLL soluble	10 μL	TFT	48	0
5	TLL soportada	25 mg	<i>t</i> -BuOH	48	0

^a Condiciones de reacción: 0,5 mmol 9(10)-oxoestearato de metilo, 1,0 mmol de H₂O₂ 60% añadido de forma progresiva a lo largo de 4 horas, 1,0 mmol de ácido octanoico, 1 mL disolvente, 50 °C. ^b Determinado por cromatografía de gases.

1.2.4.3. Oxidación de Baeyer-Villiger con perácidos

Debido a que los métodos catalíticos y enzimáticos no funcionaron, se probó a emplear perácidos para llevar a cabo la reacción de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo, como se ha descrito en la literatura.^{103,167}

En primer lugar, empleando las condiciones descritas en la literatura con ácido peracético,¹⁶⁷ se llevó a cabo una prueba con la 2-adamantanona para comprobar la eficacia del método. Se empleó ácido peracético al 35% en acético en lugar de al 28% como se describe en la literatura, por disponibilidad en el laboratorio. Tras 24 horas de reacción, se obtuvo una conversión total y como único producto la lactona correspondiente de la oxidación 2-adamantanona (Tabla 1.15, entrada 1). Las mismas condiciones de reacción se emplearon para el 9(10)-oxoestearato de metilo, pero tras 24 horas no se produjo reacción ninguna (Tabla 1.15, entrada 2). Cuando la reacción se llevó a cabo a reflujo se obtuvo un 40% de conversión del oxoestearato a las 24 horas (Tabla 1.15, entrada 3). Sin embargo, no se obtuvieron los ésteres esperados. Por cromatografía de gases (Figura 1.15), se observaron numerosos picos a tiempos de retención bajos (7-12 min) que por cromatografía de gases con un detector de espectrometría de masas (CG-EM) se identificaron como ácidos, acetatos y monoésteres de cadena corta (C8, C9, C10).

Tabla 1.15. Oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas mediante ácido peracético.^a

Entrada	Sustrato	T (°C)	Conv. (%) ^b	Selectividad (%) ^{b,c}
1	2-adamantanona	25	>99	>99
2	9(10)-oxoesterato	25	0	0
3	9(10)-oxoesterato	100	40	0

^a Condiciones de reacción: 1,0 mmol cetona, 4,3 mmol ácido peracético 35%, 100 mg de acetato de sodio, 2 mL de ácido acético, 24 h, ausencia de luz. ^b Determinado por cromatografía de gases. ^c Selectividad a la formación de éster.

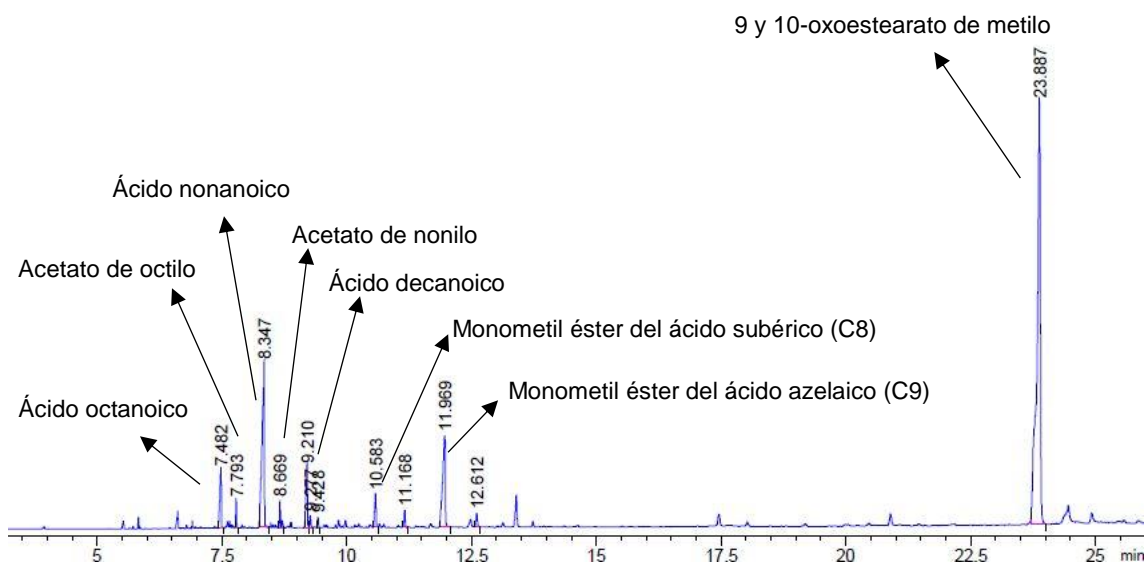
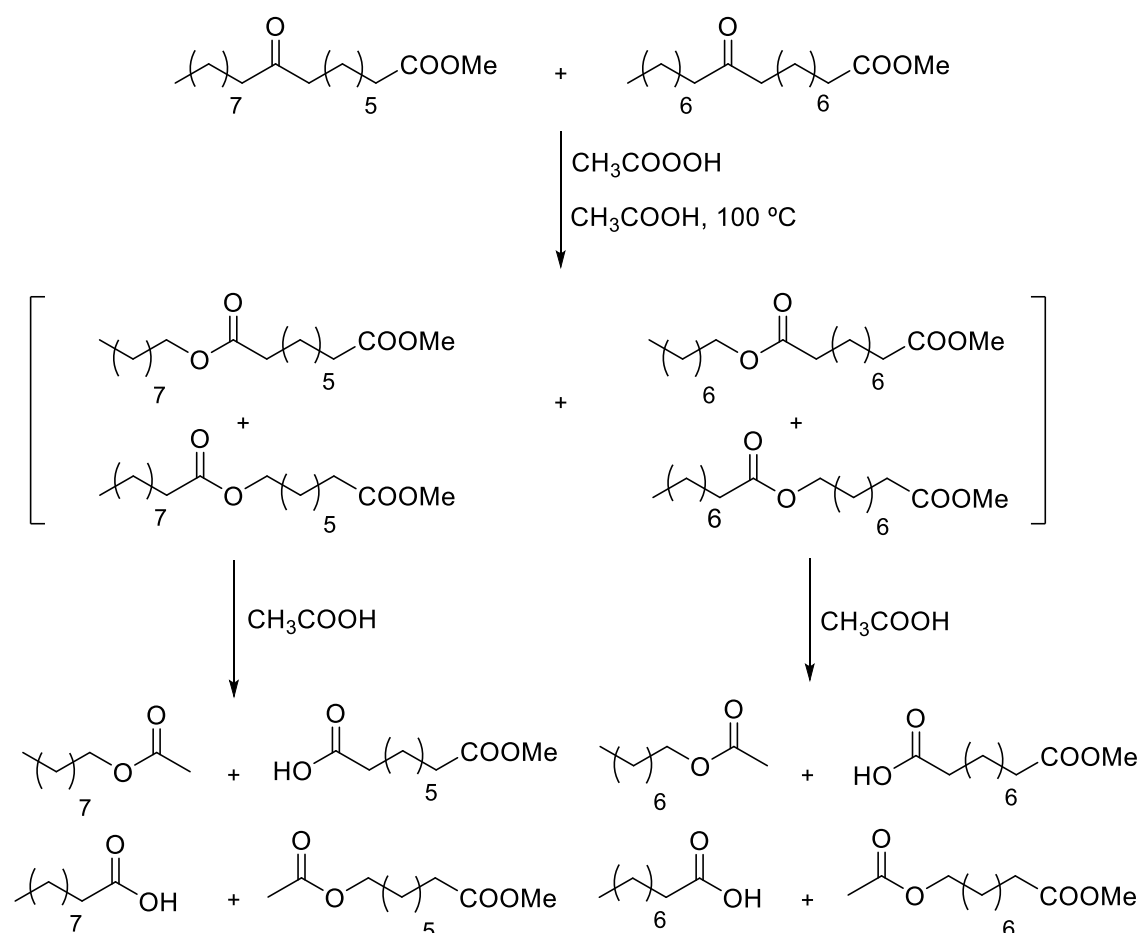


Figura 1.15. Cromatograma de gases de la reacción de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo con peracético a las 24 h.

La formación de estos ácidos, acetatos y monoésteres de cadena corta se debe presumiblemente a la acidólisis¹⁶⁸ de los ésteres formados a partir del 9(10)-oxoestearato de metilo con el ácido acético en exceso (Esquema 1.36).



Esquema 1.36. Obtención de ácidos, monoésteres y acetatos vía oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo con ácido peracético.

Para intentar alcanzar mayores conversiones, se añadieron 4,3 mmol de ácido peracético al 35% cada 24 horas de reacción durante 5 días (Tabla 1.16). Tras una semana, la reacción se completa y se observa un aumento en el número de picos a tiempos de retención entre 7 y 12 minutos por cromatografía de gases (Figura 1.16). Estos picos corresponden a los productos obtenidos de la acidólisis de los ésteres formados en la oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo con el ácido acético en exceso. El análisis del crudo de reacción por RMN confirma la presencia de los grupos funcionales identificados por CG-EM (acetatos, ésteres y ácidos carboxílicos), siendo imposible obtener más información de sus espectros de RMN.

Tabla 1.16. Oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo con ácido peracético.^a

Ácido peracético (mmol) ^b	Tiempo (h)	Conv. (%)
8,6	48	50
12,9	72	80
17,2	96	95
21,5	168	>99

^a Condiciones de reacción: 1,0 mmol de 9(10)-oxoestearato de metilo, 100 mg de acetato de sodio, 2 mL de ácido acético, 100 °C, ausencia de luz. ^b Añadidos 4,3 mmol de ácido peracético al 35% en 5 dosis a t=0, 24, 48, 72 y 96 h.

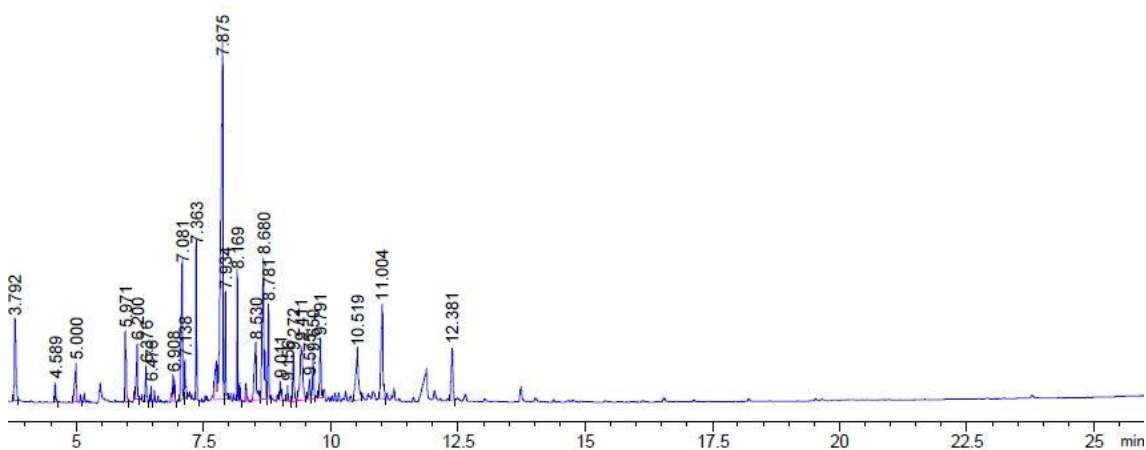


Figura 1.16. Cromatograma de gases de la reacción de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo con ácido peracético a la semana de reacción.

Con el objetivo de llevar a cabo una mejor caracterización de los productos que se obtienen en esta reacción, se llevó a cabo una extracción en medio básico, utilizando una disolución saturada de NaHCO_3 , de esta manera, pasarán a la fase acuosa los ácidos carboxílicos libres, quedando en la fase orgánica el resto de compuestos como, los acetatos. Por CG-EM se ha podido también identificar la presencia de varios alcoholes de cadena corta acetilados, corroborando la hipótesis de la acidólisis, aunque la mayoría de picos de la fase orgánica no se consiguieron identificar con exactitud (Figura 1.17).

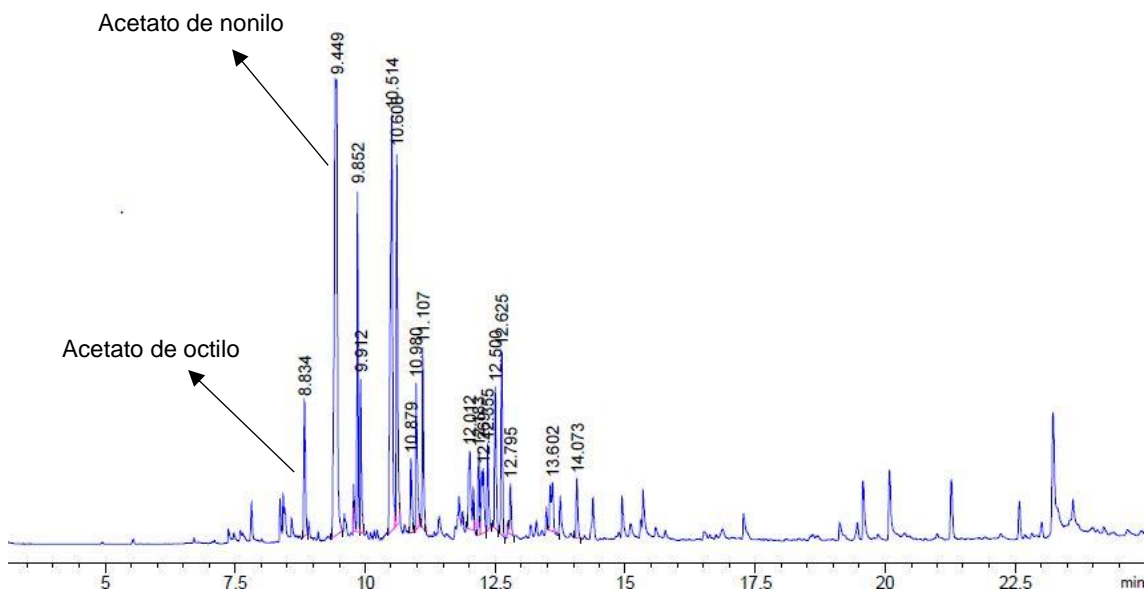


Figura 1.17. Cromatograma de gases de la fase orgánica después de la extracción del crudo con una disolución de NaHCO_3 .

Por otro lado, la fase acuosa se neutralizó y se extrajo de nuevo con diclorometano para analizar los productos presentes. De esta forma se observó por CG-EM la presencia de distintos ácidos y diácidos. Se ha podido identificar la presencia de monoácidos (C8, C9, C10) y diácidos (C8 y C9) de cadena corta, aunque el resto de picos no han podido ser asignados (Figura 1.18).

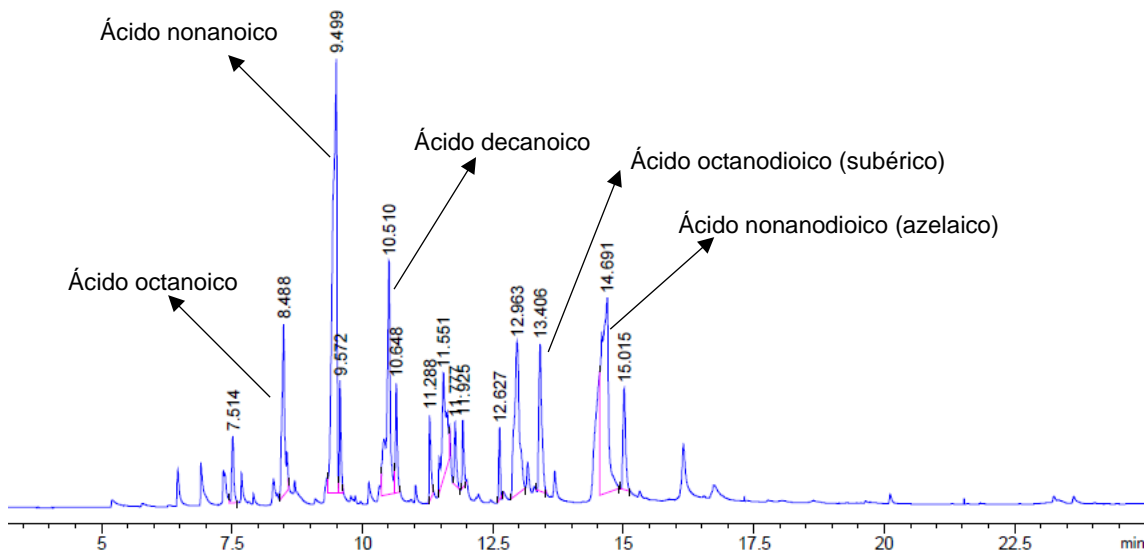


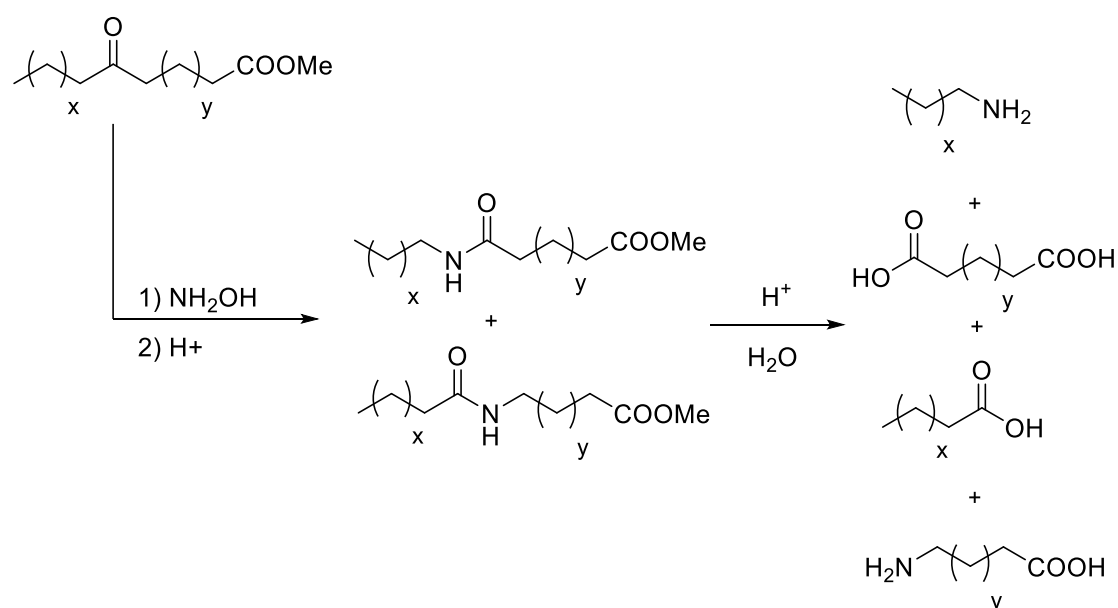
Figura 1.18. Cromatograma de gases de la mezcla obtenida después de neutralizar y extraer la fase acuosa con diclorometano.

A la vista de los resultados obtenidos, se puede confirmar que la reacción de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo funciona con peracético como oxidante, pero la reacción no para en los ésteres correspondientes, sino que en estas condiciones se produce la rotura de los mismos por acidólisis con el ácido acético en exceso para dar lugar a la formación de un gran número de moléculas, como alcoholes acetilados, hidroxiésteres acetilados, ácidos o monometilésteres de diácidos. En principio el hecho de que no se puedan aislar los ésteres correspondientes de la oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo no es malo, ya que el objetivo marcado fue la hidrólisis de estos para la obtención de alcoholes, ácidos, diácidos e hidroxiácidos de cadena corta. Sin embargo, la acetilación de los alcoholes nos priva de esta ventaja, ya que se tendría que realizar igualmente una hidrólisis posterior para obtener los alcoholes libres. Por otro lado, la presencia de ácido octanoico y el monometil éster del ácido octanodioico (ácido subérico) nos indica la presencia de un proceso distinto al de hidrólisis o acidólisis de los ésteres obtenidos por Baeyer-Villiger, ya que estos productos no deberían formarse por esta vía, e implicaría la oxidación del octanol y el 8-hidroxi octanoato de metilo que se obtendrían de la hidrólisis. Además, para que se complete la reacción se necesita un gran exceso de oxidante (21,5 mmol de oxidante por mmol de sustrato) y un largo tiempo de reacción (7 días). Por lo tanto, la rotura inespecífica que se produce bajo estas condiciones de reacción, el gran exceso de oxidante y el elevado tiempo de reacción limitan la aplicación de este método para la obtención de moléculas de interés a partir de la rotura de ácidos grasos.

Como conclusión de este apartado se puede decir que, aunque ha sido posible llevar a cabo la reacción de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo, no ha podido realizarse mediante un método catalítico y/o sostenible.

1.2.5. Transposición de Beckmann a partir de oximas derivadas de ésteres grasos

Una vía alternativa a la oxidación de Baeyer-Villiger para la rotura de la cadena a partir de cetoésteres derivados de ésteres grasos, es la transposición de Beckmann de la oxima derivada de dichos cetoésteres. De esta forma, las amidas obtenidas pueden ser hidrolizadas para la obtención de aminas, diácidos y ω -aminoácidos (Esquema 1.37).

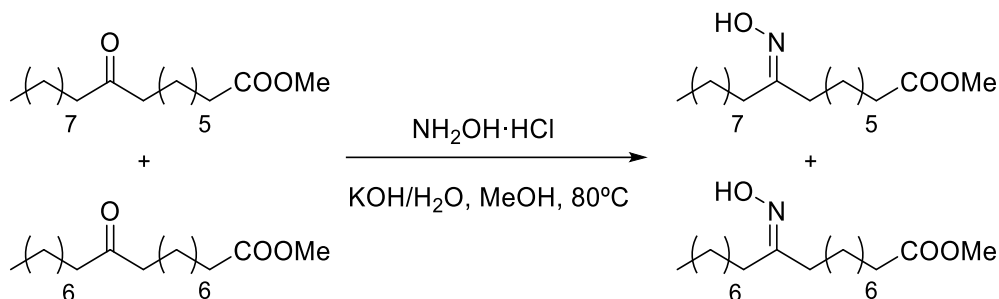


Esquema 1.37. Oximación-transposición de la oxima de cetoésteres derivados de ésteres grasos insaturados y posterior hidrólisis de las amidas correspondientes en medio ácido.

El sustrato de referencia elegido para optimizar esta vía fue el 9(10)-oxoestearato de metilo. En la literatura, la aplicación de esta reacción en ácidos grasos se encuentra muy poco explorada, y solamente se ha usado como prueba analítica para determinar las posiciones de los grupos en la cadena.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Para otros sustratos, existen vías descritas en la literatura para la transposición a partir de la oxima,^{128,135,169} o bien a partir de la cetona en un proceso oximación-transposición.^{143,144,170} Teniendo en cuenta esta información, se probó a llevar a cabo la oximación del 9(10)-oxoestearato de metilo y su posterior transposición de Beckmann, y también se abordó la obtención de las amidas a partir de un proceso 'one-pot'.

En primer lugar, se optimizaron las condiciones descritas en la literatura para la obtención de las oximas a partir del 9(10)-oxoestearato de metilo (Esquema 1.38).¹⁴⁵ La reacción no se pudo monitorizar por cromatografía de gases debido a que la oxima no

se detecta, posiblemente por descomposición térmica. Por lo tanto, las conversiones se calcularon de forma aproximada por $^1\text{H-RMN}$ una vez se realizó el tratamiento de la reacción. Los resultados se muestran en la Tabla 1.17.



Esquema 1.38. Oximación del 9(10)-oxoestearato de metilo con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en medio básico.

Aplicando las condiciones descritas,¹⁴⁵ se obtuvo una conversión total a las 6 horas de reacción y un rendimiento aislado del 78% (Tabla 1.17, entrada 1). Sin embargo, se obtuvieron las oximas como ésteres etílicos por transesterificación del grupo éster con etanol. Para evitar este problema, se cambió el disolvente a metanol, pero se obtuvo un rendimiento aislado menor (Tabla 1.17, entrada 2). Dado que el agua puede hidrolizar la oxima para revertir la reacción, se disminuyó la cantidad de agua utilizada para disolver el KOH, logrando aumentar ligeramente el rendimiento aislado (Tabla 1.17, entrada 3). Por último, se decidió disminuir aún más la cantidad de agua utilizada en la reacción, disminuyendo también la cantidad de KOH, y sustituir los lavados con agua por precipitación del exceso de hidroxilamina y base para evitar la hidrólisis parcial o la disolución de la oxima, consiguiéndose un rendimiento aislado cercano al 90% (Tabla 1.17, entrada 4). Como se puede observar, reduciendo al mínimo la cantidad de agua empleada en la reacción y eliminando el agua del tratamiento, se consiguió mejorar el rendimiento aislado de la reacción significativamente.

Por lo tanto, las mejores condiciones para la obtención de la oxima a partir del 9 y 10-oxoesterato de metilo fueron con 1,5 equivalentes de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y 1,5 equivalentes de KOH, disueltos en 0,5 mL de agua, en metanol a 80 °C durante 6 horas y empleando el tratamiento B.

Tabla 1.17. Optimización de la oximación del 9(10)-oxoestearato de metilo.^a

Entrada	NH ₂ OH·HCl (mmol)	KOH (mmol)	H ₂ O (mL)	Disolvente	Conv. (%) ^b	Rdto. aislado (%)	Trat. ^c
1	1,5	3,4	3,0	Etanol	>99	78	A
2	1,5	3,4	3,0	Metanol	>99	48	A
3	1,5	3,4	1,0	Metanol	>99	66	A
4	1,5	1,5	0,5	Metanol	>99	89	B

^a Condiciones de reacción: 1,0 mmol 9(10)-oxoestearato de metilo, 5 mL de disolvente, 80 °C, 6 h. ^b Determinado por ¹H-RMN. ^c Tratamiento A: neutralización del exceso de base con HCl, seguido de extracción con un disolvente orgánico y posterior lavado del extracto orgánico con agua. Trat. B: precipitación con un disolvente orgánico y eliminación del precipitado por filtración.

En el espectro de ¹H-RMN se observa claramente que el triplete correspondiente a los protones en α al carbonilo de la cetona (2,35 ppm) desaparece para dar lugar a dos conjuntos de señales que deben ser los protones de los metilenos en α al grupo carbonilo unido a la oxima (Figura 1.19). Una de estas señales se puede distinguir perfectamente como un triplete (2,12 ppm), pero la otra señal (2,26-2,34 ppm) no se puede distinguir fácilmente, ya que solapa con el triplete correspondiente a los protones del metileno en α al grupo éster (2,30 ppm). Por APT, se observan dos efectos: por un lado, la desaparición de las señales de los carbonilos (210 ppm) y la aparición de otros carbonos cuaternarios a menor desplazamiento químico (160 ppm) que deben corresponder a los del grupo oxima; por otro la desaparición de las señales de los metilenos en α al carbonilo (44 ppm) y la aparición de otras señales a menor desplazamiento químico (34 ppm) que deben corresponder a los metilenos en α al grupo oxima (Figura 1.20).

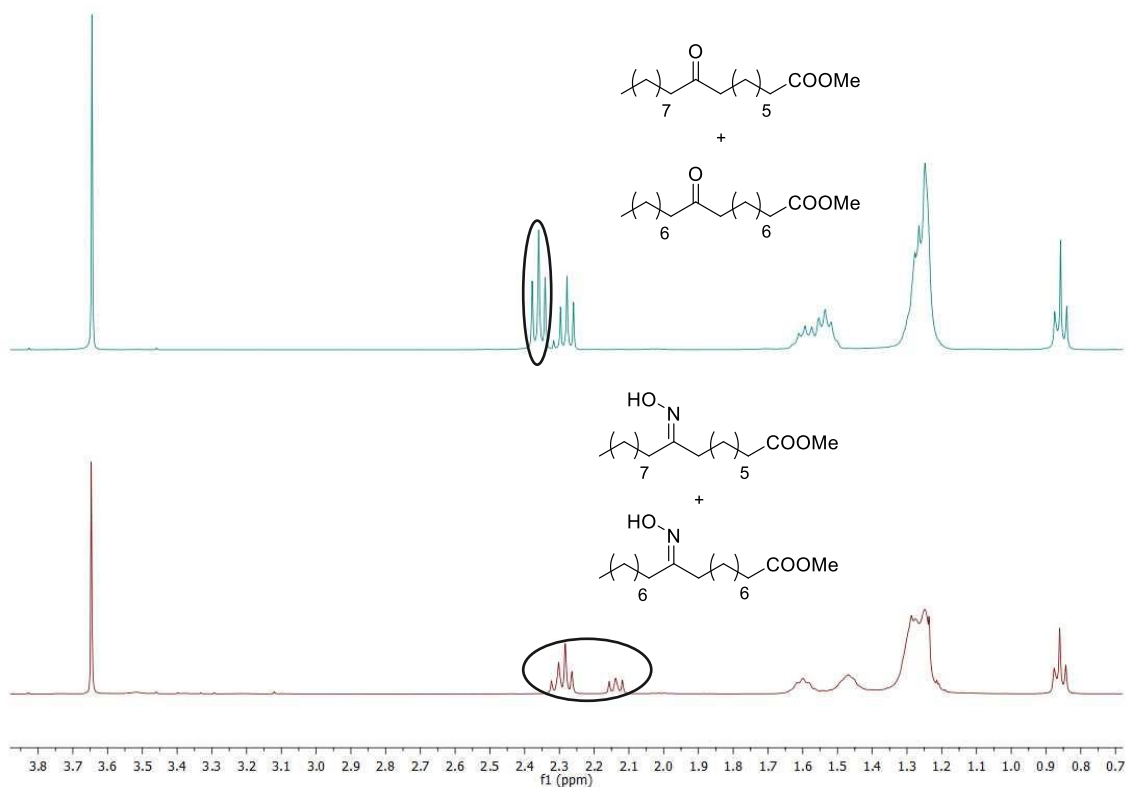


Figura 1.19. Espectros de ¹H-RMN apilados del 9 y 10-oxoesterato de metilo (arriba) y sus oximas correspondientes (debajo).

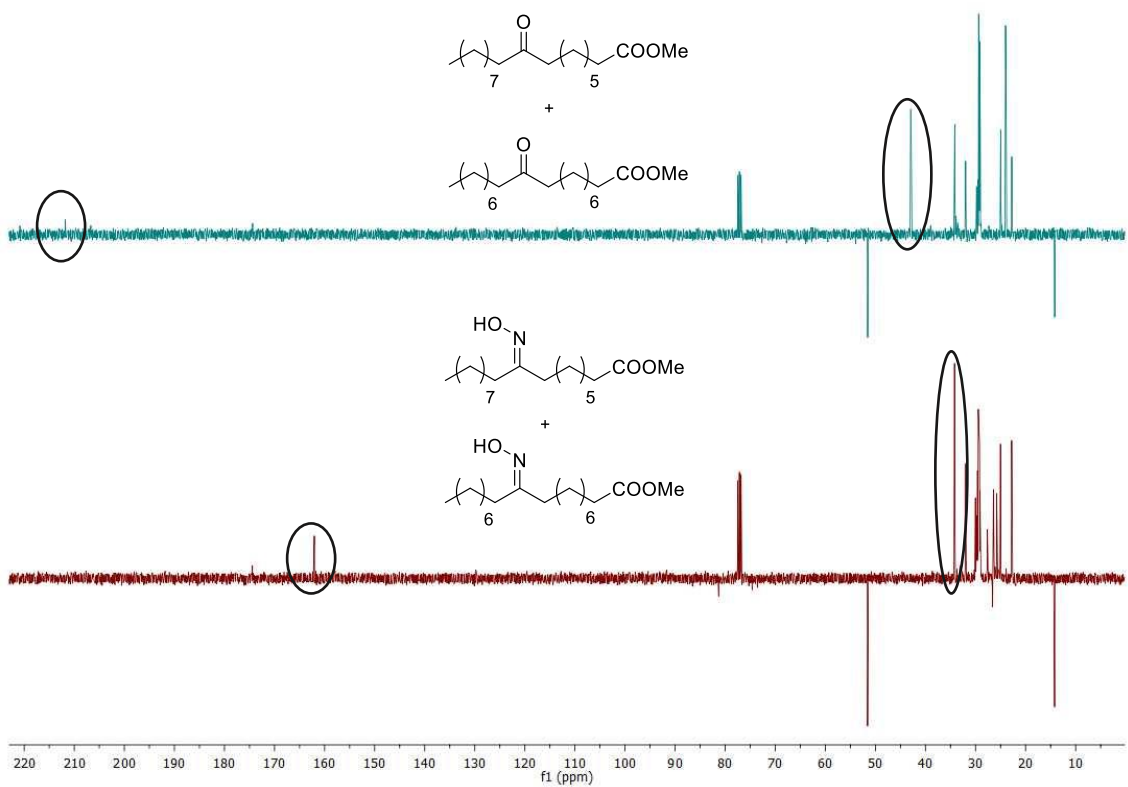
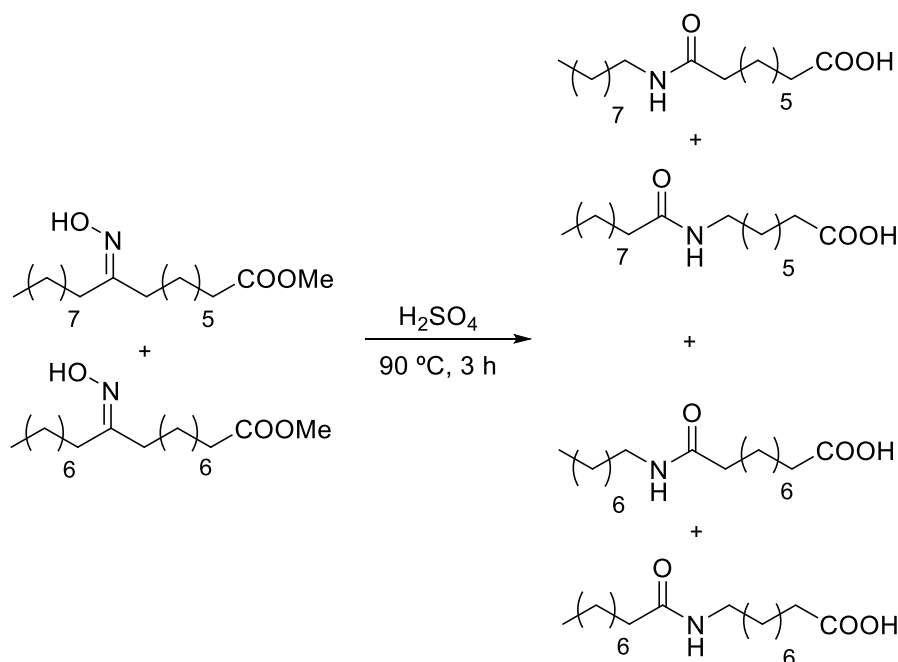


Figura 1.20. Espectros de APT del 9(10)-oxoesterato de metilo (arriba) y sus oximas (debajo).

Una vez preparadas las oximas, se probó a llevar a cabo la transposición de Beckmann empleando las condiciones descritas en la literatura para dichas oximas (Esquema 1.39)¹⁴⁵ y optimizar dicha reacción. Esta reacción no se pudo monitorizar por cromatografía de gases por la misma razón que la reacción de oximación de los cetoésteres, por lo que las conversiones y rendimientos se calcularon por ¹H-RMN una vez llevado a cabo el tratamiento de la reacción. Los resultados se muestran en la Tabla 1.18



Esquema 1.39. Transposición del 9(10)-(hidroxiimino)estearato de metilo con H_2SO_4 a reflujo.

Siguiendo las condiciones descritas en la literatura para dicho sustrato,¹⁴⁵ se obtuvo una conversión total de la oxima a las 3 horas de reacción (Tabla 1.18, entrada 1). Sin embargo, en esas condiciones se usaba el ácido sulfúrico como disolvente, por tanto en gran exceso. Se intentó entonces la reacción en un disolvente hidrocarbonado con unas gotas de ácido sulfúrico como catalizador (Tabla 1.18, entradas 2 y 3). En decano a $150\text{ }^\circ\text{C}$ se obtuvo una conversión total a las 6 horas de reacción y se formó un sólido negro que solo se pudo disolver en DMSO deuterado para su análisis por RMN. Debido a la alta temperatura empleada es probable que se haya producido la descomposición del sustrato o del producto. Cuando se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ en otro disolvente, como heptano, se obtuvo un 50% de rendimiento de amida a las 6 horas de reacción.

En vista de que la reacción transcurría con cantidades subestequiométricas de un ácido de Brönsted, se pasó a ensayar catalizadores heterogéneos. Sin embargo, se

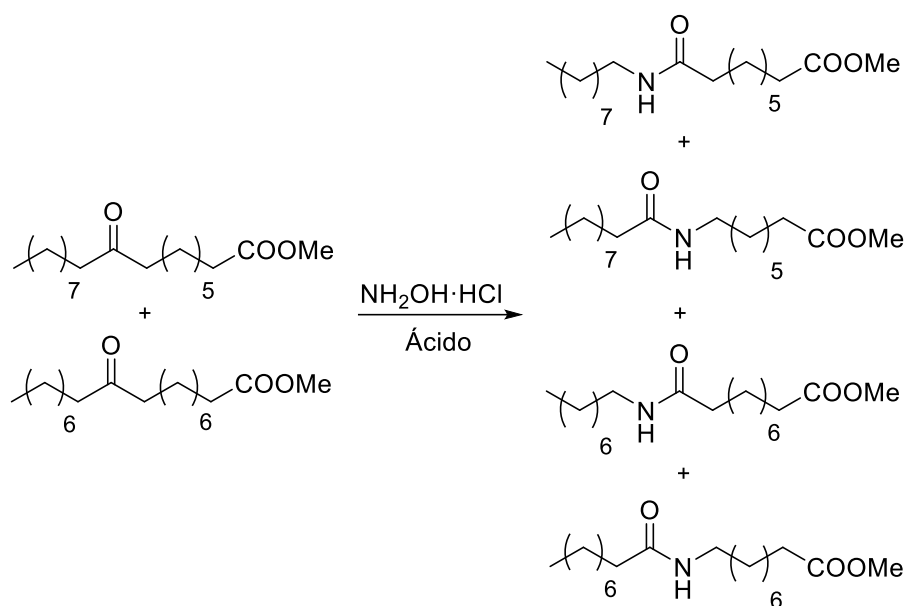
utilizaron proporciones molares muy inferiores, para evitar la utilización de cantidades muy grandes de sólido. En esas condiciones no se obtuvieron buenos resultados. No se produjo ninguna reacción cuando se emplearon Montmorillonita K10, Aquivion PW79S y SAC-13 en decano (150°C) o heptano (100°C) como disolventes (Tabla 1.18, entradas 4-6). Con SAC-13 sin disolvente y a elevadas temperaturas, la oxima revirtió totalmente a cetona probablemente por hidrólisis (Tabla 1.18, entradas 7 y 8). El mismo resultado se obtuvo cuando se calentó la oxima a 260 °C en ausencia de catalizador ácido y disolvente (Tabla 1.18, entrada 9). Por lo tanto, los ácidos de Brönsted heterogéneos, incluso los más fuertes que el sulfúrico, no son capaces de promover esta reacción cuando se utilizan en cantidades catalíticas.

Tabla 1.18. Resultados de la transposición de Beckmann del 9(10)-(hidroxiimino)estearato de metilo.^a

Entrada	Ácido	mol%	Disolvente (mL)	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	Amida (%) ^b
1	H ₂ SO ₄	10000 ^c	H ₂ SO ₄ (3)	90	3	>99	>99
2	H ₂ SO ₄	80	Decano (2)	150	6	>99	0
3	H ₂ SO ₄	80	Heptano (2)	100	6	50	50
4	K10	5	Decano (5)	150	24	0	0
5	Aquivion PW79S	5	Heptano (5)	100	24	0	0
6	SAC-13	5	Heptano (5)	100	24	0	0
7	SAC-13	5	-	180	24	>99	0
8	SAC-13	5	-	260	6	>99	0
9	-	-	-	260	6	>99	0

^a Condiciones de reacción: 0,6 mmol 9(10)-(hidroxiimino)estearato de metilo. ^b Determinado por ¹H-RMN. ^c Utilizado como disolvente.

A continuación, se abordó la obtención de las amidas en un proceso 'one-pot' oximación-transposición de Beckmann a partir del 9(10)-oxoestearato de metilo con NH₂OH·HCl en presencia de un ácido (Esquema 1.40). Al igual que los anteriores casos, esta reacción no se pudo monitorizar por cromatografía de gases, por lo que las conversiones y rendimientos se calcularon por ¹H-RMN una vez llevado a cabo el tratamiento de la reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.19.



Esquema 1.40. Oximación-transposición del 9(10)-oxoestearato de metilo con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en presencia de un ácido.

En primer lugar, se emplearon las condiciones descritas en la literatura para la obtención de amidas a partir de cetonas con un sistema formado por $\text{HCOOH}/\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{sílice}$.¹⁴⁴ En estas condiciones, se obtuvo una conversión total del 9(10)-oxoestearato de metilo a las 24 horas de reacción pero se observó por $^1\text{H-RMN}$ un rendimiento del 50% hacia la amida, siendo el otro 50% oxima que no había sufrido transposición (Tabla 1.19, entrada 1). La sílice se utiliza, según lo descrito en la literatura, para absorber el agua que se libera en la formación de la oxima. Cuando se probó a utilizar ácido acético en lugar de fórmico (manteniendo el número de moles), se obtuvo una conversión total del 9(10)-oxoestearato de metilo a las 24 horas de reacción, pero no se obtuvo la amida, sino una mezcla de reacción muy compleja (Tabla 1.19, entrada 2). Por cromatografía de gases, se observaron varios picos a tiempos de retención cortos, que por CG-EM se identificaron como nitrilos de cadena corta (C8, C9 y C10) y un alqueno terminal con un grupo éster (10-undecenoato de metilo) (Figura 1.21). La presencia de nitrilos y alquenos está relacionada con una reacción que en ocasiones compete con la transposición de Beckmann, conocida como fragmentación de Beckmann.^{171,172} Esta reacción consiste en la fragmentación de la oxima en un alqueno y un nitrilo. También se observaron picos a mayores tiempos de retención que no se pudieron identificar. Al tratar de controlar la reacción con la temperatura no se consiguió evitar la fragmentación de la oxima, obteniéndose casi los mismos resultados que cuando se llevó a cabo a 100 °C (Tabla 1.19, entradas 3 y 4).

Tabla 1.19. Oximación-transposición de Beckmann del 9(10)-oxoestearato de metilo.^a

Entrada	Ácido/Disolvente (mL)	Aditivo (mg)	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	Oxima (%) ^b	Amida (%) ^b
1	Fórmico (5)	Sílice (100)	80	24	>99	50	50
2	Acético (7,7)	Sílice (100)	100	24	>99	0	0
3	Acético (7,7)	Sílice (100)	70	24	97	0	0
4	Acético (7,7)	Sílice (100)	50	24	90	0	0
5	TFA (1,7)	-	80	24	>99	0	0
6	TFA (1,7)	Sílice (100)	80	24	>99	0	0
7	Acético (7,7) + TFA (0,2)	Sílice (100)	100	24	>99	0	0
8	Acético (7,7) + TFA (0,2)	Sílice (100)	70	48	92	0	0
9	Acético (7,7) + TFA (0,2)	Sílice (100)	50	96	91	0	27
10	SAC-13 (5 mol%)/Decano (5)	-	150	48	0	0	0
11	Fórmico (5)	-	80	24	>99	50	50
12	Metanol (5)	Sílice (100)	80	24	>99	>99	0

^a Condiciones de reacción: 1,0 mmol 9(10)-oxoestearato de metilo, 3,0 mmol NH₂OH·HCl.

A continuación, se decidió emplear las condiciones descritas en la literatura para llevar a cabo la reacción con ácido trifluoroacético (TFA).¹⁴³ En este caso, por cromatografía de gases solamente se observaron picos entre 7 y 13 min que provienen de la fragmentación de las oximas correspondientes (Figura 1.22). El mismo resultado se observó cuando se añadió sílice (Tabla 1.19, entradas 5 y 6).

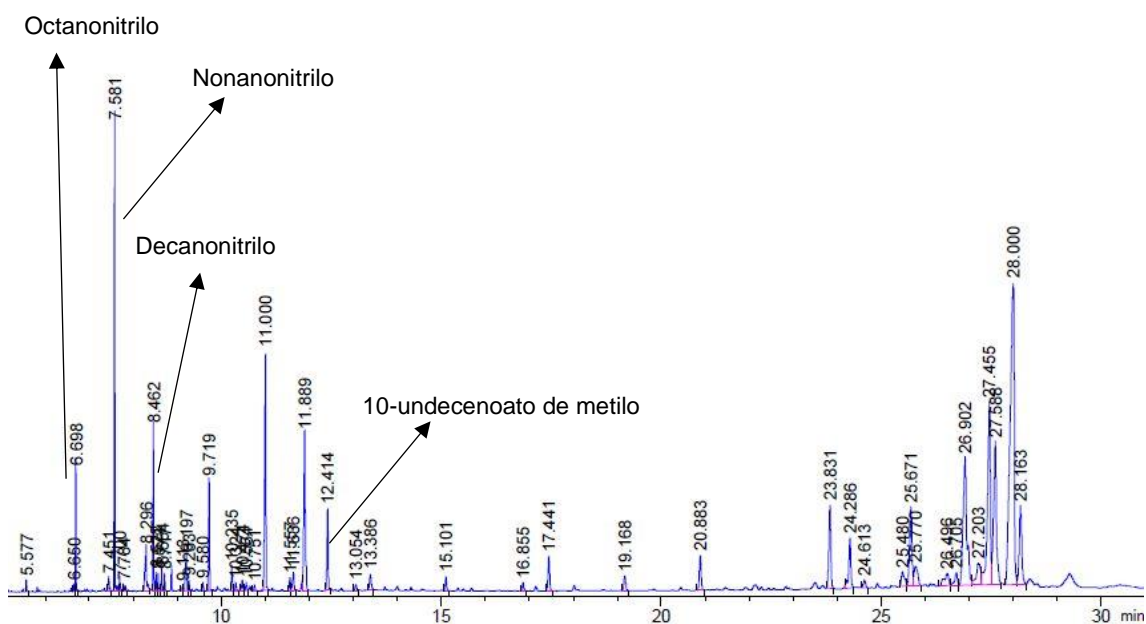


Figura 1.21. Cromatograma de gases de la reacción oximación-transposición del 9(10)-oxoestearato de metilo con acético/sílice/ $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ a las 24 horas de reacción.

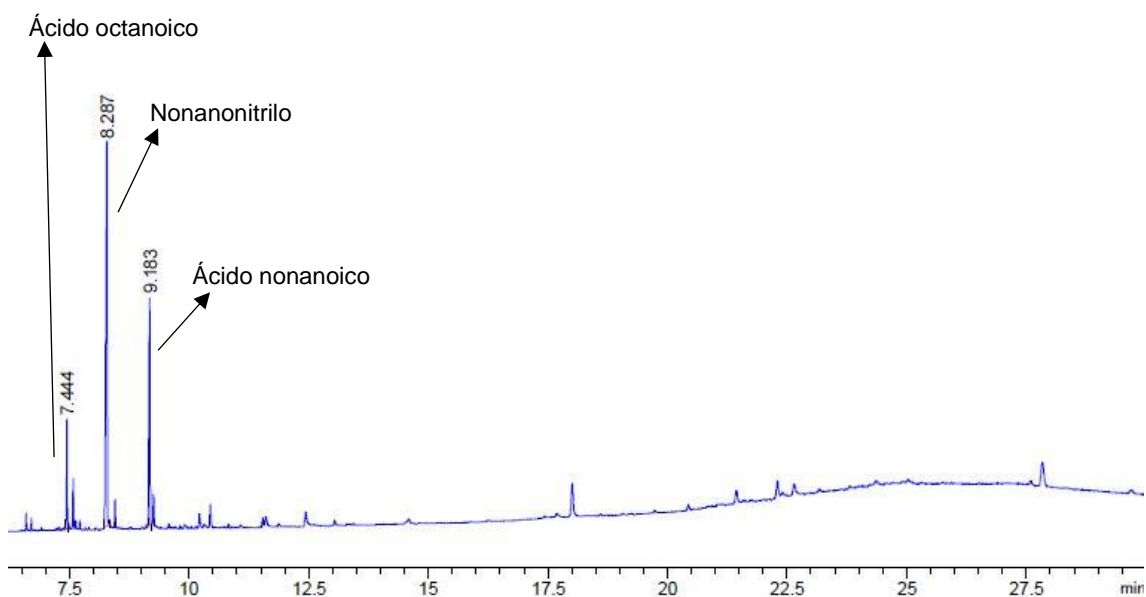


Figura 1.22. Cromatograma de gases de la reacción oximación-transposición del 9(10)-oxoestearato de metilo con TFA/ $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ a las 24 horas de reacción.

A la vista de los resultados obtenidos, se llevó a cabo la reacción con una cantidad menor de ácido trifluoroacético y con acético como disolvente. Se observó que tras 24 horas de reacción se obtuvo una conversión total de la reacción, pero sin la presencia de amida (Tabla 1.19, entrada 7). Por cromatografía de gases se observaron varios picos por la zona de 7-13 min, que provienen de la fragmentación de la oxima, y dos

picos sobre 26 min que no se pudieron identificar, por lo que se obtiene una situación intermedia entre el uso de acético y trifluoroacético (Figura 1.23). No se pudo evitar la fragmentación de las oximas al disminuir la temperatura, aunque se pudo obtener casi un 30% de amida cuando se calentó a 50 °C durante 4 días (Tabla 1.19, entradas 8 y 9).

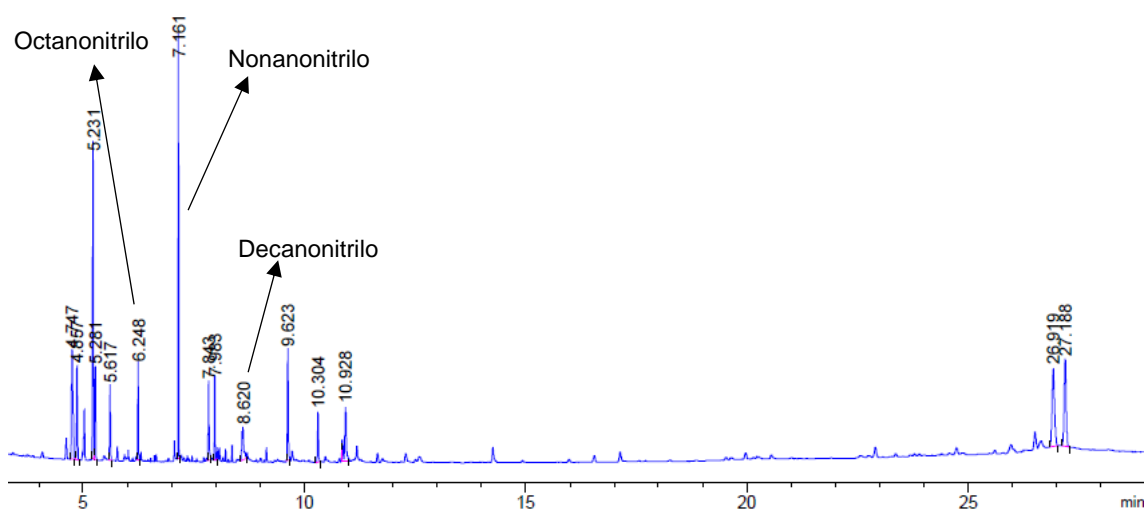


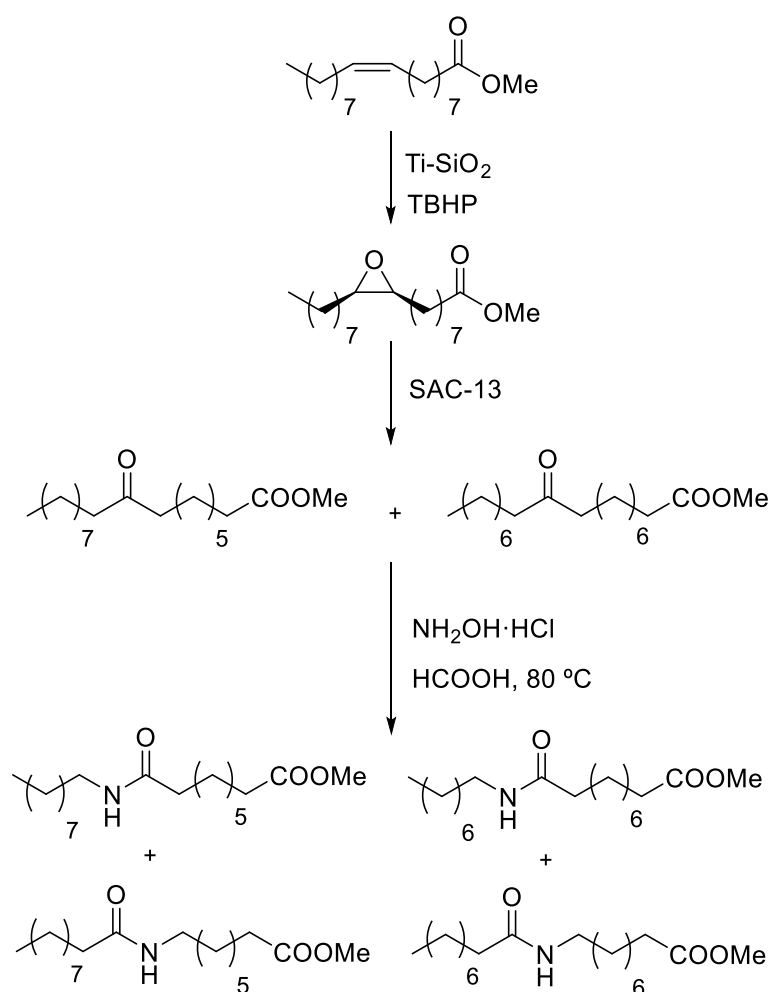
Figura 1.23. Cromatograma de gases de la reacción oximación-transposición del 9(10)-oxoestearato de metilo con acético/TFA/ $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ /sílice a 100 °C a las 24 horas de reacción.

También se trató de llevar a cabo la reacción mediante catálisis heterogénea con SAC-13 en decano a 150 °C, pero no se observó reacción tras 48 horas de reacción (Tabla 1.19, entrada 10). Por último, debido a que el mejor resultado se obtuvo con fórmico y sílice, se trató de optimizar la reacción estudiando el papel de cada uno de ellos en la reacción. Al repetir la reacción sin sílice, se observó el mismo resultado (Tabla 1.19, entrada 11), lo que demuestra que la sílice no es necesaria para esta reacción. Sin embargo, cuando el fórmico se sustituyó por metanol la reacción se paró en la oxima (Tabla 1.19, entrada 12), indicando que el ácido es el catalizador del paso de transposición, aunque no es necesario en la formación de la oxima.

Por lo tanto, el mejor resultado para la obtención de las amidas en un proceso 'one-pot' oximación-transposición a partir del 9(10)-oxoestearato de metilo fue empleando 3,0 equivalentes de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en 5 mL de ácido fórmico a 80 °C.

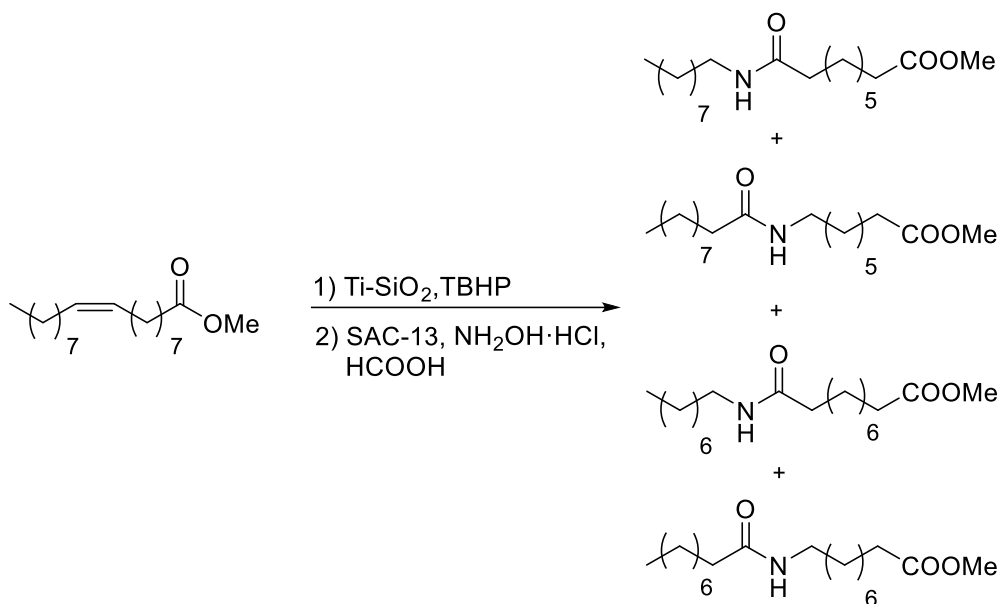
1.2.6. Combinación epoxidación-Meinwald-oximación-Beckmann para la obtención de amidas secundarias derivadas de ésteres grasos insaturados

Una vez optimizada la reacción de obtención de las amidas a partir del 9(10)-oxoestearato de metilo en un proceso 'one-pot' oximación-transposición de Beckmann, se probó a combinarlo con las reacciones de epoxidación y transposición de Meinwald (Esquema 1.41).



Esquema 1.41. Combinación epoxidación-Meinwald-oximación-Beckmann a partir del oleato de metilo.

La determinación de resultados se llevó a cabo mediante $^1\text{H-RMN}$. En primer lugar, se llevó a cabo la reacción de epoxidación del oleato de metilo en tándem con la combinación en 'one-pot' transposición-oximación-transposición de Beckmann (Esquema 1.42).



Esquema 1.42. Reacción de epoxidación del oleato de metilo en tándem con la combinación en 'one-pot' Meinwald-oximación-Beckmann.

Una vez finalizó la epoxidación del oleato de metilo, empleando las condiciones optimizadas previamente, se filtró el catalizador Ti-SiO₂. A la disolución se le añadieron el SAC-13, para llevar a cabo la transposición del epóxido, y el clorhidrato de hidroxilamina y el ácido fórmico para llevar a cabo la oximación-transposición del 9(10)-oxoestearato de metilo. El crudo de reacción se analizó por ¹H-RMN y APT, pero los resultados obtenidos no fueron los esperados. Por ¹H-RMN, se pueden observar señales relacionadas por la apertura del epóxido con ácido fórmico (3,8-3,9, 5,1 y 8,2 ppm) (Figura 1.24). El protón del carbono unido al grupo formiloxi aparece como un multiplete a 5,1 ppm, mientras que el protón del grupo formiloxi aparece como un singlete a 8,2 ppm. Además, el triplete que aparece sobre 2,36 ppm nos indica la formación del 9(10)-oxoestearato de metilo. Por APT, se pueden observar también las señales que corresponden al carbono unido al grupo formiloxi (70 ppm), el carbonilo del grupo formiloxi (160 ppm) y los metilenos en α al grupo carbonilo del 9(10)-oxoestearato de metilo a 42 ppm (Figura 1.25). Por lo tanto, mediante esta metodología, la adición de ácido fórmico compite con la transposición del epóxido para dar la cetona, haciendo imposible la obtención de las amidas por oximación-transposición del 9(10)-oxoestearato de metilo.

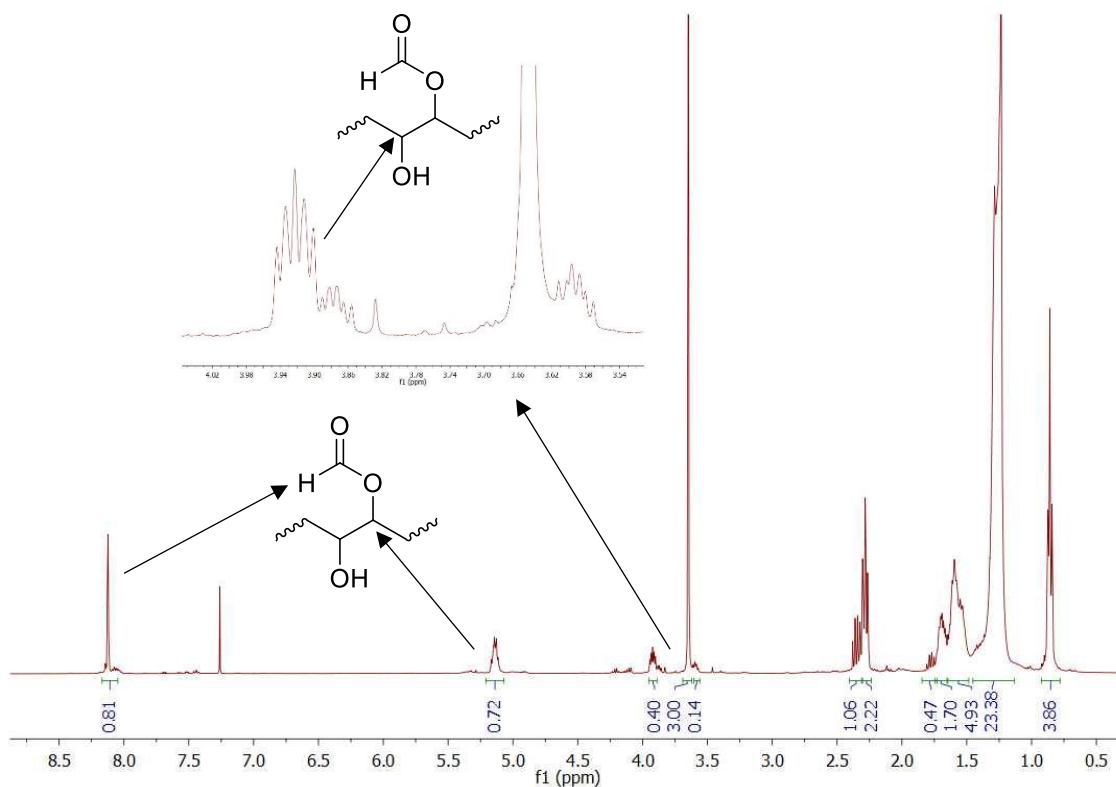


Figura 1.24. Señales de $^1\text{H-NMR}$ del crudo de la reacción de epoxidación del oleato de metilo en tándem con la combinación en 'one-pot' Meinwald-oximación-Beckmann.

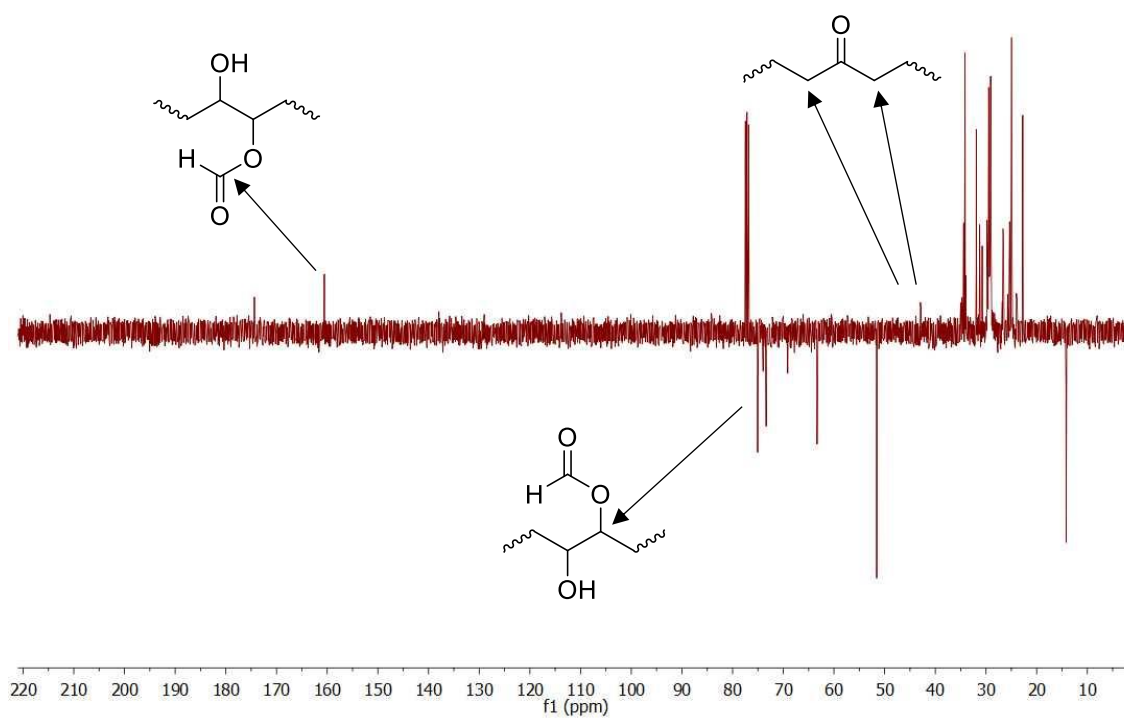
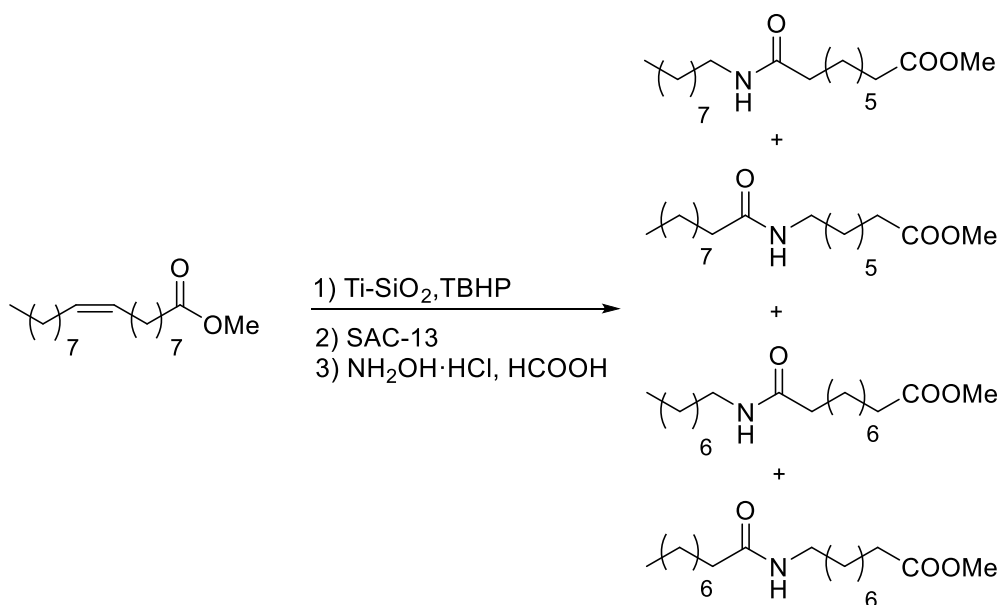


Figura 1.25. Señales de APT del crudo de la reacción de epoxidación del oleato de metilo en tándem con la combinación en 'one-pot' Meinwald-oximación-Beckmann.

A continuación, se llevó a cabo toda la secuencia de reacciones pero en tándem, es decir, una vez finalizó la epoxidación del oleato de metilo con Ti-SiO₂, se filtró el catalizador y se añadió a la disolución el SAC-13, para llevar a cabo la transposición. Finalizada la transposición, se añadieron el clorhidrato de hidroxilamina y el ácido fórmico, en las cantidades ya optimizadas, para llevar a cabo la oximación-transposición del 9(10)-oxoestearato de metilo (Esquema 1.43).



Esquema 1.42. Combinación en tándem epoxidación+Meinwald+oximación-Beckmann para la obtención de amidas a partir del oleato de metilo.

Tras 24 horas de reacción, se trató la reacción y se analizó el crudo de la reacción por RMN. Por ¹H-RMN se puede observar un cuadruplete sobre 3,2 ppm que corresponde a los protones del metileno unido al nitrógeno de la amida, y un triplete sobre 2,1 ppm que corresponden a los protones del metileno en α al grupo amida y también a los unidos al grupo oxima (Figura 1.26). Por la integración de los protones del metileno unido al nitrógeno de la amida, se puede calcular que el rendimiento en amida se encuentra alrededor del 36%. Por APT, lo más destacado es la presencia de dos carbonos cuaternarios sobre 162 y 160 ppm que nos indican la presencia de amida y de oxima, además de dos grupos ésteres sobre 174 y 173 ppm que nos confirma la presencia de dos especies distintas (Figura 1.27).

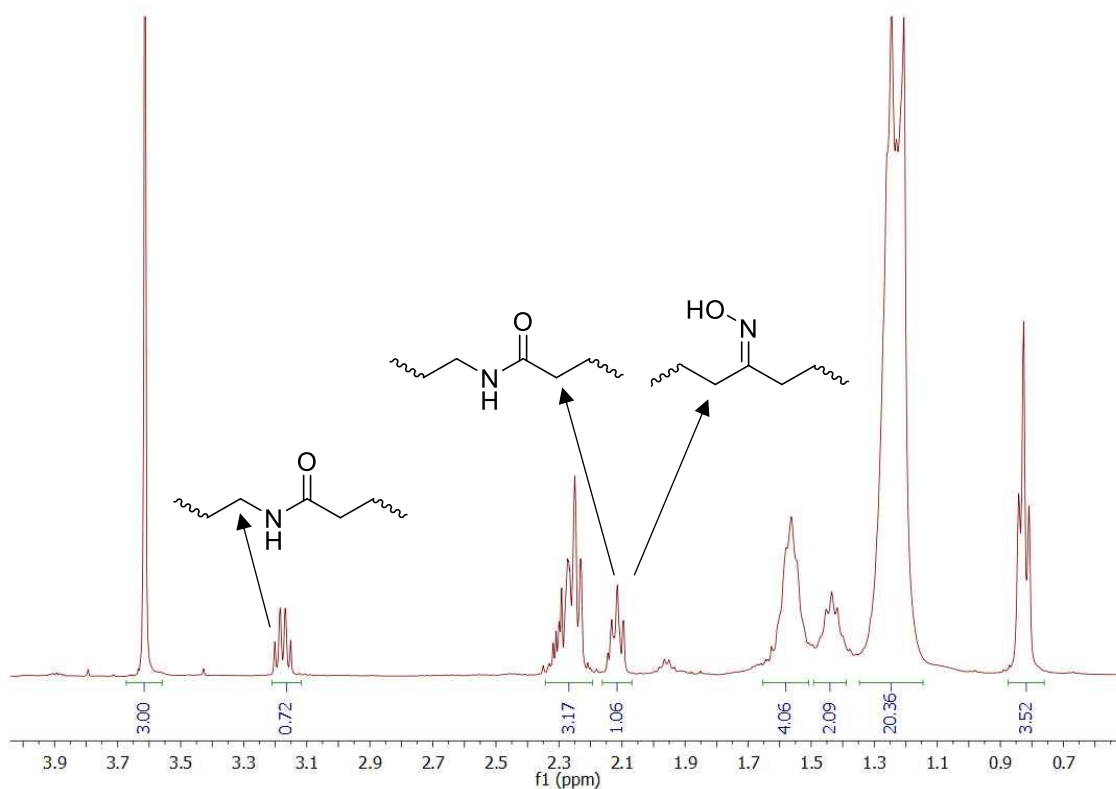


Figura 1.26. Señales de ¹H-RMN del crudo de la reacción en tándem epoxidación+Meinwald+oximación-Beckmann a partir del oleato de metilo.

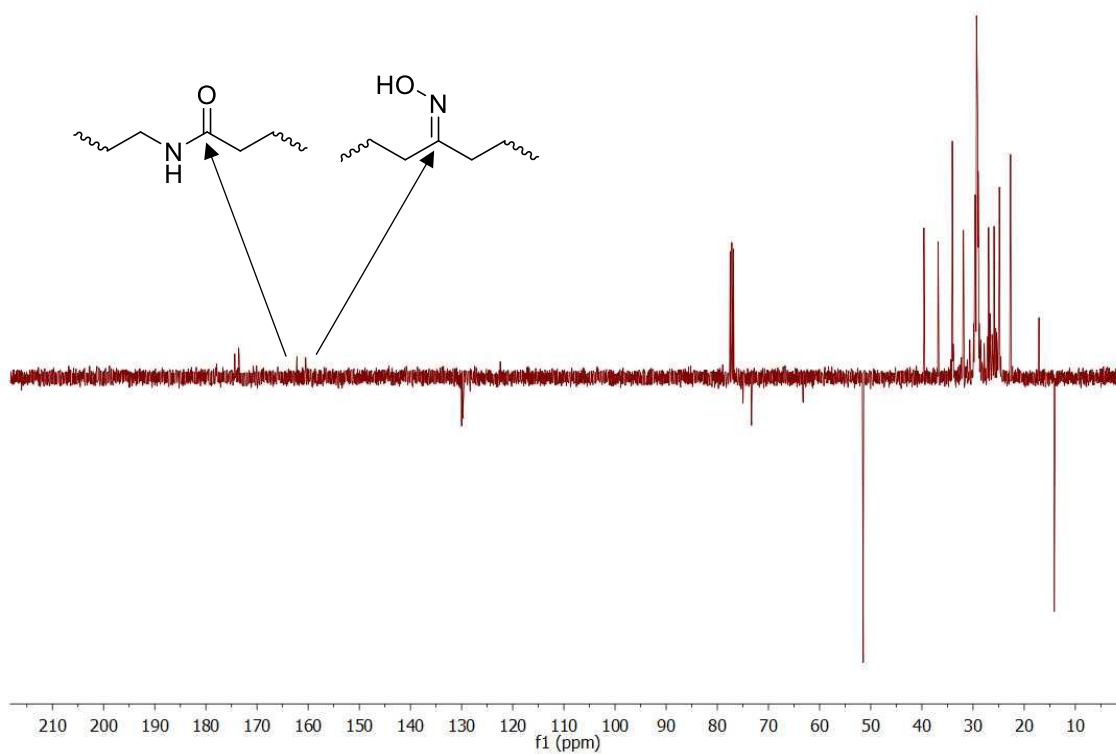


Figura 1.27. Señales de APT del crudo de la reacción en tándem epoxidación+Meinwald+oximación-Beckmann a partir del oleato de metilo.

Por lo tanto, el mejor resultado se obtuvo cuando se combinó en tándem la epoxidación, la transposición y la oximación-transposición a partir del oleato de metilo. El rendimiento que se obtuvo de la amida (36%) fue muy similar que cuando se llevó a cabo la oximación-transposición del 9(10)-oxoestearato de metilo aislado (50%).

1.3. Conclusiones

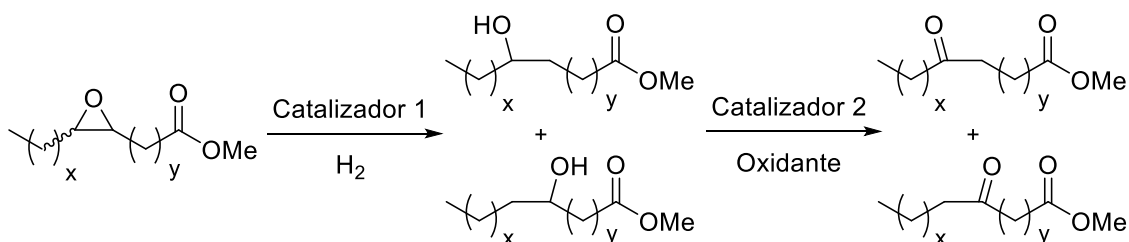
- Se ha optimizado un método para la epoxidación de ésteres grasos insaturados con uno o dos dobles enlaces con un catalizador de Ti-SiO₂ y TBHP como oxidante. El catalizador se puede reutilizar durante 8 ciclos, calcinando en el cuarto ciclo. La reacción transcurre con conversiones cuantitativas.
- Se ha llevado a cabo la transposición de varios epóxidos de ésteres grasos monoinsaturados como oleato, elaidato y erucato de metilo con SAC-13, en los cuales se han conseguido conversiones cuantitativas. En el caso del oleato, el catalizador se puede reutilizar también durante 8 ciclos de reacción, aunque es necesario un tratamiento ácido del mismo después del séptimo ciclo.
- La transposición del epóxido del ricinoleato de metilo produce derivados de furano y 3-hidroxitetrahydrofurano por ataque nucleofílico del grupo hidroxilo al epóxido protonado.
- En el caso de la transposición de los diepóxidos del linoleato de metilo se obtuvo un 16% de dicetona pero se forman mayoritariamente furanos (50%) por ataque nucleofílico de un grupo carbonilo, procedente de uno de los epóxidos reordenados, al otro epóxido protonado.
- Se combinaron con éxito las reacciones de epoxidación del oleato de metilo y transposición del correspondiente epóxido en un método tándem, previa filtración del catalizador de Ti-SiO₂. De esta forma es posible conservar la productividad de ambos catalizadores. El método 'one-pot' resulta menos eficaz por la descomposición del oxidante en presencia del ácido de Brønsted.
- Aunque no se encontró un método catalítico para la obtención de los ésteres del 9(10)-oxoestearato de metilo mediante reacción de Baeyer-Villiger, se pudo llevar a cabo con ácido peracético a reflujo dando una mezcla de reacción compleja donde se pudieron identificar ácidos, diácidos y acetatos de cadena corta que provienen de la acidólisis de los ésteres de la oxidación del 9(10)-oxoestearato de metilo.

- Tampoco fue posible desarrollar un método catalítico para la obtención de las amidas del 9(10)-oxoestearato de metilo mediante la transposición de Beckmann de la oxima correspondiente. El mejor resultado se obtuvo empleando ácido fórmico y clorhidrato de hidroxilamina en un método 'one-pot' oximación-transposición a partir del 9(10)-oxoestearato de metilo, obteniéndose un rendimiento del 50 % de las amidas correspondientes. Este proceso se combinó en tándem con la epoxidación y la transposición obteniéndose un 36% de rendimiento hacia las amidas.

*CAPÍTULO 2: Obtención de
hidroxiésteres grasos por
hidrogenólisis*

2.1. Antecedentes

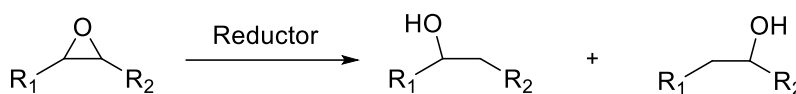
En este capítulo se va a abordar el diseño de un método alternativo a la epoxidación-transposición para la obtención de cetoésteres derivados de ésteres metílicos de ácidos grasos insaturados a partir de la combinación de tres reacciones: reacción de epoxidación, hidrogenólisis de epóxidos y oxidación de alcoholes (Esquema 2.1). Por otra parte, los propios hidroxiésteres grasos son también compuestos de interés^{173,174} y este procedimiento sería una interesante alternativa para poder obtener ambos tipos de compuestos, ceto- e hidroxiésteres, según el interés sintético en cada momento. En primer lugar, se va a estudiar de forma individualizada la hidrogenólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados y la oxidación de los hidroxiésteres resultantes. Por último, se evaluarán las posibles combinaciones en tándem y/o en 'one-pot'. Antes de empezar con la discusión de los resultados obtenidos, se hará una revisión bibliográfica de las diferentes reacciones de forma individualizada.



Esquema 2.1. Obtención de cetoésteres derivados de ésteres grasos insaturados a partir de la hidrogenólisis de epóxidos y posterior oxidación de alcoholes.

2.1.1. Reducción de epóxidos

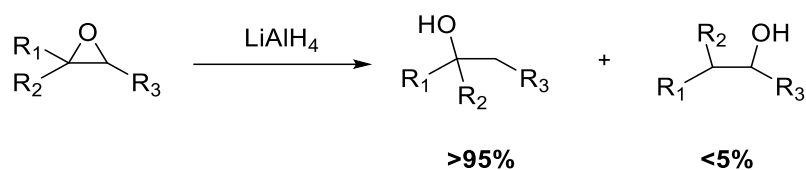
La apertura reductiva de epóxidos para formar los correspondientes alcoholes es una herramienta muy útil en síntesis orgánica (Esquema 2.2).¹⁷⁵ Puede ser llevada a cabo en presencia de diferentes hidruros metálicos o hidrógeno.^{176,177} Para llevar a cabo la hidrogenación es necesario el empleo de catalizadores basados en metales de transición, que pueden ser tanto homogéneos¹⁷⁸ como heterogéneos^{39,179}. La quimio y regioselectividad dependerá de la elección del catalizador.^{39,178,179}



Esquema 2.2. Apertura reductiva de anillos de oxirano.

En primer lugar, existen varios hidruros basados en Al, B, Li, Ga e In que funcionan muy bien en la reducción de epóxidos. A continuación, se van a ver algunos ejemplos del uso de estos hidruros.

Dentro de los hidruros de Al, el hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4) es el reactivo más comúnmente usado para la reducción de epóxidos. De forma general, la reducción de epóxidos con LiAlH_4 ocurre por sustitución nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$ del hidruro al carbono menos sustituido del epóxido, dando lugar al alcohol más sustituido (Esquema 2.3).¹⁸⁰



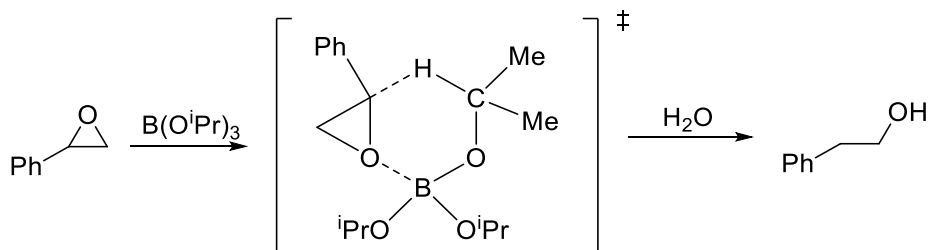
Esquema 2.3. Reducción de epóxidos con hidruro de aluminio y litio.

Se ha descrito que otros hidruros de aluminio en disolución de THF, como hidruro de aluminio (AlH_3) e hidruro de aluminio y sodio (NaAlH_4), pueden reducir rápidamente epóxidos con sustituyentes alifáticos dando exclusivamente el alcohol más sustituido por adición del hidruro al carbono menos sustituido.^{181,182} Cabe destacar que el AlH_3 demostró una baja regioselectividad con epóxidos con sustituyentes aromáticos (77% de selectividad hacia el 1-feniletanol en la reducción del óxido de estireno, frente a un 100% de selectividad hacia el 2-butanol en la reducción del 1,2-epoxibutano), al contrario que el NaAlH_4 que demostró la misma regioselectividad que con los epóxidos con sustituyentes alifáticos. Además, este último presenta una menor reactividad que el LiAlH_4 , por el efecto del catión en la apertura del epóxido. Por ejemplo, se necesitaron 6 horas de reacción para completar la reducción del óxido de estireno con NaAlH_4 , mientras que sólo 30 minutos de reacción bastaron para completar la misma reacción con LiAlH_4 .¹⁸²

La reducción de epóxidos también puede ser llevada a cabo por borohidruros que, frecuentemente, requieren condiciones suaves de reacción y toleran la presencia de grupos carbamilos, carbonilos, nitros y nitrilos que son reducidos por LiAlH_4 .¹⁸³ Normalmente se usan en presencia de un ácido de Lewis para activar el epóxido y así permitir el ataque del hidruro. Uno de los hidruros de boro más usados es el borohidruro de sodio (NaBH_4). Otras especies de B, como el borano (BH_3) y el diborano ($(\text{BH}_3)_2$), no suelen usarse solos como agentes reductores de epóxidos. El primero porque puede dar lugar a la hidroborcación como reacción competitiva en la reducción de epóxidos con

dobles enlaces en su molécula, y el segundo porque origina una mezcla compleja de productos en la reducción de epóxidos.¹⁷⁵

Los alcóxidos de boro, como el triisopropóxido de boro ($B(O^iPr)_3$), reaccionan con epóxidos, generalmente con sustituyentes aromáticos, para producir los alcoholes correspondientes a través de un mecanismo que involucra la formación de un complejo de coordinación del boro al oxígeno del epóxido y la transferencia de un hidruro mediante un estado de transición cíclico, donde el hidrógeno en β al átomo de boro ataca preferentemente al carbono del epóxido unido al grupo fenilo, obteniéndose el alcohol menos sustituido (Esquema 2.4). Mientras que los epóxidos con sustituyentes aromáticos reaccionan en THF a reflujo, los epóxidos con sustituyentes alifáticos no reaccionan. Además, los alcóxidos de boro toleran varios grupos funcionales, a excepción de aldehídos y cetonas.¹⁸⁴



Esquema 2.4. Reducción del óxido de estireno a 2-feniletanol con triisopropóxido de boro.

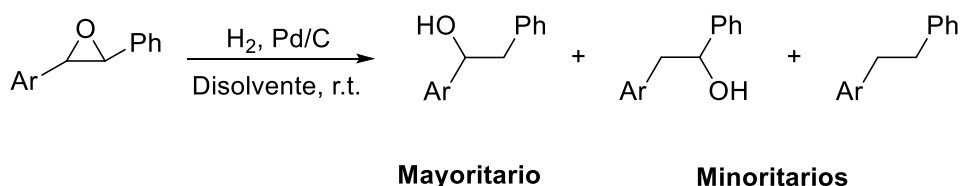
El $NaBH_4$ es un reductor muy eficaz para la obtención de alcoholes a partir de epóxidos. Algunos sistemas como $NaBH_4/ZrCl_4$ ¹⁸⁵ (80% de conversión en la reducción del epóxido de estilbena) y $Zn(BH_4)_2/SiO_2$ ¹⁸⁶ (95% de conversión en la reducción del óxido de metilenciclohexano, con una selectividad del 96% hacia el alcohol menos sustituido) han sido descritos como sistemas eficientes para llevar a cabo esta reacción. También se ha descrito que $NaBH_4$ /alúmina en presencia de una pequeña cantidad catalítica de $PdCl_2$ es un sistema eficiente para la reducción regioselectiva de epóxidos con sustituyentes aromáticos, obteniéndose los alcoholes menos sustituidos de forma mayoritaria.¹⁸⁷ Sin embargo, bajo estas condiciones, se han detectado pequeñas cantidades de olefinas que provienen de la desoxigenación del epóxido. Por ejemplo, se ha obtenido una conversión total en la reducción del óxido de estireno con una selectividad del 84% hacia el 2-feniletanol, siendo el 16% restante el subproducto de desoxigenación del epóxido (estireno).

Se ha descrito que otros hidruros de metales, como Li, Ga e In, también son reductores eficientes para la obtención de alcoholes a partir de epóxidos, aunque son

menos usados que los anteriores. El hidruro de litio (LiH) es un hidruro metálico estable que necesita ser activado por un nucleófilo y/o una base para inducir la transferencia de hidrógeno.¹⁷⁵ Con *t*-BuOH/Ni(OAc)₂ en THF, se forma el agente reductor Li-NiCRA (hidruro de litio que contiene un complejo reductor de níquel) que es usado para la reducción del óxido de estireno a 2-feniletanol (98% de rendimiento).¹⁸⁸ Algún complejo de hidruro de galio, como por ejemplo [GaH₃(P(C₆H₁₁)₃)], se ha utilizado para la reducción de epóxidos y cetonas (conversión del 50% en la reducción del óxido de estireno, obteniéndose una selectividad total hacia el 2-feniletanol).¹⁸⁹ Los hidruros de indio también han sido estudiados en la reducción de epóxidos a pesar de la dificultad para su uso, siendo térmicamente inestables y sensibles al aire. Debido a la diferente electronegatividad del indio en comparación con el aluminio y el galio, ha mostrado una diferente regioquímica en las reducciones de epóxidos con sustituyentes aromáticos.¹⁷⁵ Por ejemplo, en la reducción del óxido de estireno, con dos tipos de hidruros de In, se ha obtenido una mezcla de 1-feniletanol y 2-feniletanol (56:44).¹⁹⁰

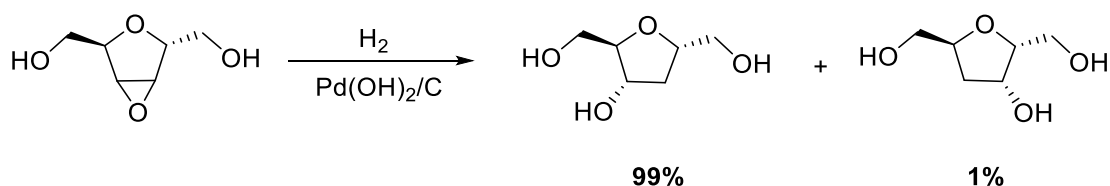
Aparte de usar hidruros metálicos para reducir epóxidos a alcoholes, se puede emplear hidrógeno molecular para llevar a cabo la reducción (hidrogenólisis). Como se ha comentado anteriormente, la hidrogenación es necesaria llevarla a cabo en presencia de un catalizador,^{39,178,179} debido a la baja reactividad del H₂. A continuación, se citarán algunos ejemplos de hidrogenólisis de epóxidos con catalizadores heterogéneos.

Uno de los metales más usados para llevar a cabo reacciones de reducción es el Pd. La hidrogenación catalítica mediante Pd/C es muy usada por ser un proceso de reducción limpio y simple.¹⁹¹ A pesar de ello, no suele utilizarse para la reducción de epóxidos, ya que a menudo forma subproductos indeseados por isomerización del epóxido a cetona o incluso la desoxigenación al alcano.¹⁹² Se ha descrito la hidrogenación de 1,2-diarilepóxidos en presencia de Pd/C en metanol o acetato de etilo/ácido acético, dando lugar como producto mayoritario uno de los dos posibles regioisómeros. La regioselectividad pareció ser independiente de las propiedades electrónicas de uno de los sustituyentes aromáticos. El mismo producto mayoritario se obtuvo con un grupo atractor o dador de electrones en el arilo sustituido (Esquema 2.5).¹⁹³



Esquema 2.5. Hidrogenólisis catalítica de diarilepóxidos con Pd/C.

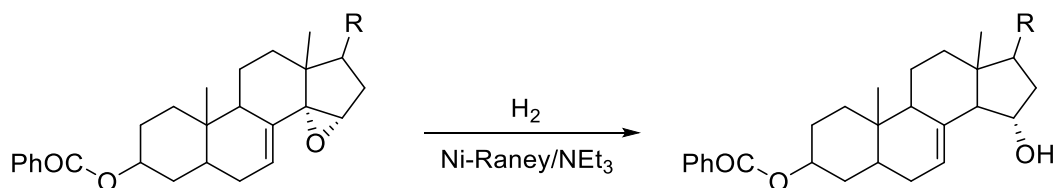
Aparte del catalizador Pd/C, existe una gran variedad de catalizadores heterogéneos basados en Pd descritos en la literatura para la hidrogenólisis de epóxidos. Por ejemplo, se ha descrito que el catalizador Pd(0) EnCat™ 30 NP (nanopartículas de paladio microencapsuladas en una matriz de urea) en etanol es un sistema eficiente para la hidrogenación del óxido del *trans*-estilbeno dando el alcohol con un alto rendimiento (93%), aunque al igual que ocurre con el Pd/C se forma una pequeña cantidad del subproducto de desoxigenación (1,2-difeniletano).¹⁹⁴ Otro ejemplo descrito en la literatura es la obtención del 2-feniletanol a partir de la reducción del óxido de estireno con una alta conversión (99%) y selectividad (99%), sin la formación del subproducto de desoxigenación, con paladio soportado en hidrotalcitas [Mg₆Al₂CO₃(OH)₁₆] (Pd/HT).¹⁹⁵ También se han descrito buenos resultados en la reducción de epóxidos con otros catalizadores de Pd soportados, como Pd/BaSO₄,¹⁹⁶ en la síntesis de aklavinona (usado como agente antineoplásico), y Pd(OH)₂/C, en la síntesis estereoselectiva de carbohidratos por reducción del 2,5:3,4-dianhidro-D-altritol (Esquema 2.6).¹⁹⁷

**Esquema 2.6.** Obtención de carbohidratos a partir de la hidrogenólisis del 2,5:3,4-dianhidro-D-altritol con Pd(OH)₂/C.

También se han utilizado catalizadores de Pt para la preparación de alcoholes por hidrogenólisis de epóxidos. La obtención del 2-feniletanol por hidrogenación del óxido de estireno ha sido estudiada con catalizadores de Pt en diferentes soportes, como carbón activo, alúmina y magnesia. El soporte resultó ser fundamental para la regioselectividad en la apertura del anillo de oxirano. Mientras que con un soporte con características básicas, como la magnesia, se favorece la formación del alcohol menos sustituido (2-feniletanol), con un soporte más ácido, como la γ -Al₂O₃, se favorece la formación del alcohol más sustituido (1-feniletanol) y fenilacetaldehído.¹⁹⁸ También el Pt soportado en hidrotalcitas se ha descrito como un catalizador eficiente para obtener 2-feniletanol con una gran conversión (87%) y selectividad (99%).¹⁹⁵

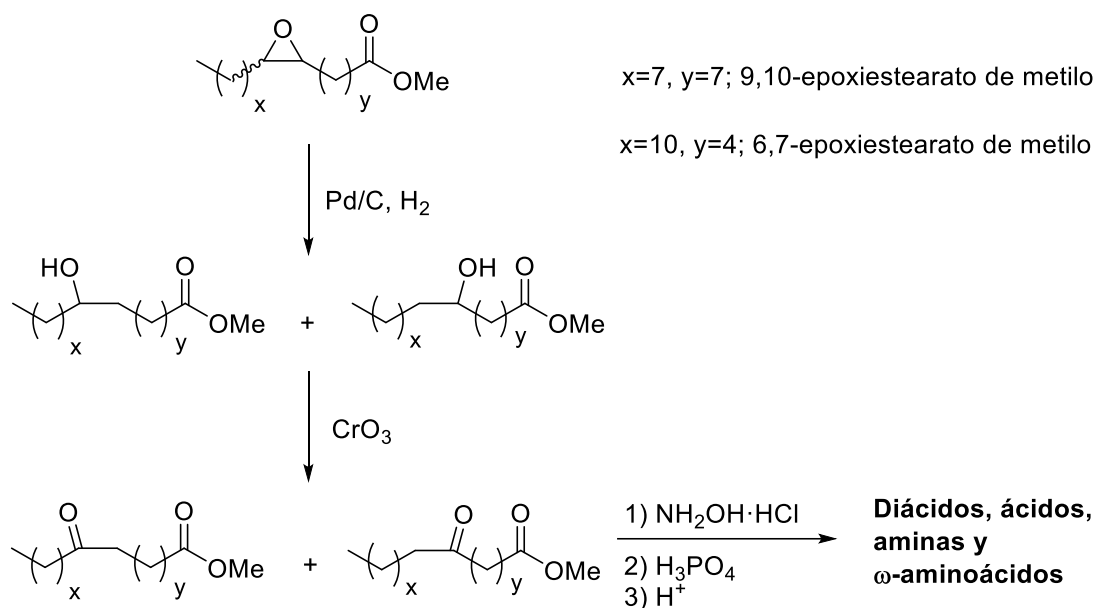
Otro catalizador muy usado en reacciones de hidrogenación es el Ni-Raney,¹⁹⁹ que es un catalizador sólido obtenido por desaluminación de una aleación de níquel y

aluminio. Aunque fue desarrollado inicialmente para la hidrogenación industrial de aceites vegetales, se ha usado también en hidrogenaciones de otros compuestos. En la hidrogenólisis de epóxidos, que generalmente ocurre a través del carbono más sustituido del anillo de oxirano, da lugar a la formación del alcohol menos sustituido.²⁰⁰ Esta reacción ocurre en condiciones suaves en presencia de una base y con una alta regioselectividad, como se ha descrito en la hidrogenólisis de epóxidos de colestenos en presencia de Ni-Raney/NEt₃ (Esquema 2.7). En esta reacción el grupo hidroxilo presenta la misma configuración que el epóxido de partida debido, posiblemente, al ataque S_N2 del hidruro.²⁰⁰



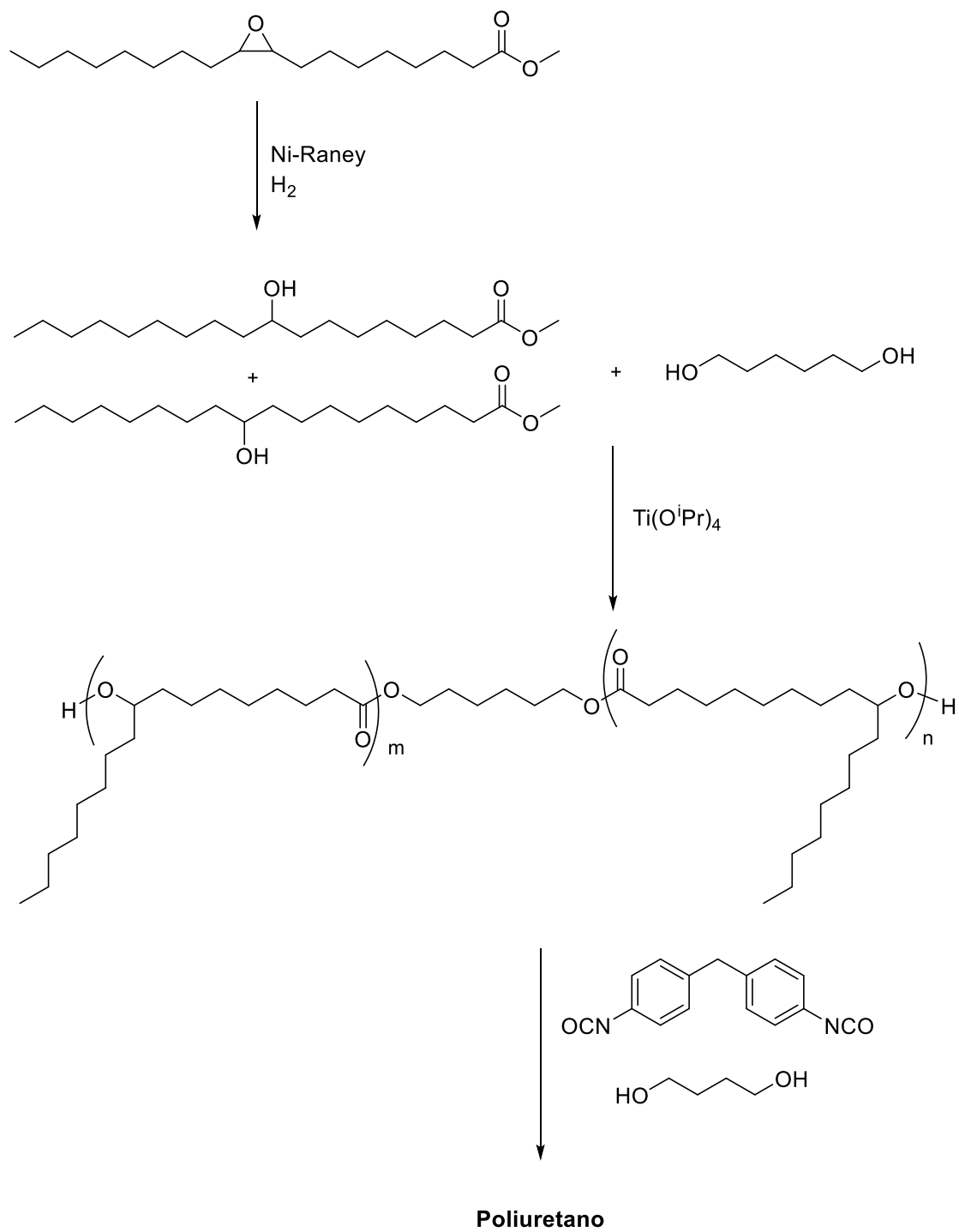
Esquema 2.7. Hidrogenólisis de epóxidos derivados de colestenos con Ni-Raney.

Sin embargo, en la literatura hay muy pocos casos descritos para la hidrogenólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados. Uno de los primeros casos descritos que se puede encontrar en la literatura es la hidrogenación catalítica con Pd/C (10%) del *cis*-6,7-epoxiestearato de metilo en etanol a 2,0 bares de presión, obteniéndose una conversión total a las 40 horas de reacción.¹⁴⁶ Más adelante, en 1964, se describió la hidrogenación del 9,10-epoxiestearato de metilo con Pd/C (5%) en ácido acético glacial a 1,0 bar de presión.¹⁴⁷ En ambos casos, los hidroxiestearatos resultantes se oxidaron a los cetoestearatos correspondientes con CrO₃ con el objetivo de obtener amidas vía reordenamiento de Beckmann a través de las correspondientes oximas. La hidrólisis de las amidas da lugar a la formación de monómeros y moléculas plataforma (Esquema 2.8).



Esquema 2.8. Obtención de monómeros y moléculas plataforma vía hidrogenólisis-oxidación-oximación-reordenamiento de Beckmann-hidrólisis a partir de epoxiestearatos.

También se ha descrito la hidrogenólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados para la obtención de monómeros y su aplicación para la preparación de polímeros. Recientemente se ha descrito la preparación de poliuretano a partir del 9(10)-hidroxiestearato de metilo preparado por hidrogenación catalítica a partir del 9,10-epoxiestearato de metilo.¹⁷⁴ En este caso, la hidrogenación catalítica del 9,10-epoxiestearato de metilo se llevó a cabo con un catalizador tipo Ni-Raney en isopropanol a 68 bares de presión, obteniéndose una conversión total a las 4 horas de reacción. A continuación, el 9(10)-hidroxiestearato de metilo reaccionó con 1,6-hexanodiol en presencia de isopropóxido de Ti(IV) para dar lugar a un poliéster, que se hizo reaccionar como co-monómero con 1,4-butanodiol y diisocianato de difenilmetano para preparar un poliuretano, siendo lo suficientemente estable térmicamente para ser procesado por moldeo por inyección y extrusión (Esquema 2.9).



Esquema 2.9. Síntesis de un poliuretano a partir del 9(10)-hidroxiestearato de metilo preparado por hidrogenólisis del 9,10-epoxiestearato de metilo.

2.1.2. Oxidación de alcoholes

La oxidación parcial o total de alcoholes a cetonas, aldehídos o ácidos carboxílicos es una reacción esencial en química orgánica. Algunos de los métodos de oxidación más convencionales incluyen oxidantes basados en moléculas orgánicas, como la oxidación de Swern (cloruro de oxalilo/DMSO/ NEt_3), la oxidación de Corey-Kim (*N*-clorosuccinimida/sulfuro de dimetilo/ NEt_3), SO_3 /piridina, o compuestos de yodo hipervalentes, por ejemplo, el peryodinano de Dess-Martin. En otros casos se trata de sistemas oxidantes basados en metales, como la oxidación de Jones (CrO_3/H^+), la oxidación de Oppenauer (alcóxido de aluminio/acetona), clorocromato de piridinio (PCC), permanganato de bario, dióxido de manganeso, tetróxido de rutenio o carbonato de plata.²⁰¹

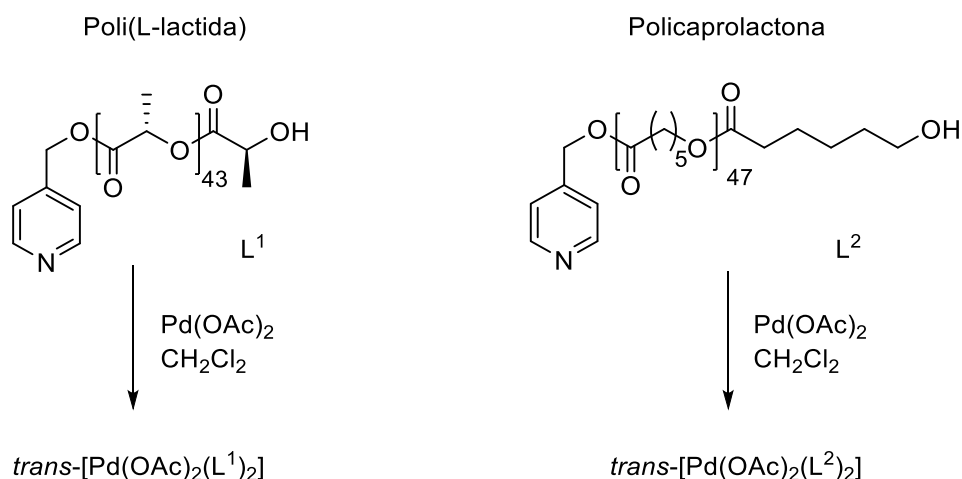
Es muy común en estas reacciones emplear oxidantes en cantidades estequiométricas o en exceso, dando lugar a la formación de una gran cantidad de residuos, provocado por el bajo contenido de oxígeno activo en la mayoría de los casos., lo que daría lugar a una muy baja economía atómica. Debido a la gran demanda que existe desde hace más de una década por llevar a cabo métodos sostenibles y medioambientalmente benignos, se han desarrollado numerosos métodos de oxidación con oxidantes más “limpios”, como O_2 o H_2O_2 , en combinación con catalizadores organometálicos, basados principalmente en metales de transición, como Pd, Ru, Fe, Cu, Pt, Au, Ir o Rh, u organocatalizadores.²⁰² Durante la última década, la búsqueda de catalizadores novedosos y efectivos para la oxidación de alcoholes ha estado concentrada en encontrar los ligandos adecuados para su combinación con diferentes metales, principalmente de transición.²⁰³

En combinación con estos catalizadores organometálicos se suele emplear oxígeno molecular como oxidante. En ese caso, uno de los desafíos a superar es que este oxidante involucra 4 electrones, mientras que la oxidación aeróbica de alcoholes a compuestos carbonílicos involucra 2 electrones. Aparte de esto, las especies parcialmente reducidas del oxígeno son normalmente más reactivas que el O_2 por sí mismo. Por esta razón, el catalizador organometálico va a jugar un papel muy importante, actuando como un agente especial que equilibre los requerimientos energéticos de los sustratos con las posibilidades del oxidante.²⁰²

Los ligandos orgánicos utilizados en estos complejos metálicos pueden jugar diferentes papeles, como ajustar las propiedades electrónicas y estéricas, proporcionar la solubilidad o la disposición requerida del centro metálico o proteger los iones

metálicos de la sobreoxidación o reducción. Por ejemplo, se ha descrito un estudio sistemático de la actividad catalítica de complejos de paladio con ligandos que contienen piridina para encontrar las condiciones donde no ocurra la precipitación de negro de Pd.²⁰⁴ Por lo tanto, la introducción de nuevos ligandos es una tarea muy importante para el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos.

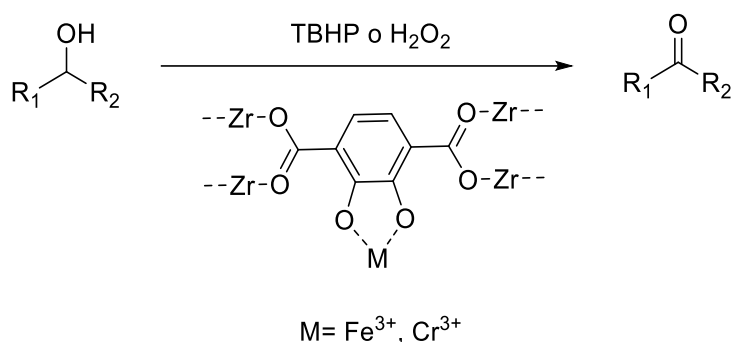
Se ha descrito que algunos polímeros pueden ser usados como ligandos de iones metálicos. El polímero como ligando no solo facilita la recuperación del catalizador, sino que también estabiliza y previene su agregación, como por ejemplo en la precipitación de negro de paladio cuando se usa Pd(II) como sistema catalítico. Un ejemplo es la coordinación del Pd(II) con poli(L-lactida) o policaprolactona, ambos con un grupo 4-metilpiridina terminal (Esquema 2.10). Estos macrocomplejos de Pd(II) son solubles en las condiciones de reacción, pero precipitan por adición de n-pentano o metanol para su recuperación de la mezcla de reacción, combinando lo bueno de la catálisis homogénea con la heterogénea. Este tipo de catalizadores ha demostrado ser efectivo en la oxidación de alcoholes primarios y secundarios con O₂, obteniéndose conversiones entre 30 y 77% (36 horas de reacción) para una gran variedad de sustratos.²⁰⁵ Dentro de la misma temática, se ha demostrado que los sistemas catalíticos del tipo CuBr₂/polímero/TEMPO, siendo el polímero un derivado de polidimetilsiloxano con terminaciones piridilimino para actuar como ligando, son efectivos para la oxidación aeróbica de alcoholes primarios (conversiones entre 60 y 99%) y secundarios (conversiones entre 71 y 97%) en condiciones acuosas.²⁰⁶



Esquema 2.10. Preparación de los macrocomplejos de Pd(II) para la oxidación de alcoholes con O₂.

También se ha descrito en la literatura la preparación de estructuras metal-orgánicas (MOFs) basadas en Zr(IV) con Fe- y Cr-catecolatos en la estructura orgánica,

que han demostrado ser catalizadores heterogéneos eficientes, versátiles y reutilizables para la oxidación de alcoholes secundarios a cetonas con TBHP o H_2O_2 como oxidantes, obteniéndose conversiones totales a las 24 horas de reacción para una gran variedad de alcoholes alifáticos y con sustituyentes aromáticos (Esquema 2.11).²⁰⁷



Esquema 2.11. Oxidación de alcoholes a cetonas mediante MOFs basados en Zr(IV) y TBHP o H_2O_2 como oxidantes.

Otros complejos metálicos basados en Fe, V, Rh o Ru también han demostrado ser catalizadores eficientes para la oxidación de alcoholes. Por ejemplo, se ha descrito que complejos de Fe(II) con ligandos bis y tri-piridilamino han demostrado ser catalizadores activos para la oxidación asistida por microondas de 1-feniletanol con TBHP como oxidante y en presencia de aditivos nitrogenados.²⁰⁸ Por otro lado, la oxidación aeróbica de alcoholes con complejos de vanadio ha sido objeto de estudio en los últimos años demostrando que estos poseen una gran actividad en esta reacción,²⁰⁹ como por ejemplo el complejo $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ soportado en polianilina con O_2 como oxidante, con el que se obtuvieron conversiones entre 55 y 90% en la oxidación de una gran variedad de alcoholes con sustituyentes aromáticos.²¹⁰ Complejos de Rh con porfirina han sido aplicados como catalizadores para la oxidación selectiva de alcoholes funcionalizados, tolerando la presencia de diversos grupos funcionales, como dobles enlaces o tiofeno (conversiones entre 77 y 99%).²¹¹ El complejo $[\text{RuCl}(2\text{-fenilpiridina})(2,2';6',2''\text{-terpiridina})]$ es un ejemplo de catalizador de Ru(III) para la oxidación de alcoholes bencílicos a benzaldehídos en presencia de O_2 como oxidante (conversiones entre 70 y 92%).²¹²

A pesar de su gran actividad, los sistemas catalíticos que emplean metales de transición presentan un gran número de desventajas. Por ejemplo, los sustratos que presenten cierto carácter quelante pueden coordinarse con el metal y obstaculizar la reacción. Además, la mayoría de los metales de transición nombrados hasta ahora pueden ocasionar cierto impacto medioambiental. Es por eso que se han estado

desarrollando nuevos métodos de oxidación de alcoholes empleando organocatalizadores libres de metales de transición. Entre todos, los radicales nitrosilo ABNO, AZADO, 1-Me-AZADO, Nor-AZADO, ketoABNO y, especialmente, TEMPO (Figura 2.1) son ampliamente usados para la oxidación aeróbica de alcoholes a los correspondientes compuestos carbonílicos debido a su gran eficiencia y selectividad.²⁰²

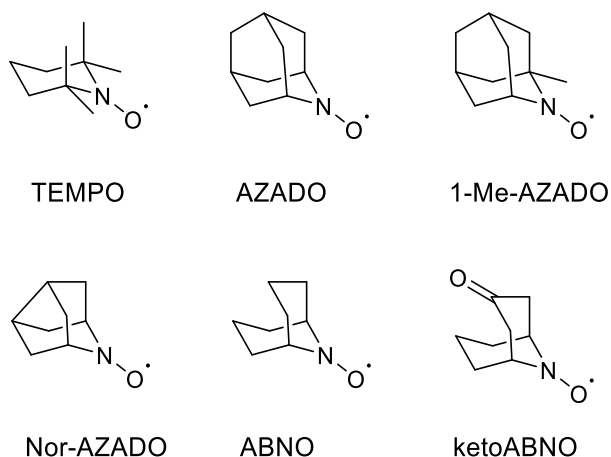
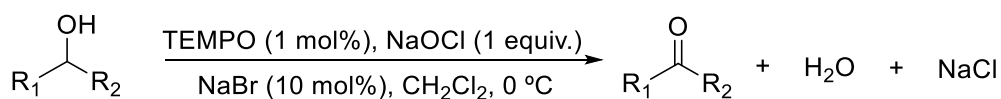


Figura 2.1. Radicales nitrosilo más utilizados en la oxidación de alcoholes a aldehídos o cetonas.

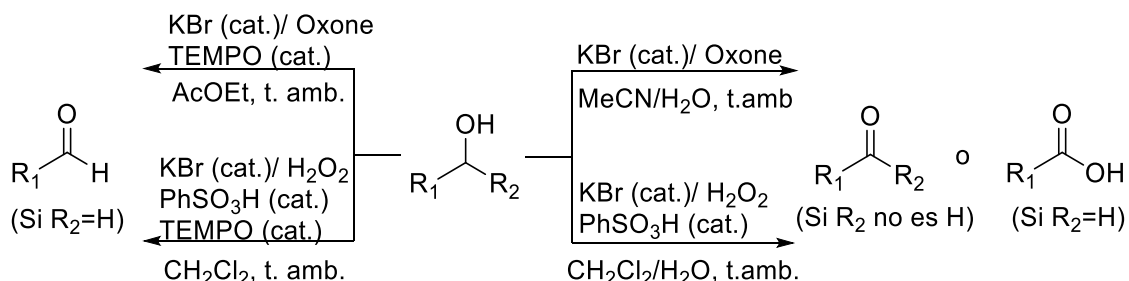
Entre todos los radicales nitrosilo mencionados, TEMPO es especialmente utilizado industrialmente para la oxidación de alcoholes en condiciones aeróbicas²¹³ o mediante el método de Anelli-Montanari.²¹⁴ En este procedimiento se emplea hipoclorito sódico como oxidante y bromuro sódico como catalizador (Esquema 2.12). Uno de los inconvenientes de esta reacción es que se forma al menos un equivalente de cloruro sódico como residuo, aunque no se llega a la cantidad de residuos que se genera en los métodos convencionales, especialmente con Cr(VI).



Esquema 2.12. Esquema de la reacción de oxidación de alcoholes con TEMPO, NaOCl y NaBr.

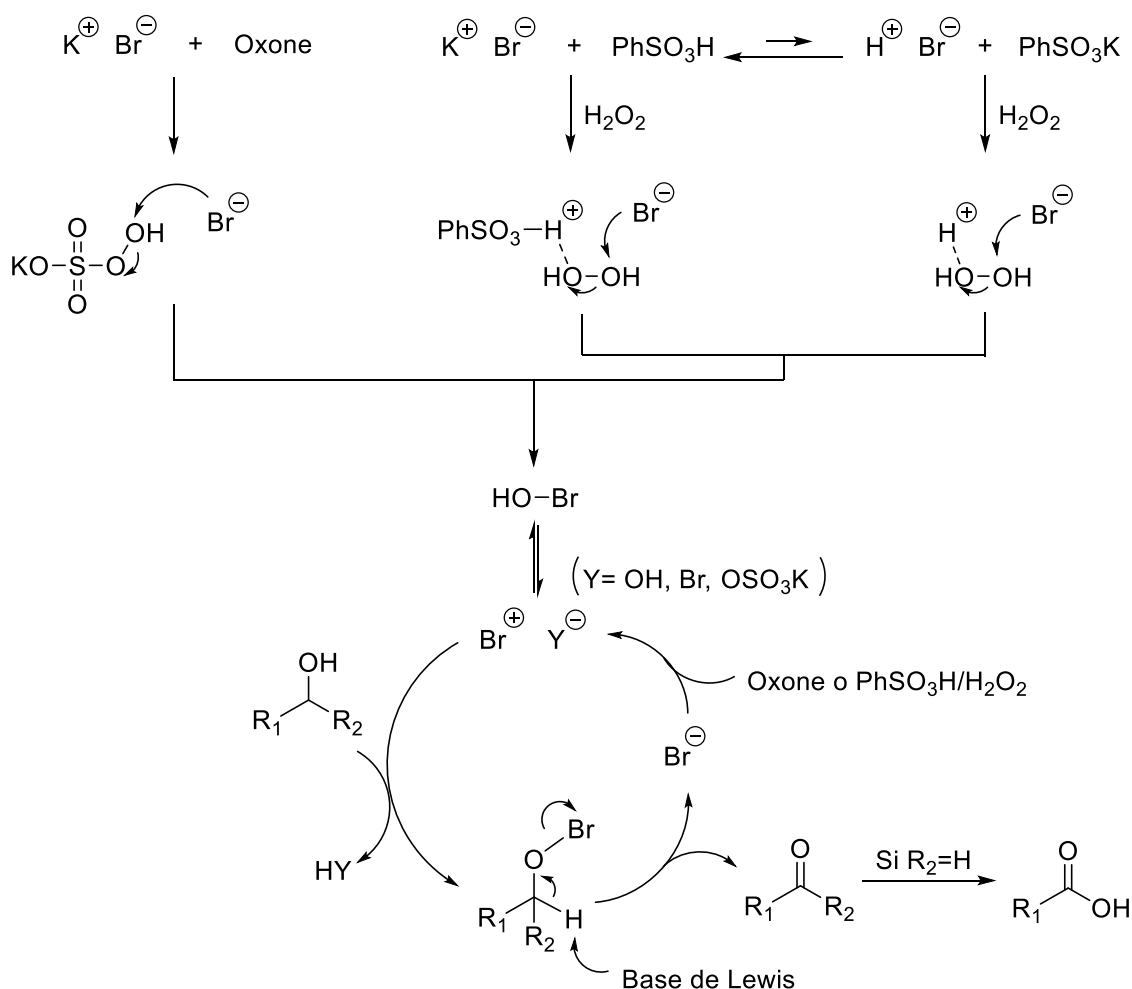
Recientemente, Moriyama *et al.*, han descrito un método de oxidación para alcoholes primarios y secundarios en presencia de un haluro de un metal alcalino y un oxidante en condiciones suaves de reacción. En este trabajo, se describe la oxidación de alcoholes secundarios a cetonas llevada a cabo con un sistema catalítico formado por KBr y Oxone® (monopersulfato potásico) o bien por un ácido de Brønsted con KBr y H₂O₂, con los que se han obtenido conversiones y rendimientos entre 60 y 99% para

una gran variedad de alcoholes secundarios alifáticos y bencílicos. Si en lugar de alcoholes secundarios se emplean alcoholes primarios, la oxidación avanza hasta el ácido carboxílico. También han descrito que, si a ambos métodos se añade TEMPO, la oxidación del alcohol primario se detiene en el aldehído (Esquema 2.13).²¹⁵



Esquema 2.13. Oxidación de alcoholes primarios y secundarios mediante un sistema catalítico formado por KBr/oxidante.

La primera etapa del mecanismo de reacción propuesto es la misma para todas las reacciones, que es la oxidación del bromuro a ácido hipobromoso. Este se forma por sustitución nucleofílica del monopersulfato potásico por ataque del ión bromuro, o bien a través del peróxido de hidrógeno, activado por el ácido de Brønsted, con el ión bromuro. A continuación, en ausencia de TEMPO, el ácido hipobromoso puede disociarse formando ión bromonio que es el oxidante de la reacción (Esquema 2.14). En presencia de TEMPO, el mecanismo de reacción es el mismo que el descrito por Anelli *et al.*,²¹⁴ siendo la sal de oxoamonio la que oxida el alcohol.



Esquema 2.14. Mecanismo propuesto para la oxidación de alcoholes primarios o secundarios mediante un sistema catalítico KBr/Oxone® o KBr/H₂O₂/PhSO₃H.

Con respecto a la oxidación de hidroxísteres derivados de ésteres grasos, en la literatura no se encuentra mucha información. Dentro de los pocos casos que se han podido encontrar descritos en la literatura están los antes mencionados en la reducción de epóxidos por hidrogenólisis del 9,10-epoxiestearato de metilo y 6,7-epoxiestearato de metilo. Los hidroxísteres resultantes fueron oxidados a los cetoésteres correspondientes empleando CrO_3 , un oxidante que genera residuos muy perjudiciales para el medioambiente.^{146,147} Otro ejemplo es la oxidación de Swern del ricinoleato de metilo, con el que se obtiene una conversión del 80%.²¹⁶ Este método de oxidación convencional también genera una gran cantidad de residuos (HCl , $S(CH_3)_2$, $(HNEt_3)^+$, CO_2 y CO) y los reactivos (cloruro de oxalilo y NEt_3 en DMSO) se emplean en exceso.

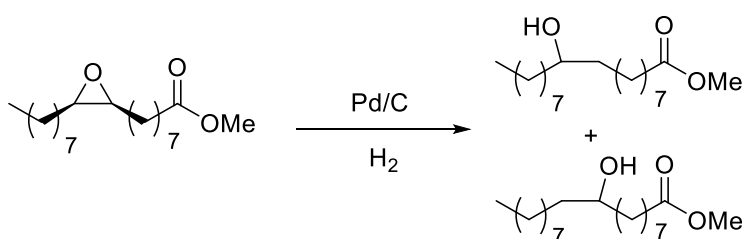
Por lo tanto, no se encuentra descrita en la literatura la oxidación de hidroxiésteres derivados de ésteres grasos a través de un proceso catalítico. La aplicación de alguno de los métodos catalíticos descritos anteriormente para la obtención de cetoésteres a partir de hidroxiésteres derivados de ésteres grasos resultaría por tanto de gran interés, y se va a estudiar como parte de este capítulo de la tesis doctoral.

2.2. Resultados y discusión

Como se ha comentado, en este capítulo se va a estudiar la obtención de cetoésteres derivados de ésteres grasos insaturados a partir de dos reacciones consecutivas: la hidrogenólisis del epóxido y la posterior oxidación del alcohol a cetona. En primer lugar, se va a abordar el estudio de optimización de la hidrogenólisis de epóxidos de ésteres grasos insaturados. A continuación, se mostrará la posible combinación de la reacción de epoxidación descrita en el anterior capítulo con la hidrogenólisis del correspondiente epóxido. Por último, se abordará el estudio de la oxidación de los alcoholes obtenidos por hidrogenólisis de los epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados.

2.2.1. Hidrogenólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados

Como se ha comentado en los antecedentes de este capítulo, la hidrogenólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos ha sido descrita en la literatura con Pd/C como catalizador a baja presión de hidrógeno (1,0 o 2,0 bar).^{146,147} También ha sido descrita con un catalizador tipo Ni-Raney pero era necesario una elevada presión de hidrógeno (cerca de 70 bar).¹⁷⁴ Por lo tanto, se decidió optimizar la reacción de hidrogenólisis de epóxidos empleando como catalizador Pd/C y como sustrato de referencia el *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo (Esquema 2.14). Una vez optimizada la hidrogenólisis, se pasará a evaluar su aplicación a los demás epóxidos de ésteres grasos insaturados preparados en el anterior capítulo.



Esquema 2.14. Hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo catalizada por Pd/C.

2.2.1.1. Determinación de resultados

La determinación de resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases. El cálculo de la conversión del sustrato y del rendimiento del producto de cada reacción se llevó a cabo, de forma aproximada, mediante la relación de las áreas del sustrato y de los productos observados por cromatografía de gases:

$$\text{Conversión (\%)} = 100 - 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{sustrato}}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

$$\text{Rendimiento } X \text{ (\%)} = 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{producto } X}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

2.2.1.2. Resultados y discusión

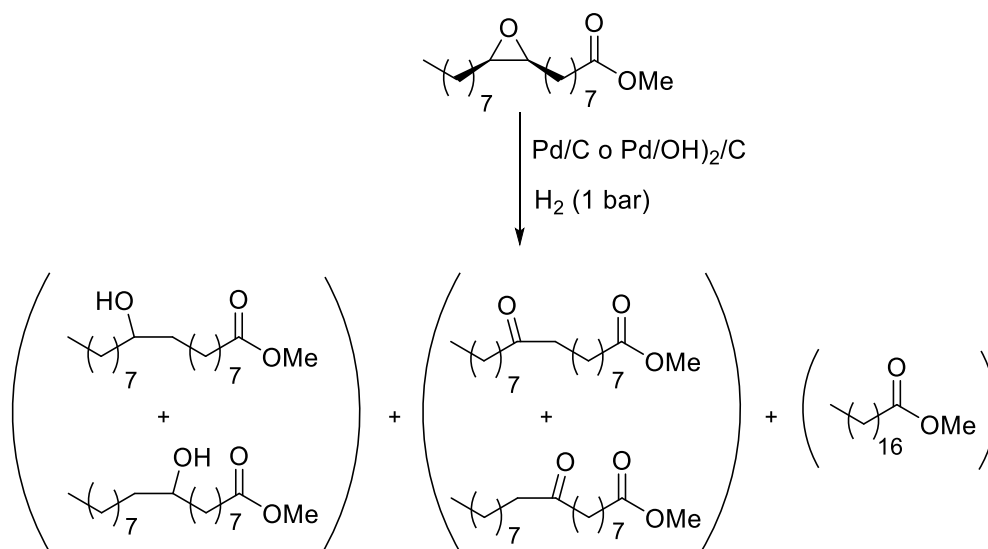
En la literatura, la reacción de hidrogenólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos se ha descrito con metanol y con ácido acético como disolventes, pero suelen dar problemas por adición al epóxido, disminuyendo la selectividad hacia el hidroxieéster.^{146,147} Por esta razón, primero se estudió la influencia del disolvente en la hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo empleando dos catalizadores distintos de Pd soportado en carbón activo (Tabla 2.1). Para llevar a cabo este estudio se seleccionaron tres disolventes para evaluar su efecto: *tert*-butanol (*t*-BuOH) como disolvente prótico con poca tendencia a abrir el epóxido, por su impedimento estérico; acetato de etilo (AcOEt) como disolvente aprótico; y 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) para comprobar el efecto de una mayor acidez.

Tabla 2.1. Influencia del disolvente y del catalizador de Pd/C en la hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo.^a

Entrada	Catalizador	Disolvente	Conv. (%) ^b	Selectividad (%) ^b		
				Alcohol	Cetona	Estearato
1	Pd/C (10%)	<i>t</i> -BuOH	>99	58	13	29
2	Pd/C (10%)	AcOEt	>99	82	15	3
3	Pd/C (10%)	TFE	>99	85	15	0
4	Pd(OH) ₂ /C (20%)	<i>t</i> -BuOH	80	85	12	3
5	Pd(OH) ₂ /C (20%)	AcOEt	36	78	17	5
6	Pd(OH) ₂ /C (20%)	TFE	64	81	10	2

^a Condiciones de reacción: 0,8 mmol de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, 3,5 mol% de Pd, 3 mL disolvente, 65 °C, 24h, H₂ (presión atmosférica). ^b Determinado por cromatografía de gases.

Al emplear el catalizador de Pd/C se obtuvo una conversión total a las 24 horas de reacción con *t*-BuOH, AcOEt y TFE como disolventes (Tabla 2.1, entradas 1-3). Sin embargo, aparte de la formación del alcohol (9(10)-hidroxiestearato de metilo), también se observó la formación de la cetona (9(10)-oxoestearato de metilo) y de estearato de metilo (Esquema 2.15). La formación de estearato de metilo se debe a un proceso de desoxigenación del epóxido dando lugar a oleato de metilo, que a su vez se hidrogena formando estearato de metilo, mientras que la formación del 9(10)-oxoestearato de metilo se debe a la isomerización del epóxido provocada por el Pd/C. Estas reacciones competitivas en la reacción de hidrogenólisis de epóxidos se han observado en algunas reacciones con Pd soportado en carbón activo que se encuentran descritas en la literatura.^{146,147,175,192,193}



Esquema 2.15. Hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo catalizada por Pd/C o Pd(OH)₂/C.

Con AcOEt y TFE se obtuvieron selectividades muy parecidas con apenas formación de estearato de metilo, mientras que con *t*-BuOH se obtuvo un rendimiento mayor de estearato de metilo (29%), en detrimento del rendimiento de alcohol (58%), y prácticamente el mismo rendimiento de la cetona (13%) (Tabla 2.1, entradas 1-3). Por otro lado, cuando se probó Pd(OH)₂/C como catalizador, se obtuvieron peores conversiones en los tres disolventes seleccionados en comparación con el Pd/C (Tabla 2.1, entradas 4-6). Sin embargo, se observó que apenas se produjo la desoxigenación del epóxido con *t*-BuOH.

Por lo tanto, con estos resultados se puede concluir que el Pd/C resultó ser más activo para la hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo que el Pd(OH)₂/C, mientras que el TFE resultó ser el disolvente con el que se obtiene un mayor rendimiento del 9(10)-hidroxiestearato de metilo.

A continuación, se decidió estudiar la reacción de hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con Pd/C en varios disolventes empleando un reactor de presión con 5 bar de presión de H₂ (Tabla 2.2). Como se esperaba, la reacción de hidrogenólisis en TFE resultó más rápida y con un mayor rendimiento del 9(10)-hidroxiestearato de metilo cuando se llevó a cabo a mayor presión de H₂ (Tabla 2.2, entrada 1), ya que aumenta la velocidad de la hidrogenólisis pero la de transposición a cetona no debe verse afectada. Cuando se empleó otro alcohol fluorado como el hexafluoroisopropanol (HFIP) la reacción fue mucho más lenta, alcanzándose una conversión de solo 65% a las 6 horas de reacción (Tabla 2.2, entrada 2). Este efecto

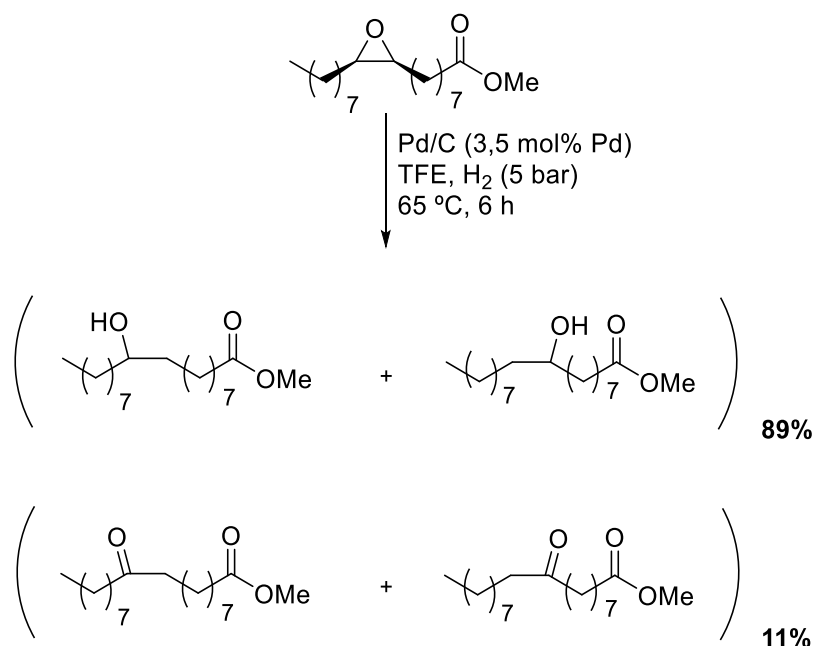
puede achacarse a la mayor acidez del HFIP respecto al TFE. Cuando se llevó a cabo la reacción en un éter de glicerol como el 1,3-bis(trifluoroetoxi)propan-2-ol (abreviado como 3F03F),^{217,218} la reacción fue igual de rápida que con TFE (99% de conversión a las 6 horas de reacción) pero con una ligera menor selectividad al alcohol (Tabla 2.2, entrada 3). Este alcohol secundario y de mayor tamaño que el HFIP no tiene el efecto negativo de este, por lo que se puede descartar el efecto estérico y se confirma el efecto de la acidez en el caso del HFIP. Por último, se llevó a cabo la reacción en *t*-BuOH en estas condiciones con el objetivo de observar si se formaba de nuevo estearato de metilo (Tabla 2.2, entrada 4). Pese al cambio de condiciones, se seguía formando un 20% de estearato, y esa proporción no cambiaba a lo largo del tiempo de reacción. Se desconoce el papel del *t*-BuOH en la desoxigenación del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, ya que no se ha observado ni con los alcoholes fluorados ni con un disolvente aprótico.

Tabla 2.2. Estudio de la reacción de hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con Pd/C en un reactor a presión.^a

Entrada	Disolvente	t (h)	Conv. (%) ^b	Selectividad (%) ^b		
				Alcohol	Cetona	Estearato
1	TFE	3	92	89	11	0
		6	>99	89	11	0
2	HFIP	3	30	90	10	0
		6	65	88	11	0
3	3F03F	6	>99	82	18	0
4	<i>t</i> -BuOH	6	>99	66	14	20
		24	>99	66	14	20

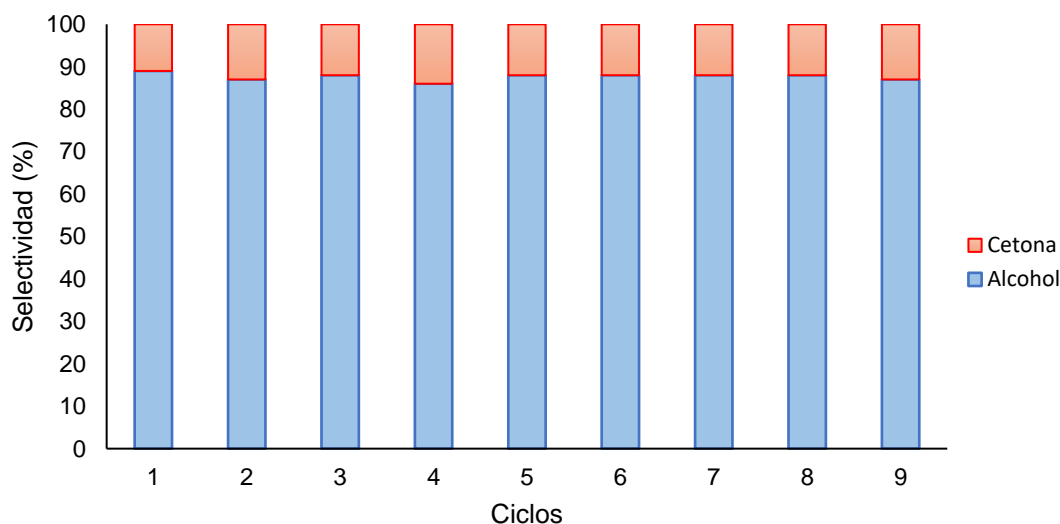
^a Condiciones de reacción: 1,6 mmol de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, 3,5 mol% de Pd, 5 mL disolvente, 65 °C, H₂ (5 bar). ^b Determinado por cromatografía de gases.

Por lo tanto, el mejor resultado para la hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo se obtuvo empleando 3,5 mol% de Pd (Pd/C) en TFE a 65 °C y 5 bar de H₂ durante 6 horas (Esquema 2.16).



Esquema 2.16. Hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con Pd/C.

Una vez estudiada la hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, se estudió la posibilidad de recuperar y reutilizar el catalizador Pd/C (Gráfica 2.1). Como se puede observar, el catalizador Pd/C se pudo reutilizar en al menos 9 ciclos en la hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, obteniéndose una conversión total a las 6 horas de reacción en todos los ciclos. Es importante señalar que la selectividad de la reacción apenas sufrió variación, obteniéndose un 86-89% de 9(10)-hidroxiestearato de metilo y un 11-14% de 9(10)-oxoestearato de metilo. Por lo tanto, el catalizador Pd/C demostró un excelente resultado en el estudio de su reutilización.



Gráfica 2.1. Estudio de la reutilización del catalizador Pd/C en la hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo.

Terminado el estudio de la reutilización del Pd/C en la hidrogenólisis del epóxido del oleato de metilo, se procedió a aplicar la misma metodología a otros epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados, como son los epóxidos del elaidato (*trans*-9,10-epoxiestearato), erucato (*cis*-13,14-epoxidocosanoato), ricinoleato (*cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato) y linoleato (*cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato) de metilo. En primer lugar, se ensayaron los epóxidos del elaidato y del erucato de metilo, que se diferencian del epóxido del oleato de metilo en la configuración del epóxido y en la longitud de la cadena alquílica, respectivamente (Tabla 2.3).

Se observó que la reacción fue más lenta y con peor selectividad hacia el alcohol cuando se llevó a cabo con el epóxido de configuración *trans* (Tabla 2.3, entradas 1 y 2). Este efecto puede deberse a la necesidad de adsorción del epóxido a la superficie del catalizador. Mientras que en el *cis* hay un lado del epóxido sin impedimento estérico, en el *trans* siempre hay una cadena capaz de dificultar la adsorción del epóxido. Esto provoca que la hidrogenólisis sea más lenta, favoreciéndose la reacción competitiva de isomerización del epóxido a cetona. Por otro lado, se observó que al aumentar el tamaño de la cadena alquílica no se producen cambios ni en la velocidad de reacción ni en la selectividad (Tabla 2.3, entradas 1 y 3).

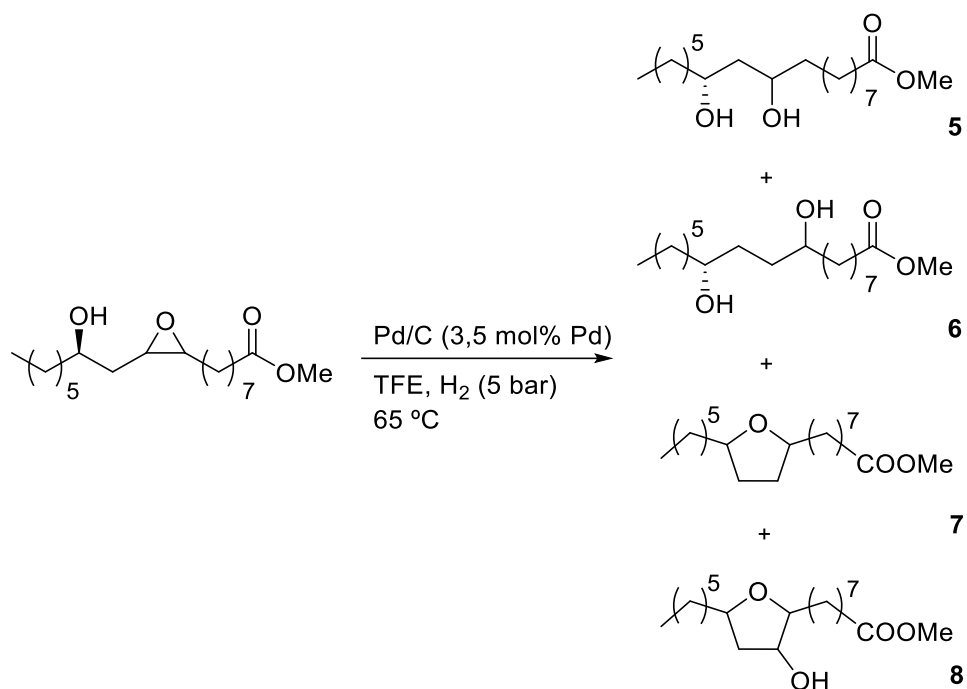
Tabla 2.3. Hidrogenólisis de los epóxidos del oleato, elaidato y erucato de metilo con Pd/C.^a

Entrada	Epóxido	t (h)	Conv. (%) ^b	Selectividad (%) ^b	
				Alcohol	Cetona
1	<i>cis</i> -9,10-epoxiestearato de metilo	3	92	89	11
		6	>99	89	11
2	<i>trans</i> -9,10-epoxiestearato de metilo	6	88	69	19
		24	>99	79	21
3	<i>cis</i> -13,14-epoxidocosanoato de metilo	3	98	86	12
		6	>99	88	12

^a Condiciones de reacción: 1,6 mmol de epóxido, 3,5 mol% de Pd, 5 mL TFE, 65 °C, H₂ (5 bar).

^b Determinado por cromatografía de gases.

A continuación, se estudió la reacción de hidrogenólisis del epóxido del ricinoleato de metilo. Esta reacción dio lugar a la formación de una mezcla compleja de reacción (Esquema 2.17).



Esquema 2.17. Hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo con Pd/C.

Los diferentes productos de la reacción se separaron con éxito por cromatografía en columna de gel de sílice. Los compuestos **7** y **8**, con estructuras de tetrahidrofurano y 3-hidroxitetrahidrofurano respectivamente, se identificaron fácilmente por cromatografía de gases y RMN al compararlos con los productos de la reacción de transposición del epóxido de ricinoleato con SAC-13 (ver capítulo 1). Por otro lado, el 10,12-dihidroxiestearato de metilo (**5**) se distinguió del 9,12-dihidroxiestearato de metilo (**6**) por RMN. En el espectro de ^1H -RMN (Figura 2.2) del compuesto **5**, se puede observar que los protones del metileno en posición 11 (H_a) aparecen como un triplete que se solapa con el multiplete de los protones del metileno en β al grupo carbonilo del éster (1,6 ppm), mientras que en el compuesto **6** los metilenos en posiciones 10 y 11 (H_b) aparecen entre el resto de señales de la cadena alquílica (1,5-1,2 ppm). Por COSY, se puede observar que en el compuesto **5** dicho triplete (1,6 ppm) se encuentra acoplado con los protones de los carbonos unidos al grupo hidroxilo (H_c) (Figura 2.3), mientras que en el compuesto **6** los protones de los carbonos unidos a los grupos hidroxilo (H_d) (3,7-3,6 ppm, solapados con el metilo del éster) se encuentran acoplados con los protones de los metilenos contiguos que aparecen en la zona de señales de la cadena alquílica (Figura 2.4).

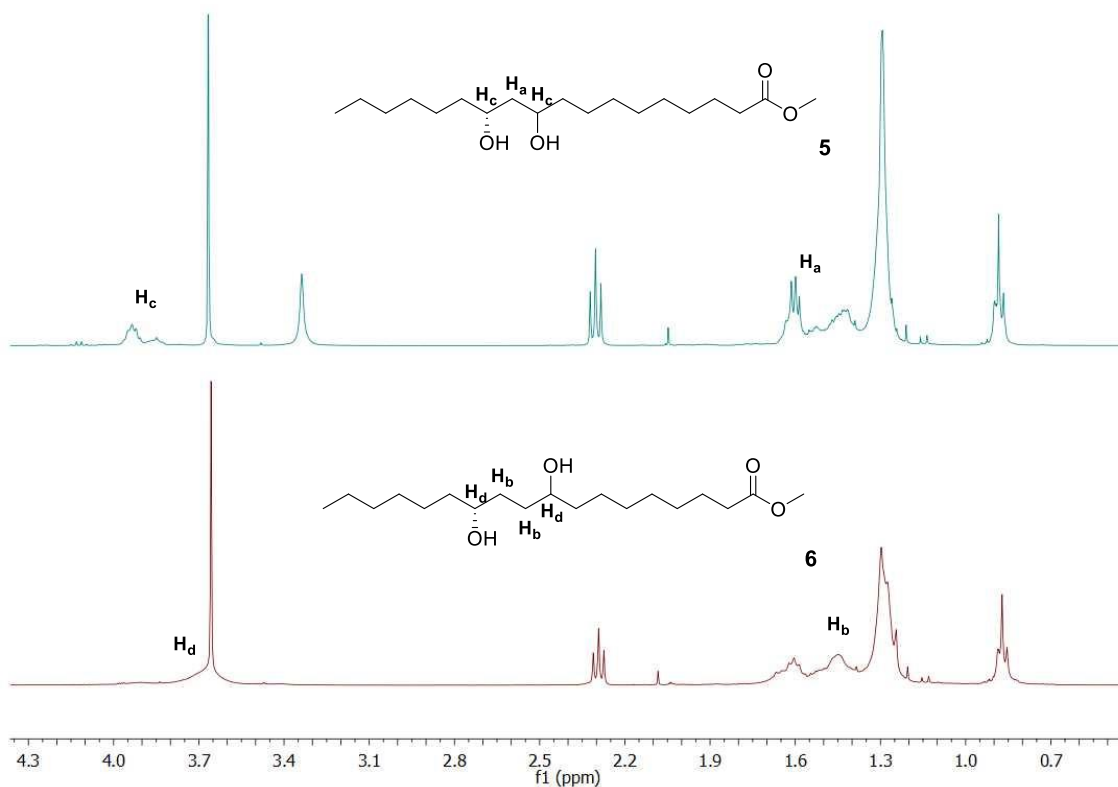


Figura 2.2. Espectros de ¹H-RMN de los compuestos 5 y 6.

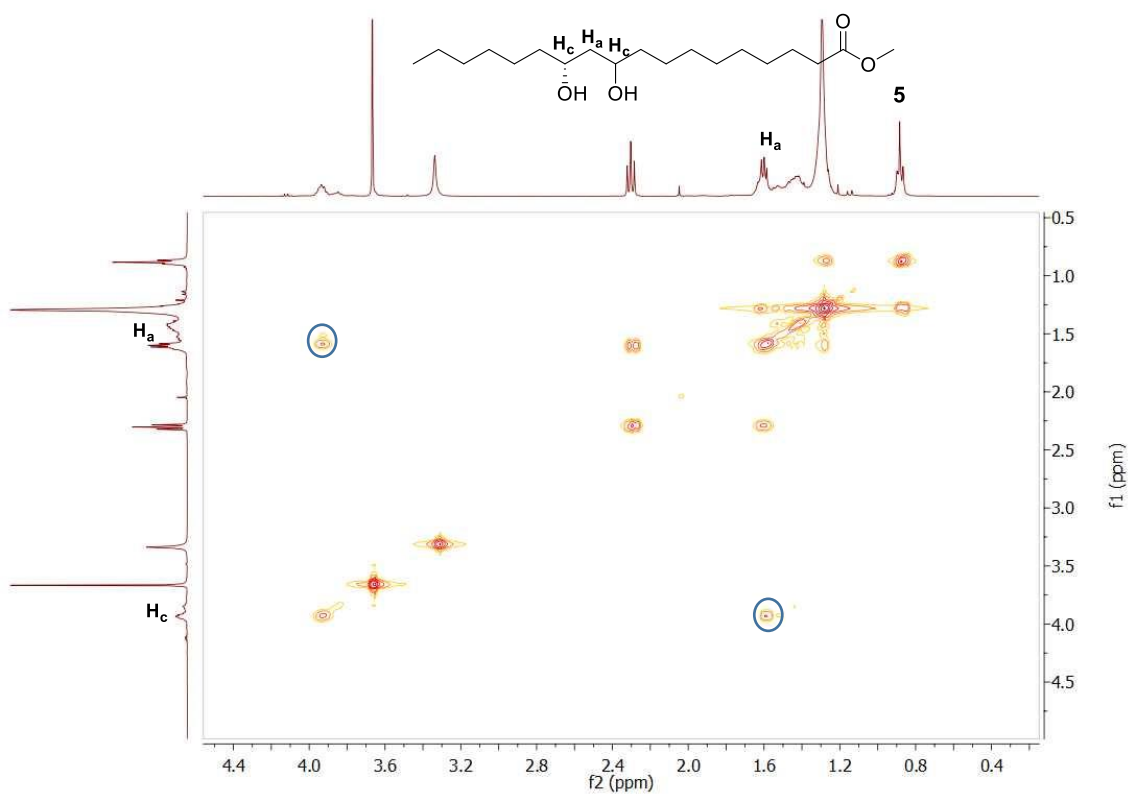


Figura 2.3. Espectro de COSY del compuesto 5.

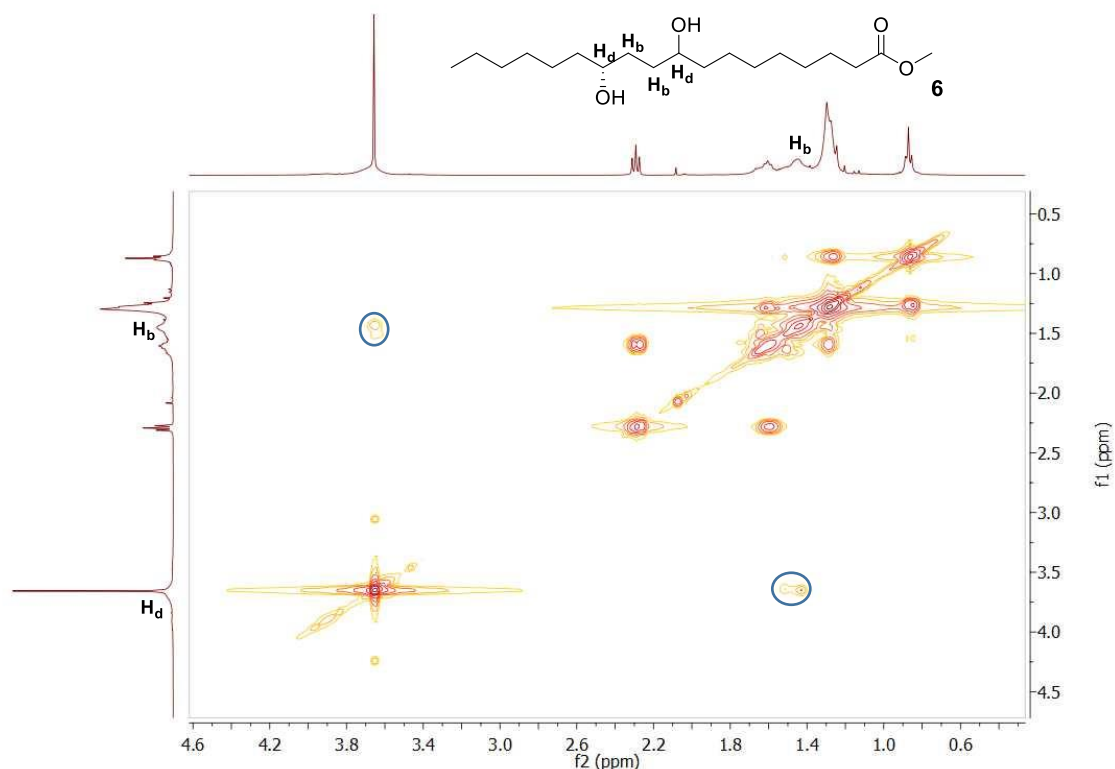


Figura 2.4. Espectro de COSY del compuesto **6**.

Una vez identificados los productos de reacción, se determinaron los rendimientos obtenidos en la hidrogenólisis del epóxido del ricinoleato tras 24 horas de reacción (Tabla 2.4). Cabe destacar que la reacción no sufre ninguna variación a partir de las 24 horas, tiempo en el cual se obtiene la mayor conversión del sustrato. Por esta razón, solo se muestran las selectividades obtenidas a las 24 horas de reacción.

Tabla 2.4. Hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo con Pd/C.^a

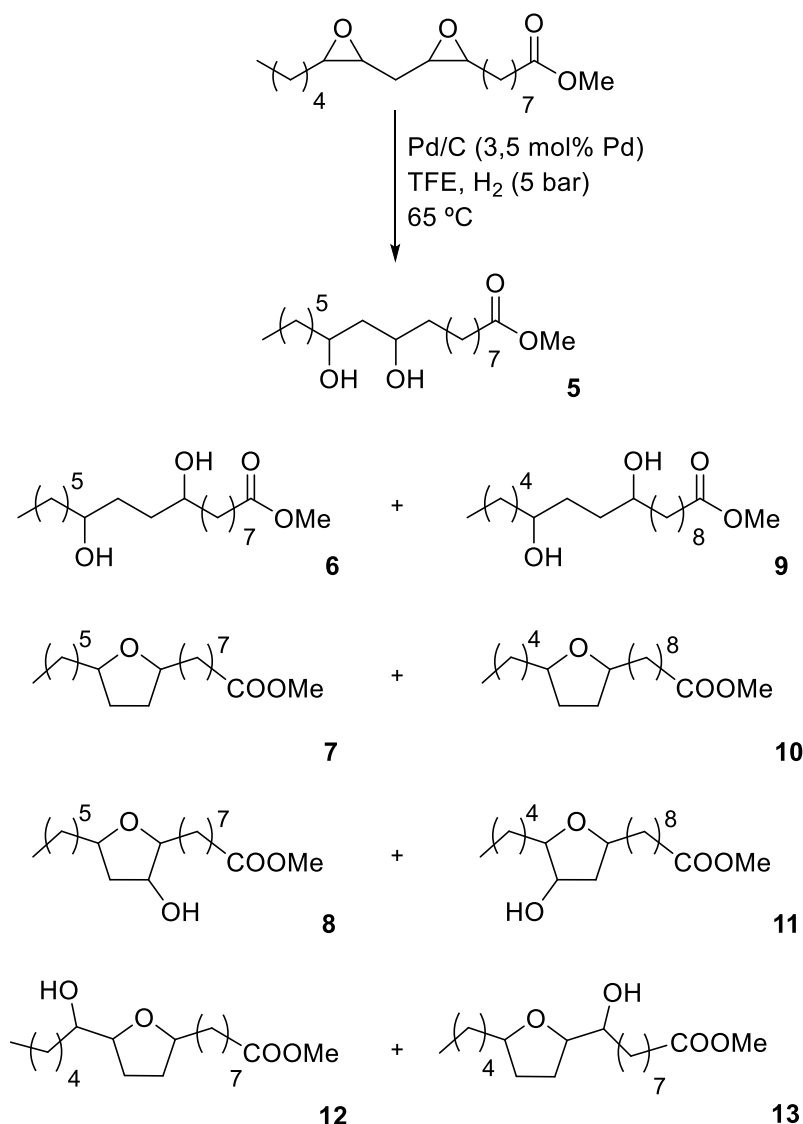
Conv. (%) ^b	Selectividad (%) ^b			
	5	6	7	8
86	47	38	6	9

^a Condiciones de reacción: 1,6 mmol de *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo, 3,5 mol% de Pd, 5 mL TFE, 65 °C, H₂ (5 bar), 24 h. ^b Determinado por cromatografía de gases.

Como se puede observar, los productos mayoritarios son los que se esperaban, los compuestos **5** y **6**, que proceden de la hidrogenólisis del epóxido, con un 85% de selectividad conjunta. Este resultado es muy similar al obtenido en la hidrogenólisis del epóxido del oleato de metilo (89% de selectividad hacia el 9(10)-hidroxiestearato de metilo). El 15% restante se debe a la formación de subproductos de ciclación intramolecular. El compuesto **8** se forma por ataque intramolecular del grupo hidroxilo al

epóxido, como ya ocurría en la reacción de transposición con SAC-13 (ver capítulo 1). La formación del compuesto **7** debe provenir de un proceso secuencial de deshidratación del 3-hidroxitetrahydrofurano a dihydrofurano, y posterior hidrogenación de este. En el caso de la transposición con SAC-13, la deshidratación se favorecía por el empleo de un catalizador ácido fuerte, pero este no es el caso en la reacción de hidrogenólisis. Otra hipótesis sería la hidrogenólisis directa del grupo hidroxilo, aunque parece menos probable en las condiciones de reacción.

Por último, se estudió la hidrogenólisis de los diepóxidos del linoleato de metilo. En este caso se obtiene una mezcla de reacción aún más compleja (Esquema 2.18) que en el caso de la hidrogenólisis del epóxido del ricinoleato. La separación por cromatografía en columna de gel de sílice nos permitió identificar cada uno de los productos obtenidos. Al igual que en la reacción anterior, el compuesto **5** (10,12-dihidroxiestearato) se pudo aislar puro. Por otro lado, en este caso se pueden formar dos regioisómeros del 1,4-diol, 9,12-dihidroxiestearato (**6**) y 10,13-dihidroxiestearato (**9**), que se aislaron como una mezcla. Los tetrahydrofuranos **7** y **10** se obtuvieron como una mezcla, al igual que los hidroxitetrahydrofuranos **8** y **11**, y los tetrahydrofuranos **12** y **13** con un grupo hidroxilo en posición α .



Esquema 2.18. Hidrogenólisis del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo con Pd/C.

La distinción de los dos tipos de hidroxitetrahidrofuranos, con el grupo hidroxilo dentro del ciclo (compuestos **8** y **11**) o en posición α (**12** y **13**), se llevó a cabo por ^1H -RMN (Figuras 2.5 y 2.6).

Por ^1H -RMN se observan una serie de señales complejas entre 4,2 y 3,4 ppm que se deben a los protones de los carbonos unidos al grupo hidroxilo (H_a y H_b) y al grupo éter del tetrahidrofurano. La complejidad de estas señales se debe a la gran cantidad de estereoisómeros que existen en la mezcla de los dos compuestos. Sus estructuras poseen 3 centros estereogénicos, por lo que se pueden formar hasta 8 estereoisómeros (4 pares de enantiómeros) por cada compuesto. Teniendo ya identificado el compuesto **8**, obtenido en la reacción del epóxido del ricinoleato con SAC-13 (ver capítulo 1), la gran diferencia que existe entre ambos tipos de compuestos es el desplazamiento

químico del protón que se encuentra unido al grupo hidroxilo. Mientras que cuando el grupo hidroxilo se sitúa dentro del ciclo de tetrahidrofurano (**8** y **11**) el protón unido a dicho carbono (H_a) posee un desplazamiento químico de 4,2 ppm, cuando se encuentra en el carbono contiguo fuera del ciclo (**12** y **13**) dicho protón (H_b) posee un desplazamiento químico de 3,4 ppm.

También los protones de los metilenos que se sitúan dentro del anillo de tetrahidrofurano (H_c), que se encuentran divididos en dos señales entre 2,0 y 1,5 ppm, nos dan una pista de la estructura. La asignación de los protones H_c se ha llevado a cabo por comparación con los espectros de RMN descritos en la literatura para derivados de hidroxitetrahidrofuranos similares a los obtenidos.²¹⁹ Debido a que la señal que aparece a 1,6 ppm se solapa con otras señales de protones de la cadena alquílica, nos fijaremos en la señal que aparece a 1,9 ppm (H_c), que debe integrar por la mitad de los protones que poseen los metilenos del anillo de tetrahidrofurano. Esto coincide con la determinación estructural establecida anteriormente, ya que H_c integra por 1 en los compuestos **8** y **11** (ya que poseen un solo CH_2 dentro del anillo de tetrahidrofurano) y por 2 en los compuestos **12** y **13** (ya que poseen dos CH_2 dentro del anillo de tetrahidrofurano).

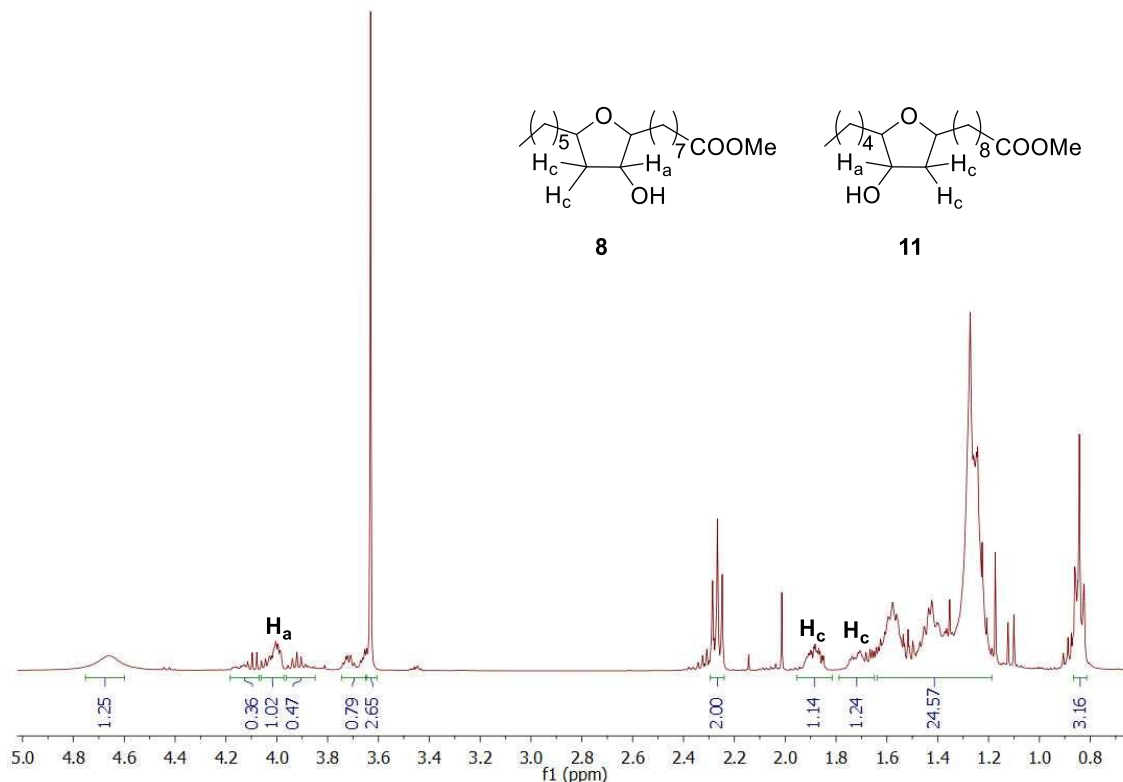


Figura 2.5. Espectro de 1H -RMN de los compuestos **8** y **11**.

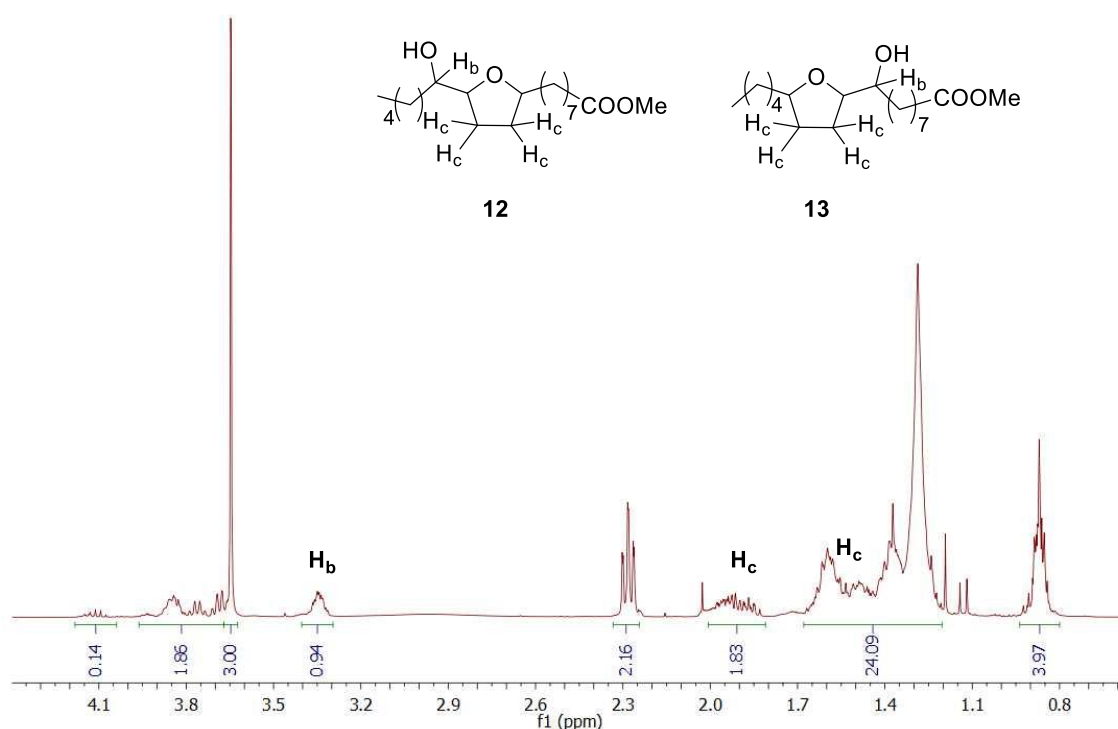


Figura 2.6. Espectro de ¹H-RMN de los compuestos **12** y **13**.

Una vez identificados los productos de la reacción, se determinaron las selectividades obtenidas en la hidrogenólisis de los diepóxidos del linoleato tras 30 horas de reacción (Tabla 2.5). Al contrario que en la hidrogenólisis del epóxido del ricinoleato de metilo, la reacción consigue completarse en ese tiempo.

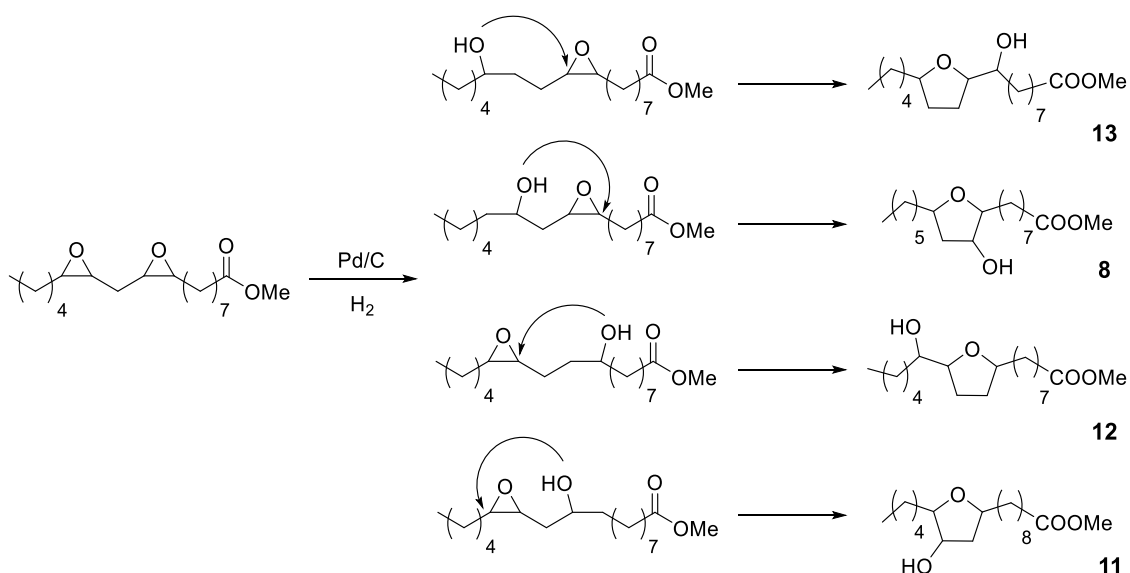
Tabla 2.5. Hidrogenólisis del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo con Pd/C.^a

Conv. (%) ^b	Selectividad (%) ^b				
	5	6 + 9	7 + 10	8 + 11	12 + 13
>99	31	28	8	17	16

^a Condiciones de reacción: 1,6 mmol de *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo, 3,5 mol% de Pd, 5 mL TFE, 65 °C, H₂ (5 bar), 30 h. ^b Determinado por cromatografía de gases.

Los dioles **5**, **6** y **9** son los productos mayoritarios de la reacción con un 59% de selectividad conjunta. El diol 1,5, que también se podría haber formado en la hidrogenólisis de los diepóxidos del linoleato de metilo, no se detectó. El otro 41% de selectividad se debe a productos que proceden de la ciclación intramolecular de los epóxidos con grupos hidroxilos o carbonilos. Los compuestos **8**, **11**, **12** y **13** se forman a partir de la hidrogenólisis de uno de los epóxidos y el posterior ataque nucleofílico del grupo hidroxilo al epóxido que no se ha reducido. Habiendo cuatro posibles posiciones

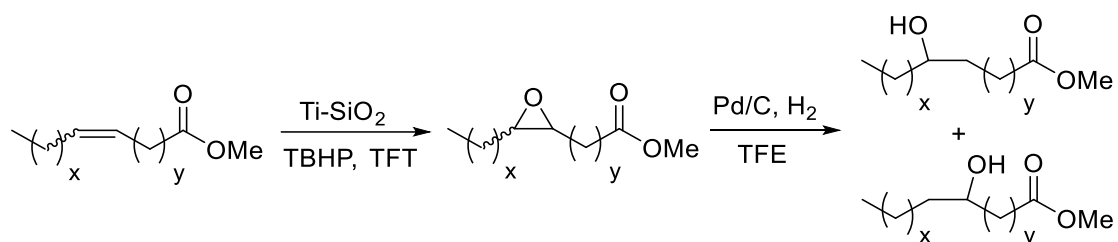
en la hidrogenólisis de los diepóxidos del linoleato, se pueden formar 4 estructuras de tipo hidroxitetrahydrofurano (Esquema 2.19). Por otro lado, los compuestos **7** y **10** proceden de la reducción de los furanos que se forman por ataque nucleofílico de un grupo carbonilo (formado por isomerización de uno de los epóxidos en presencia de Pd/C) a uno de los epóxidos, descrito en la literatura por reacción con ácidos fuertes (ver capítulo 1).^{159,160}



Esquema 2.19. Ciclación intramolecular de los monoepóxidos intermedios en la hidrogenólisis del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo.

2.2.2. Combinación de la reacción de epoxidación de ésteres grasos insaturados con la hidrogenólisis del correspondiente epóxido

Una vez optimizada la reacción de hidrogenólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos, se probó a combinarla en tándem con la reacción de epoxidación de ésteres grasos insaturados, descrita en el anterior capítulo (Esquema 2.20).



Esquema 2.20. Combinación en tándem de la epoxidación de ésteres grasos insaturados con la hidrogenólisis de los correspondientes epóxidos.

2.2.2.1. Determinación de resultados

Al igual que en la optimización de ambas reacciones por separado, la determinación de resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases. La conversión y el rendimiento de la reacción se calculó, de forma aproximada, mediante la relación de las áreas del sustrato y de los productos observados por cromatografía de gases.

2.2.2.2. Resultados y discusión

El oleato de metilo fue el sustrato de referencia seleccionado para llevar a cabo la combinación de la epoxidación con Ti-SiO_2 y TBHP con la hidrogenólisis del correspondiente epóxido con Pd/C. En primer lugar, se probó a llevar a cabo la hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con TFE (Tabla 2.6), el disolvente empleado en la epoxidación, para ver si es compatible con la etapa de hidrogenólisis del epóxido. Al llevar a cabo la reacción, se observó por cromatografía de gases la formación de un subproducto hasta ahora desconocido (Figura 2.7). Al aislar el subproducto de la reacción por columna y analizarlo por RMN, se llegó a la conclusión de que se trataba de la clorhidrina derivada del epóxido del oleato de metilo (9-cloro-10-hidroxiestearato de metilo y 10-cloro-9-hidroxiestearato de metilo). También ayudó a su

identificación la comparación de sus espectros de RMN con los espectros de cloroalcoxi-derivados del oleato de metilo descritos en la literatura.²²⁰

Tabla 2.6. Hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con Pd/C en TFT.^a

Conv. (%) ^b	Alcohol (%) ^b	Cetona (%) ^b	Clorhidrina (%) ^b
>99	48	23	29

^a Condiciones de reacción: 0,8 mmol de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, 3,5 mol% de Pd, 3 mL TFT, 65 °C, 24h, H₂ (presión atmosférica). ^b Determinado por cromatografía de gases.

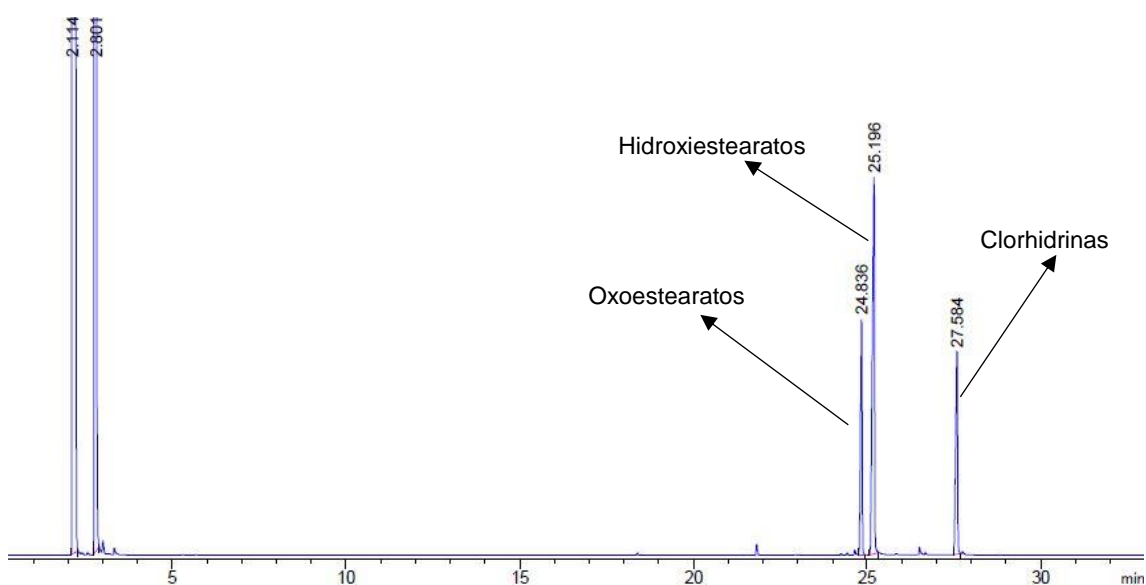


Figura 2.7. Cromatograma de gases de la hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con Pd/C en TFT.

Por ¹H-RMN (Figura 2.8), se puede observar que el protón del carbono unido al grupo hidroxilo (H_a) aparece como un multiplete a 3,55 ppm mientras que el protón del carbono unido al cloro (H_b) aparece como un td a 3,86 ppm ($J=6,8$ Hz con los protones del metileno contiguo y $J=3,7$ Hz con el CH unido al grupo hidroxilo). Además, se observa una señal sobre 2,0 ppm que integra por un protón y que debe ser el del grupo hidroxilo (H_c). Por HSQC (Figura 2.9), se observa que el carbono que se encuentra unido al cloro tiene un desplazamiento químico mayor que el que está unido al grupo hidroxilo, y que efectivamente H_c debe ser el protón del grupo hidroxilo al no estar correlacionado con ningún carbono. No puede producirse una adición de HF procedente del TFT, ya que entonces el desplazamiento químico del carbono unido al flúor sería mucho mayor (sobre 100 ppm), y se observarían acoplamiento C-F y H-F que no se detectan en los espectros, descartando por tanto la presencia de enlaces C-F.

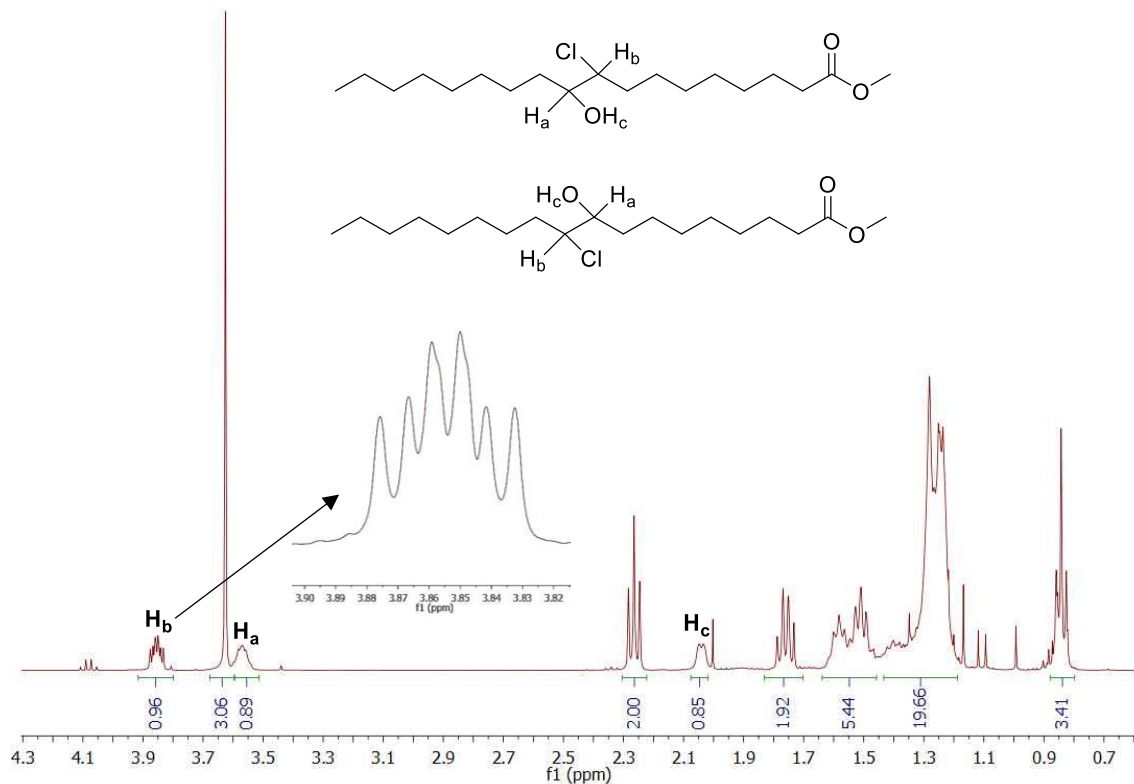


Figura 2.8. Espectro de $^1\text{H-NMR}$ del 9-cloro-10-hidroxiestearato de metilo y 10-cloro-9-hidroxiestearato de metilo.

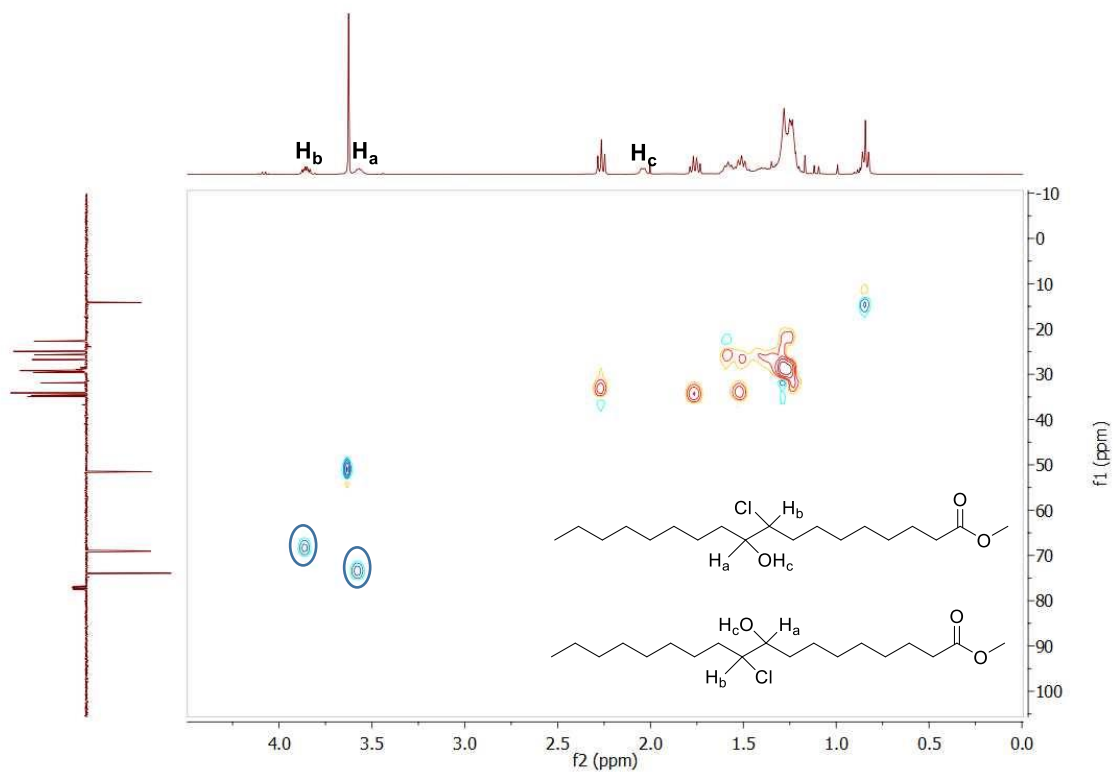


Figura 2.9. Espectro de HSQC del 9-cloro-10-hidroxiestearato de metilo y 10-cloro-9-hidroxiestearato de metilo.

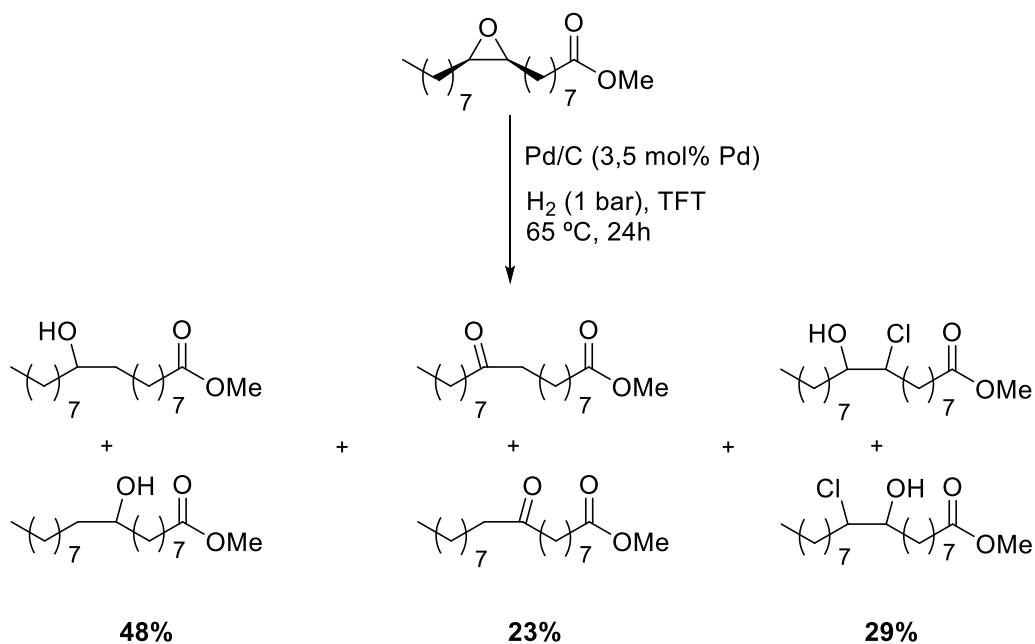
La formación de la clorhidrina debe proceder de la adición de HCl al epóxido. Para que se forme HCl debe haber una fuente de cloro en el medio de reacción, pero el disolvente que se utiliza es un disolvente fluorado (TFT). Consultando la bibliografía, se encontró que el trifluorotolueno se prepara industrialmente por reacción del triclorotolueno con HF.²²¹ Comercialmente el TFT se vende al 99% de pureza por lo que ese 1% debe ser triclorotolueno, diclorofluorotolueno y clorodifluorotolueno. El 1% de 5 mL de disolvente corresponden a 0,21 mmol de derivados clorados, que darían lugar al menos a 0,21 mmol de clorhidrina. Esto supone un rendimiento del 27% (se utilizan 0,8 mmol de epóxido), que concuerda con el 29% observado experimentalmente. Por lo tanto, las impurezas de clorotoluenos presentes en el TFT provocan la formación de clorhidrina. La formación de HCl también explicaría el aumento en la isomerización del epóxido a cetona.

Para confirmar el origen de la clorhidrina e intentar evitar su formación, se llevaron a cabo una serie de pruebas (Tabla 2.7). En ausencia de catalizador y en las mismas condiciones no tiene lugar ninguna reacción (Tabla 2.7, entrada 1), lo que indica que el catalizador Pd/C es necesario para la producción de HCl. La adición de una base no nucleofílica (*N,N*-diisopropiletilamina) (Tabla 2.7, entrada 2) para neutralizar el HCl que se forme, produce el envenenamiento del catalizador de Pd/C, impidiendo la hidrogenólisis del epóxido. Por último, se llevó a cabo la reacción en clorobenceno como disolvente, observándose que la clorhidrina se forma muy mayoritariamente (96 %) (Tabla 2.7, entrada 3) y no se genera el hidroxistearato, por lo que la hidrodeshloración del clorobenceno y la adición de HCl es mucho más rápida que la hidrogenólisis del epóxido, lo que explica la formación de clorhidrina incluso en presencia de muy pequeñas cantidades de derivados clorados. Por lo tanto, se descartó la hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo en TFT como disolvente (Esquema 2.21).

Tabla 2.7. Determinación del origen de la clorhidrina en la reacción de hidrogenólisis.^a

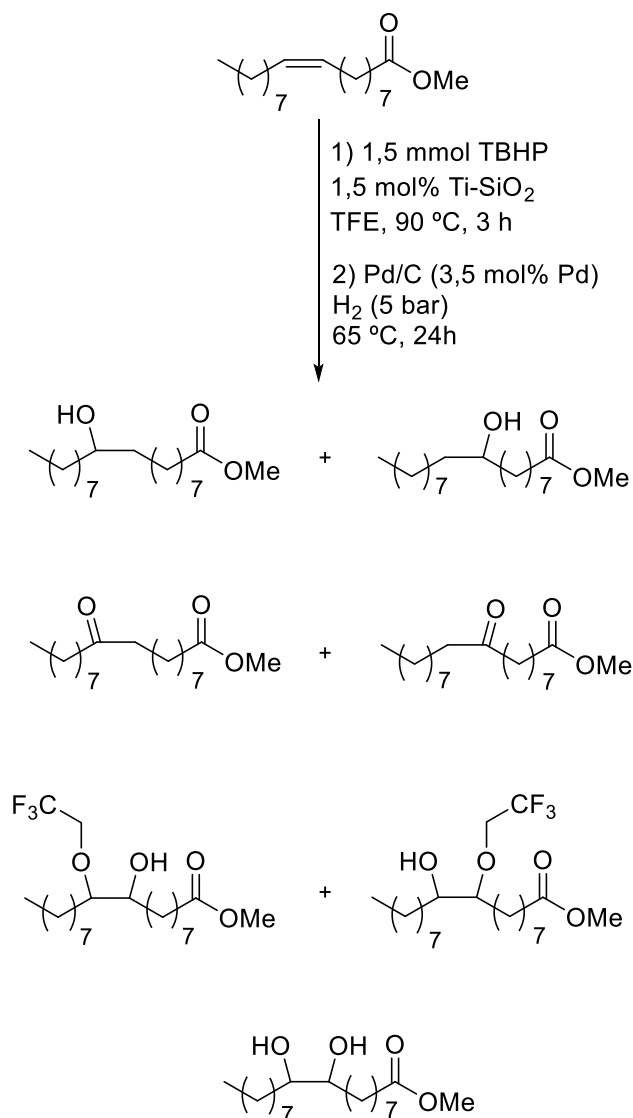
Entrada	Conv. (%) ^b	Alcohol (%) ^b	Cetona (%) ^b	Clorhidrina (%) ^b
1 ^c	0	0	0	0
2 ^d	18	0	5	13
3 ^e	>99	0	4	96

^a Condiciones de reacción: 0,8 mmol de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, 3,5 mol% de Pd, 3 mL TFT, 65 °C, 24h, H₂ (presión atmosférica). ^b Determinado por cromatografía de gases. ^c La reacción se llevó a cabo en ausencia de Pd/C. ^d Se añadió un 5,0 mol% de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). ^e La reacción se llevó a cabo empleando clorobenceno como disolvente.



Esquema 2.21. Hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con Pd/C en TFT.

Se procedió entonces a plantear la estrategia contraria, llevar a cabo la epoxidación en un disolvente adecuado para la hidrogenólisis, como el TFE. Al llevar a cabo el experimento, se obtuvo una conversión total del oleato de metilo a epóxido a las 3 horas de reacción a 90 °C empleando 1,5 equivalentes de TBHP y 1,5 mol% de Ti-SiO₂ en TFE como disolvente. Dado este buen resultado, se pasó a intentar la combinación de epoxidación e hidrogenólisis del epóxido en tándem utilizando TFE como disolvente (Esquema 2.22).



Esquema 2.22. Combinación en tándem de epoxidación del oleato de metilo e hidrogenólisis del epóxido.

El análisis del crudo de reacción por ¹H-RMN, permitió identificar los productos de la reacción (Figura 2.10). Casi todos los productos que se obtuvieron en esta reacción se habían identificado en reacciones previas: el protón unido al grupo hidroxilo del 9(10)-hidroxiestearato de metilo aparece como un multiplete sobre 3,55 ppm; los protones unidos a los dos grupos hidroxilo del 9,10-dihidroxiestearato de metilo (preparado y caracterizado en el capítulo 3) aparecen también como un multiplete sobre 3,4 ppm; y los protones de los metilenos en alfa al grupo carbonilo en el 9(10)-oxoestearato de metilo aparecen como un triplete sobre 2,35 ppm. El multiplete que aparece sobre 3,9 ppm puede corresponder a los protones del grupo 2,2,2-trifluoroetoxi. Su complejidad debe proceder del carácter diastereotópico y del acoplamiento con los 3 átomos de F del carbono contiguo. El multiplete que aparece sobre 3,50 ppm debe corresponder al

protón del carbono unido al grupo hidroxilo de la molécula con el grupo 2,2,2-trifluoroetoxi. Por otro lado, el cuadruplete que aparece sobre 3,25 ppm debe corresponder al protón del carbono que se encuentra unido al grupo 2,2,2-trifluoroetoxi. Esto se confirma por HSQC, donde se ve como la señal a 3,9 ppm (H_a) se encuentra relacionada con un carbono secundario y la señal a 3,2 ppm (H_b) se encuentra relacionada con un carbono terciario (Figura 2.11).

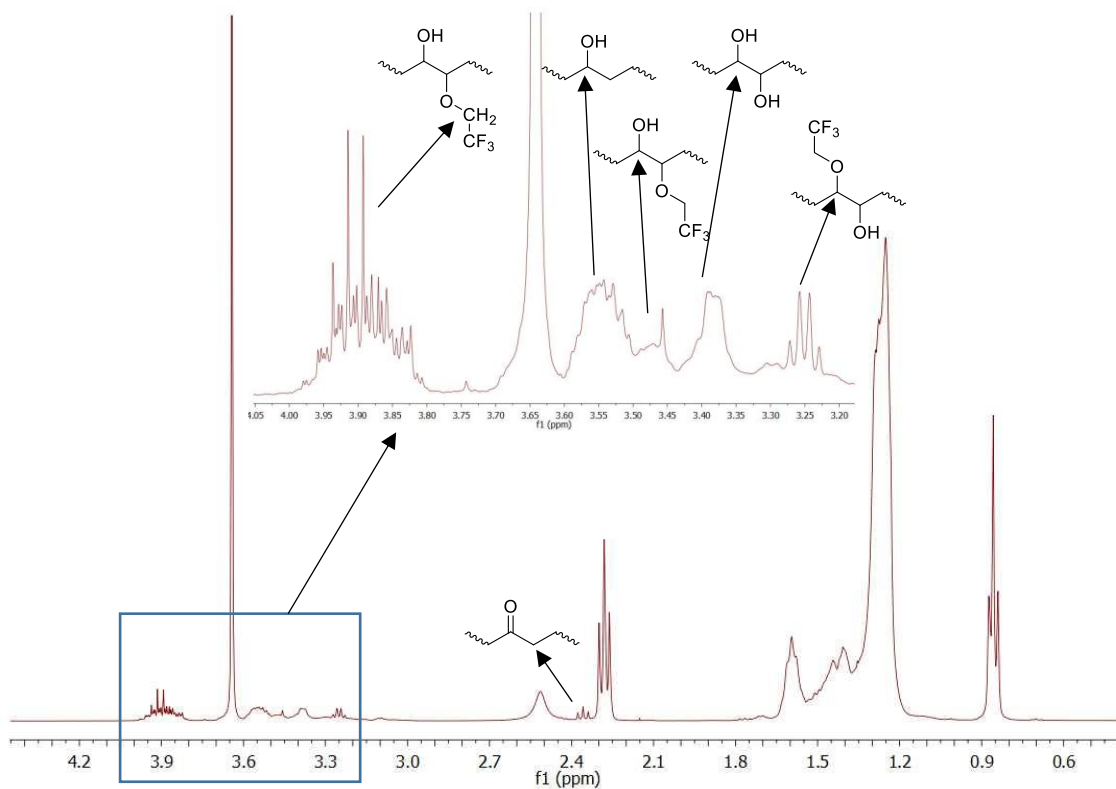


Figura 2.10. Espectro de ^1H -RMN del crudo de la combinación de epoxidación del oleato de metilo con la hidrogenólisis del epóxido.

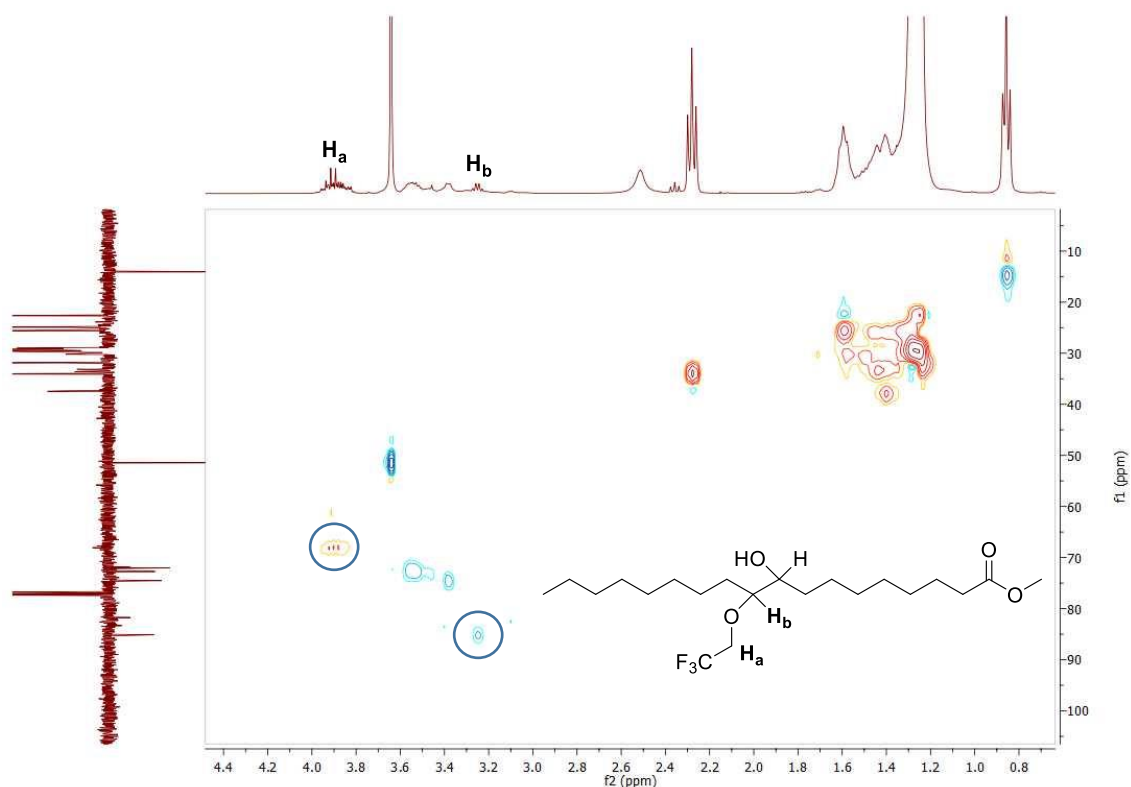


Figura 2.11. Espectro de HSQC del crudo de la combinación de la epoxidación del oleato de metilo con la hidrogenólisis del epóxido.

Por cromatografía de gases (Figura 2.12), se observa que se obtiene un 80% de conversión a las 24 horas con un 50% de rendimiento de 9(10)-hidroxiestearato de metilo. Los demás productos de la reacción son: 9(10)-oxoestearato de metilo (12%) producido por isomerización del epóxido; 9(10)-hidroxi-10(9)-(2,2,2-trifluoroetoxi)estearato de metilo (11%) obtenido por adición de TFE al epóxido; y 9,10-dihidroxiestearato de metilo (7%) por hidrólisis del epóxido.

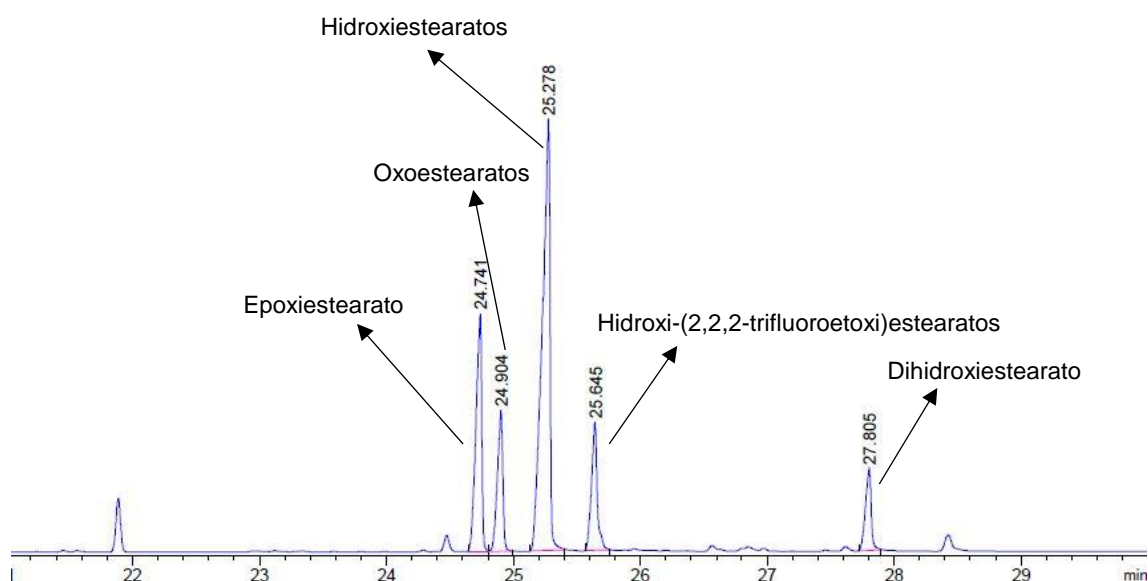
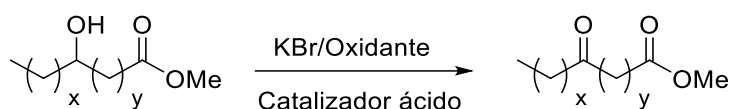


Figura 2.12. Cromatograma de gases de la combinación en tándem de la epoxidación del oleato de metilo y la hidrogenólisis del epóxido.

Las reacciones de adición de TFE o agua al epóxido en la etapa de hidrogenólisis deben ser catalizadas por un ácido, siendo una posibilidad que algo de trifluoroetano se oxide a trifluoroacético en la etapa de epoxidación. Para comprobar esto, se llevó a cabo la hidrogenólisis del epóxido del oleato de metilo en presencia de una pequeña cantidad de trifluoroacético (0,25 equivalentes) a 5 bar de presión de H_2 . Por cromatografía de gases, se observó una conversión total del epóxido y la presencia de hidroxiestearato (42%), oxoestearato (9%), hidroxi-trifluoroetoxiestearato (36%) y dihidroxiestearato (13%). Por lo tanto, estos resultados confirmaron la teoría de que en la reacción de epoxidación del oleato de metilo con TFE como disolvente se forma ácido trifluoroacético, por oxidación del trifluoroetanol, que cataliza la apertura del epóxido con TFE y con agua en la etapa de hidrogenólisis, compitiendo con la hidrogenólisis del epóxido. El agua proviene del propio catalizador de Pd/C, que se vende comercialmente con un contenido del 50% de agua para prevenir que se inflame de forma espontánea. Como se ha visto, la presencia de agua no es perjudicial para la reacción, cuando esta se lleva a cabo en ausencia de un ácido fuerte.

2.2.3. Oxidación catalítica de alcoholes secundarios derivados de ésteres grasos

La obtención de cetoésteres a partir de la oxidación de alcoholes secundarios derivados de ésteres grasos es un tema muy poco explorado. Como se comentó en los antecedentes de este capítulo, los métodos de oxidación descritos para estos sustratos emplean reactivos en exceso y perjudiciales para el medio ambiente como el CrO_3 ^{146,147} o como el método de Swern.²¹⁶ Por el contrario, resulta de gran interés el método catalítico que emplea $\text{KBr/Oxone}^\circledast$ o $\text{KBr/H}_2\text{O}_2/\text{ácido}$ de Brönsted para la oxidación de alcoholes secundarios.²¹⁵ El segundo método parece tener un gran potencial para el desarrollo de un método catalítico heterogéneo sustituyendo el ácido de Brönsted por un catalizador ácido sólido. La optimización de este método catalítico heterogéneo se empleará para la oxidación de hidroxísteres derivados de ésteres grasos (Esquema 2.23).



Esquema 2.23. Oxidación catalítica de alcoholes secundarios derivados de ésteres grasos.

2.2.3.1. Determinación de resultados

La determinación de resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases. La conversión y el rendimiento de la reacción se calculó, de forma aproximada, mediante la relación de las áreas del sustrato y de los productos observados por cromatografía de gases.

$$\text{Conversión (\%)} = 100 - 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{sustrato}}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

$$\text{Rendimiento } X \text{ (\%)} = 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{producto } X}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

2.2.3.2. Resultados y discusión

El sustrato que se eligió de referencia para la puesta a punto de la oxidación catalítica de alcoholes secundarios derivados de ésteres grasos fue el 9(10)-hidroxistearato de metilo. La oxidación se probó con las condiciones descritas en la literatura para la oxidación de alcoholes secundarios empleando dos sistemas

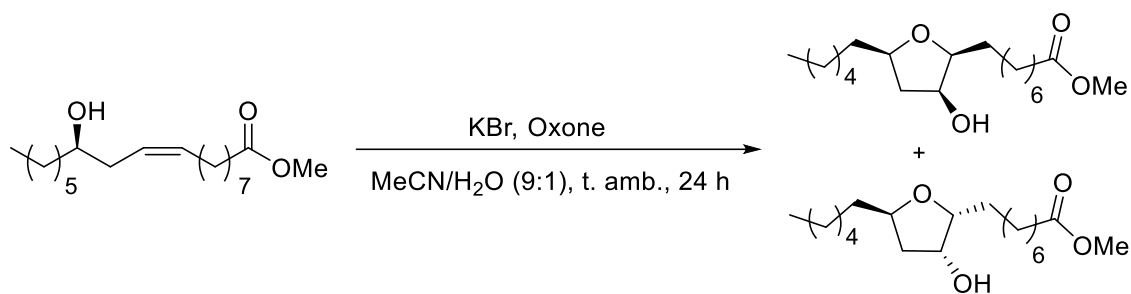
catalíticos homogéneos: KBr/Oxone® y KBr/H₂O₂/ácido de Brønsted (Tabla 2.8).²¹⁵ Con KBr/Oxone® se obtuvo una conversión total a las 24 horas de reacción con una selectividad total hacia el 9(10)-oxoestearato de metilo (Tabla 2.8 entrada 1). Con KBr/H₂O₂/ácido *p*-toluenosulfónico y KBr/H₂O₂/ácido tríflico se obtuvieron resultados muy similares en cuanto a conversión y rendimiento (Tabla 2.8 entradas 2 y 3). Por lo tanto, ambos métodos resultaron ser sistemas eficientes para la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo a 9(10)-oxoestearato de metilo.

Tabla 2.8. Oxidación catalítica del 9(10)-hidroxiestearato de metilo.^a

Entrada	Sistema catalítico	Disolvente	Conv. (%) ^b
1	KBr/Oxone® ^c	MeCN/H ₂ O (9:1)	>99
2	KBr/H ₂ O ₂ / <i>p</i> TosOH ^d	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (9:1)	98
3	KBr/H ₂ O ₂ /HOTf ^e	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (9:1)	97

^a Condiciones de reacción: 0,5 mmol de 9(10)-hidroxiestearato de metilo, t. amb., 24 h. ^b Determinado por cromatografía de gases. ^c 0,05 mmol KBr (10 mol%), 1,0 mmol Oxone®, 10 mL disolvente. ^d 0,1 mmol KBr (20 mol%), 0,75 mmol H₂O₂ 60%, 0,1 mmol ácido *p*-toluenosulfónico (20 mol%), 1 mL disolvente. ^e 0,1 mmol KBr (20 mol%), 0,75 mmol H₂O₂ 60%, 0,05 mmol ácido tríflico (10 mol%), 1 mL disolvente.

Una vez se comprobó que ambos sistemas fueron eficaces para la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo a 9(10)-oxoestearato de metilo, se probó a llevar a cabo la oxidación del grupo hidroxilo del ricinoleato de metilo empleando el método KBr/Oxone® (Esquema 2.24). Mediante este método se obtuvo una conversión total a las 24 horas de reacción, pero no se formó el producto de la oxidación del grupo hidroxilo. El producto que se originó fueron los dos posibles diastereoisómeros del compuesto con una estructura del tipo 3-hidroxitetrahidrofurano. Este tipo de compuesto ya se obtuvo con anterioridad como producto mayoritario en la transposición del epóxido derivado del ricinoleato de metilo con SAC-13 (ver capítulo 1). La formación de este producto se justificó por el ataque intramolecular del grupo hidroxilo del carbono 12 al carbono del epóxido en posición 9, ayudado por la protonación del epóxido debido al medio ácido que proporciona el SAC-13. En este caso, se produciría de forma análoga. Primero, debe de producirse la oxidación del doble enlace, como se explicará en el capítulo 3 en la oxidación del oleato de metilo con el mismo método. A continuación, se produciría la ciclación intramolecular del compuesto intermedio de oxidación de forma análoga a como se ha justificado en la transposición del epóxido derivado del ricinoleato de metilo (ver capítulo 1).



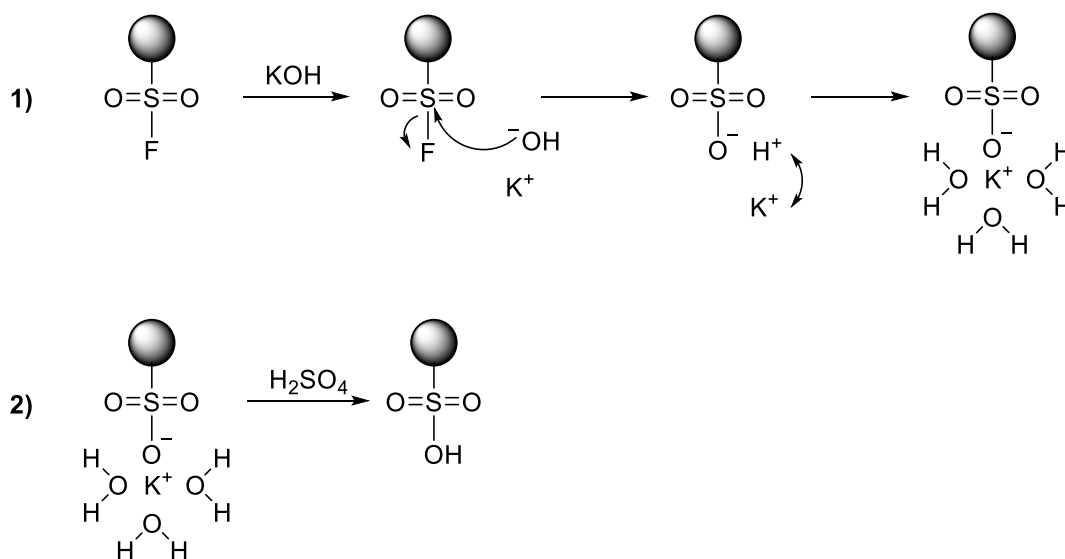
Esquema 2.24. Reacción de oxidación del ricinoleato de metilo con KBr/Oxone®.

Para comprobar esta hipótesis, se repitió la reacción partiendo del epóxido del ricinoleato de metilo. El resultado que se obtuvo fue el mismo, se formaron como únicos productos los dos posibles diastereoisómeros del compuesto con una estructura del tipo 3-hidroxitetrahidrofurano. Este resultado apoya la hipótesis formulada para justificar la formación de este tipo de tetrahidrofuranos en la oxidación del ricinoleato de metilo con KBr y Oxone®.

Con el objetivo de recuperar el catalizador ácido y mejorar la sostenibilidad del método, se ha probado a llevar a cabo la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo con KBr y H₂O₂ en combinación con varias resinas arenosulfónicas y perfluoroalcanosulfónicas en sustitución de los ácidos *p*-toluenosulfónico y triflico, respectivamente. En primer lugar, se probaron las resinas perfluoroalcanosulfónicas Aquivion P98, Aquivion PW79S y Nafion NR50. Las resinas Nafion y Aquivion poseen una composición química idéntica, la única diferencia reside en la longitud de las cadenas laterales perfluoroalcanosulfónicas, que son de mayor longitud en la resina Nafion. Por otra parte, las resinas Aquivion PW79S y P98 poseen una estructura y composición similares, pero poseen diferente morfología. Mientras que la primera se comercializa en forma de polvo, la segunda lo hace en forma de pellets (bolitas). Además, la resina Aquivion P98 se comercializa con grupos fluorosulfonilos (-SO₂F), ya que de esta forma puede ser extrusionada en diferentes formas. Por lo tanto, para poder emplear esta resina en la reacción de oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo es necesario hidrolizar previamente los grupos fluorosulfonilos.

La hidrólisis de los grupos -SO₂F de la resina Aquivion P98 se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en la literatura para la resina Nafion, de similar naturaleza.²²² Este procedimiento consiste en dos etapas: primero, la hidrólisis básica de los grupos -SO₂F; y segundo, la neutralización de los grupos sulfonato (Esquema 2.25). La primera etapa (hidrólisis básica) debe llevarse a cabo con un hidróxido alcalino, siendo el KOH la base más utilizada en la industria, en disolución acuosa y a elevada

temperatura. En el medio básico en el que se lleva a cabo la reacción, el grupo sulfónico se neutraliza para formar sulfonato potásico. En la segunda etapa, el tratamiento del sólido en forma de sal potásica con ácido sulfúrico a elevada temperatura da lugar a la formación del grupo ácido sulfónico final.



Esquema 2.25. Mecanismo de hidrólisis básica del precursor del Nafion a la forma potásica (1) y posterior neutralización para la síntesis de Nafion (2).

Debido a que en la literatura sólo se describe el procedimiento general de hidrólisis del Nafion, pero no las condiciones empleadas, se probaron dos métodos con diferentes condiciones para la hidrólisis de la resina Aquivion P98-SO₂F (1,02 mmol SO₂F/g). En primer lugar, la hidrólisis básica se llevó a cabo calentando a reflujo Aquivion P98 en una disolución acuosa de KOH 0,8 M (5,2 equivalentes) durante 24 horas. Tras filtrar el sólido y lavarlo con agua destilada para eliminar los restos de base, se calentó a 75 °C en una disolución acuosa de H₂SO₄ 1,0 M (6,5 equivalentes) durante toda la noche. Finalizada esta etapa, se filtró de nuevo el sólido, se lavó con agua destilada para eliminar el exceso de ácido y se secó en un desecador a 120 °C y a vacío. Tras la valoración de la resina ácida resultante se obtuvo que contenía 0,236 mmol H⁺/g. Por lo tanto, solamente el 25% de los grupos SO₂F se habían hidrolizado.

Para mejorar este resultado, se forzaron las condiciones para la hidrólisis de Aquivion P98-SO₂F. En primer lugar, en la etapa de hidrólisis básica se empleó una disolución acuosa de KOH 2,0 M (11,8 equivalentes) y se añadió DMSO como codisolvente, para favorecer el hinchamiento de la resina y con ello la accesibilidad de los sitios fluorosulfonilos.²²² La mezcla se dejó calentando a reflujo durante 3 días. La etapa de neutralización se llevó a cabo con H₂SO₄ 2,0 M (11,8 equivalentes) calentando

a reflujo durante 24 horas. Después de filtrar, lavar y secar el sólido a 120 °C y a vacío, el resultado obtenido mediante la valoración ácido-base de la resina resultante fue de 0,98 mmol H⁺/g. Es decir, se han hidrolizado el 96% de los grupos SO₂F de la resina Aquivion P98. Por lo tanto, el cambio a unas condiciones más severas y la adición de DMSO en la etapa de hidrólisis básica fue fundamental para la conversión casi cuantitativa de los grupos SO₂F de la resina Aquivion P98.

Los resultados de la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo con las diferentes resinas sulfónicas se muestran en la Tabla 2.9.

Tabla 2.9. Oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo con KBr/H₂O₂/resina sulfónica.^a

Entrada	Catalizador	mol%	t (h)	Conv. (%) ^b
1	Aquivion PW79S	20	24	66
			48	81
2	Nafion NR50	20	24	56
			48	72
3	Aquivion P98	20	6	54
			24	90
4	Amberlita 15	20	6	52
			24	>99
5	Dowex 50Wx8	20	6	75
			24	>99
6	Dowex 50Wx2	20	24	96
7	Dowex 50Wx2	10	24	49
			48	53

^a Condiciones de reacción: 0,5 mmol de 9(10)-hidroxiestearato de metilo, 0,1 mmol KBr (20 mol%), 0,75 mmol H₂O₂ 60%, 1 mL de CH₂Cl₂/H₂O (9:1), t. amb. ^b Determinado por cromatografía de gases.

Mientras que con las resinas Aquivion PW79S y Nafion NR50 la reacción no alcanzó la conversión total tras 48 horas de reacción (Tabla 2.9, entradas 1 y 2), con la resina Aquivion P98 se obtuvo una conversión del 90% tras 24 horas de reacción (Tabla 2.9, entrada 3). Por lo tanto, de las resinas perfluoroalcanosulfónicas que se han probado, para ser que la resina Aquivion P98 presenta la mejor combinación de características estructurales y morfológicas para llevar a cabo la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo. Aunque los motivos no están claros, parece que la

accesibilidad a los sitios sulfónicos y la compatibilidad con el disolvente deberían ser claves a este respecto.

Por otro lado, se probaron varias resinas arenosulfónicas, como Amberlita 15, Dowex 50Wx8 y Dowex 50Wx2, ordenadas de mayor a menor grado de entrecruzamiento (Tabla 2.9, entradas 4-6). Con las tres resinas se obtuvieron excelentes conversiones a las 24 horas de reacción, mayores del 99% con Amberlita 15 y Dowex 50Wx8 y del 96% con Dowex 50Wx2. Por otra parte, se puede observar que con Dowex 50Wx8 (8% de entrecruzamiento) la reacción va más rápida que con Amberlita 15 (20% de entrecruzamiento), su análogo macroreticular. Este mayor grado de entrecruzamiento provoca una peor accesibilidad de los grupos sulfónicos más internos, razón por la cual la Amberlita 15 presenta una menor actividad que la Dowex 50Wx8. Este efecto ha sido observado previamente en nuestro grupo de investigación.^{155,156,223} Por último, se probó a disminuir la cantidad de catalizador en una de ellas (Tabla 2.9, entrada 7). Se observó que apenas se superaba el 50% de conversión tras 48 horas de reacción, lo que nos indica que la cantidad de catalizador es crucial para alcanzar conversiones elevadas.

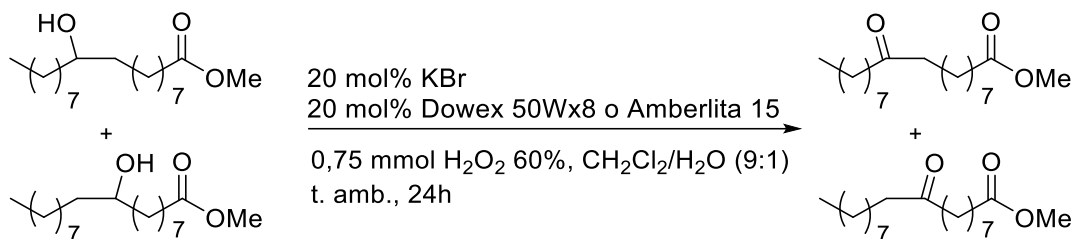
Con el objetivo de eliminar la presencia de agua en la reacción y mejorar la solubilidad del 9(10)-hidroxiestearato de metilo en el medio, se decidió emplear otra fuente de bromuro como el bromuro de tetra-*n*-butilamonio (TBAB) en lugar del bromuro potásico (Tabla 2.10). La mejor solubilidad del TBAB en CH₂Cl₂ que en CH₂Cl₂/H₂O debe ser la razón de que se obtenga un mejor resultado en ausencia de agua. Sin embargo, los resultados son mucho peores que cuando se empleó KBr como fuente de bromuro. En esta reacción el bromuro tiene que reaccionar con el agua oxigenada con asistencia del catalizador ácido para formar el ácido hipobromoso,²¹⁵ responsable de la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo (Esquema 2.13). Al tratarse de un sistema líquido bifásico con un catalizador sólido, la mayor solubilidad del TBAB en diclorometano y la del peróxido de hidrógeno en agua hacen difícil que puedan reaccionar en presencia de los sitios sulfónicos de la resina. Por esta razón, se obtiene un mejor resultado con KBr en un sistema orgánico-acuoso en una sola fase líquida.

Tabla 2.10. Oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo con TBAB/H₂O₂/Dowex 50Wx8.^a

Entrada	Disolvente	t (h)	Conv. (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	24	26
		48	44
2	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (9:1)	24	8
		48	16

^a Condiciones de reacción: 0,5 mmol de 9(10)-hidroxiestearato de metilo, 20 mol% TBAB, 0,75 mmol H₂O₂ 60%, 1 mL de disolvente, 20 mol% Dowex 50Wx8, t. amb. ^b Calculado por cromatografía de gases.

Por lo tanto, tras los resultados obtenidos, se puede llegar a la conclusión de que las mejores condiciones para la oxidación catalítica del 9(10)-hidroxiestearato de metilo es con KBr, H₂O₂ y Dowex 50wx8 o Amberlita 15 en CH₂Cl₂/H₂O (9:1) a temperatura ambiente. (Esquema 2.26).



Esquema 2.26. Oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo con KBr/H₂O₂/resina arenosulfónica.

Una vez optimizada la oxidación catalítica del 9(10)-hidroxiestearato de metilo, se estudió la recuperabilidad de las dos resinas arenosulfónicas que mejor funcionaron en la reacción. En el caso de la Amberlita 15, se observa una gran disminución de la actividad del catalizador en el segundo ciclo de reacción, obteniéndose una conversión del 63%. Además, al intentar recuperar la resina ácida después del segundo ciclo se formó una pasta difícil de filtrar, pudiéndose recuperar solamente 6 de los 22,2 mg de partida. Esto se debe a una pobre resistencia mecánica del catalizador frente a la agitación. En el caso de la Dowex 50Wx8 (Tabla 2.11), se observó la misma disminución de actividad en el segundo ciclo de reacción que con Amberlita 15 (62% de conversión). Sin embargo, su mayor resistencia mecánica permitió recuperar eficazmente la Dowex 50Wx8 por filtración. La pérdida en la actividad del catalizador puede deberse a un intercambio catiónico entre el ácido sulfónico y el bromuro potásico en disolución, generándose grupos sulfonato potásicos y bromuro de hidrógeno (Esquema 2.27). Para

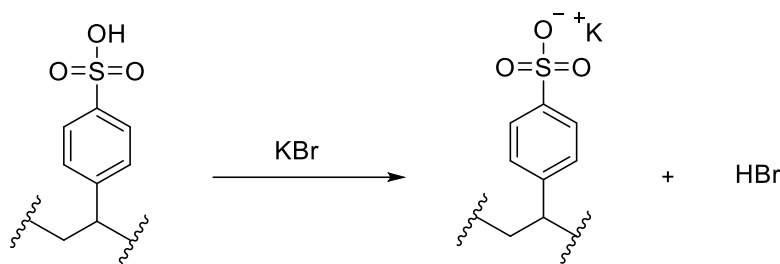
comprobar esta hipótesis se intentó regenerar la actividad de la resina mediante un tratamiento ácido con HCl, obteniéndose en el tercer ciclo una conversión total a las 24 horas de reacción, confirmando que el intercambio catiónico es el responsable de la pérdida de actividad del catalizador.

Tabla 2.11. Recuperabilidad del catalizador Dowex 50Wx8 en la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo.^a

Ciclo	Conversión (%) ^b
1	>99
2	62
3 ^c	>99

^a Condiciones de reacción: 0,5 mmol de 9(10)-hidroxiestearato de metilo, 0,1 mmol KBr (20 mol%), 0,75 mmol H₂O₂ 60%, 1 mL de CH₂Cl₂/H₂O (9:1), 20 mol% Dowex 50Wx8, t. amb., 24 h.

^b Determinado por cromatografía de gases.^c Después de regenerar el catalizador con un tratamiento con HCl.



Esquema 2.27. Intercambio catiónico entre los grupos sulfónicos presentes en la resina Dowex 50Wx8 y el bromuro potásico presente en la disolución.

Para intentar evitar este problema, se decidió probar la reacción con un menor porcentaje de KBr respecto a Dowex 50Wx8 y se comparó con las condiciones optimizadas anteriormente (Tabla 2.12). Al disminuir la cantidad de KBr a la mitad, se observó una gran disminución en la velocidad de la conversión, obteniéndose solamente un 76% tras 24 horas de reacción y no llegando a conversión total tras 48 h (Tabla 2.12, entrada 2). Sin embargo, al aumentar la cantidad de Dowex 50Wx8 a 40 mol%, se observó que la reacción transcurría a la misma velocidad que con 20 mol% de resina ácida (Tabla 2.12, entrada 3), por lo que el ácido no interviene en el paso limitante de la velocidad, pero sí que lo hace el KBr.

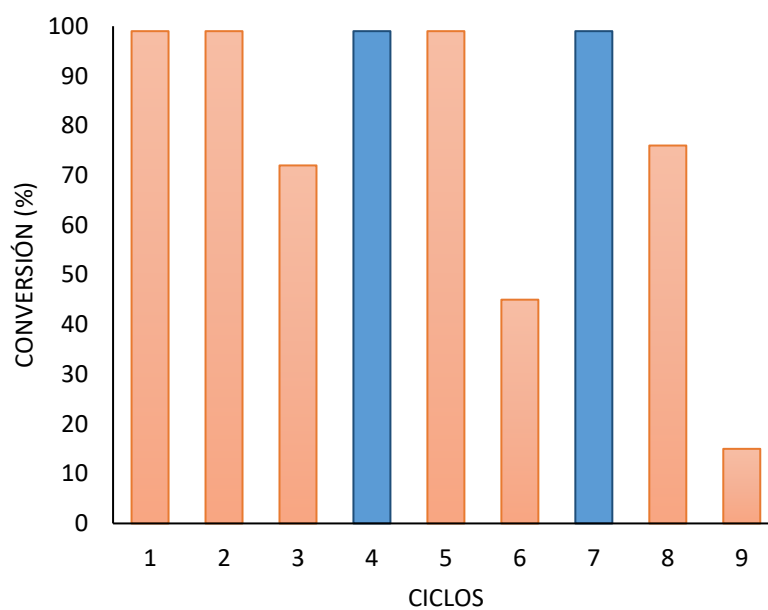
Tabla 2.12. Optimización de la cantidad de KBr y Dowex 50Wx8 en la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo para una mejor recuperabilidad de la resina ácida.^a

Entrada	mol% Dowex 50Wx8	mol% KBr	t (h)	Conv. (%) ^b
1	20	20	6	75
			24	>99
2	20	10	24	76
			48	86
3	40	20	6	76
			24	>99

^a Condiciones de reacción: 0,5 mmol de 9(10)-hidroxiestearato de metilo, 0,75 mmol H₂O₂ 60%, 1 mL de CH₂Cl₂/H₂O (9:1), t. amb., 24 h. ^b Determinado por cromatografía de gases.

En vista de ello, se pasó a utilizar una escala de reacción mayor para poder realizar un mayor número de recuperaciones y regeneraciones del catalizador, empleando 40 mol% de resina sulfónica (Gráfica 2.2). Todos los datos de conversión se midieron a las 24 horas de reacción. Como se puede observar, en el tercer ciclo se produce una caída de la actividad del catalizador ácido que se consigue recuperar para los dos ciclos siguientes con un tratamiento con HCl. En el sexto ciclo se produce una mayor caída de la actividad, recuperándose de nuevo para el siguiente ciclo con el mismo tratamiento ácido, pero no completamente para el octavo ciclo. En el noveno se produce una gran caída de la actividad, obteniéndose apenas un 15% de conversión a las 24 horas de reacción. Esta caída progresiva de la actividad parece indicar la presencia de un segundo mecanismo de desactivación, además del intercambio iónico comentado anteriormente, y que posiblemente sea irreversible. Se llevó a cabo un análisis elemental tanto de la resina de partida como de la recuperada. Mientras que en la resina de partida el análisis de carbono y azufre refleja una composición de un grupo sulfónico por cada anillo aromático (contabilizando cada monómero como los 8 átomos de carbono del estireno), el análisis elemental de la resina tras 9 ciclos de reacción presenta solamente 0,75 átomos azufre por cada 8 de carbono, indicando una pérdida irreversible del 25% de los grupos sulfónicos, posiblemente por hidrólisis del enlace C_{Ar}-SO₃H. Sin embargo, esta caída no justifica la pérdida de actividad, que es mucho mayor, por lo que es posible que exista un mecanismo adicional de desactivación, cuya identificación requeriría un estudio más en profundidad de la estructura y propiedades de la resina desactivada. A pesar de llevar a cabo la reacción con un 40 mol% de catalizador y que se pierden un 25% de los grupos sulfónicos de forma permanente tras 9 ciclos de reacción, la productividad acumulada está alrededor de los 20 mol de cetona por mol de grupo sulfónico, con respecto a la cantidad inicial. Este valor de productividad

es cuatro veces mayor que el que se consigue en la reacción en fase homogénea (5 mol de cetona por mol de grupo sulfónico).



Gráfica 2.2. Recuperabilidad del Dowex 50Wx8 en la reacción de oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo. Los ciclos 4 y 7 (en azul) fueron llevados a cabo tras regenerar el catalizador mediante un tratamiento con HCl.

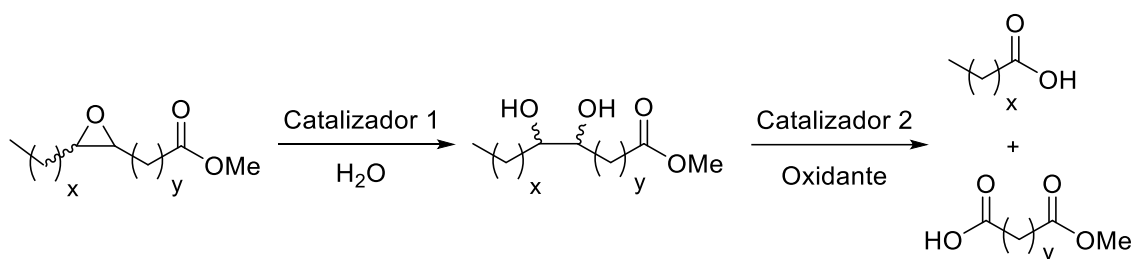
2.3. Conclusiones

- Se ha conseguido optimizar un método catalítico para la hidrogenólisis de epóxidos de ésteres grasos insaturados, como son oleato, elaidato, erucato, ricinoleato y linoleato de metilo, evitando la desoxigenación y minimizando la transposición de Meinwald competitivas.
- La reacción de hidrogenólisis de un epóxido con configuración *trans* (elaidato) es más lenta y menos selectiva hacia el alcohol que la de un epóxido con configuración *cis* (oleato), mientras que el tamaño de la cadena alquílica del epóxido no parece tener efecto.
- Se han obtenido 1,3- y 1,4-dioles mediante la hidrogenólisis del epóxido del ricinoleato y de los diepóxidos del linoleato, con buenos rendimientos, y se han identificado y caracterizado cada uno de los subproductos de ambas reacciones, en todos los casos compuestos cíclicos de tipo tetrahidrofurano.
- Se ha constatado la imposibilidad de llevar a cabo la combinación en tándem de la epoxidación de ésteres grasos insaturados con la hidrogenólisis de los correspondientes epóxidos. En el caso de usar TFT como disolvente, las impurezas cloradas provocan la formación de clorhidrinas. En el caso de usar TFE como disolvente, la formación de trazas de ácido trifluoroacético en la etapa de epoxidación favorece las reacciones laterales de adición de TFE y de hidrólisis del epóxido en la etapa de hidrogenólisis.
- Se ha desarrollado y optimizado un método catalítico heterogéneo para la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo empleando KBr, H₂O₂ y Dowex 50Wx8 o Amberlita 15.
- Se ha conseguido reutilizar el Dowex 50Wx8 en la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo hasta en 8 ocasiones, regenerando su actividad tras el tercer y sexto ciclo, mejorando la productividad de la reacción respecto al mismo proceso en fase homogénea.

*CAPÍTULO 3: Obtención de
dihidroxiésteres grasos y rotura
oxidativa*

3.1. Antecedentes

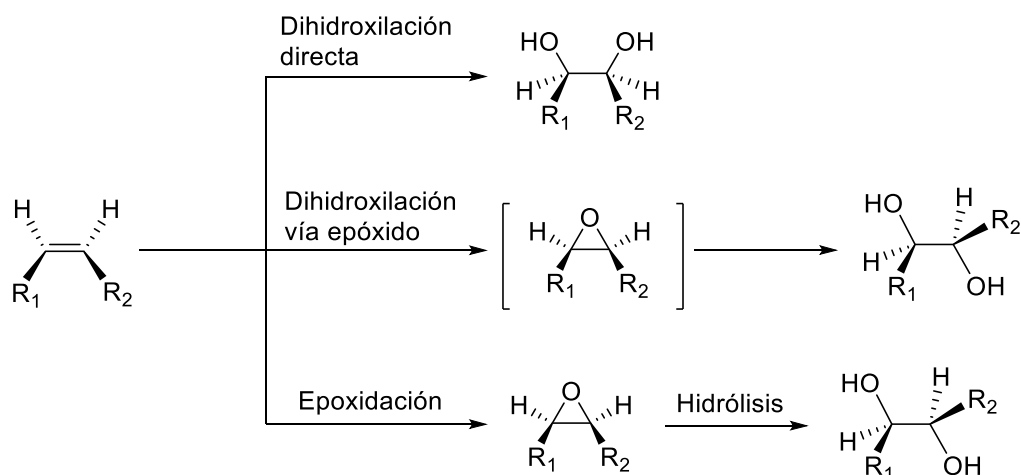
En este capítulo se va a abordar la obtención de ácidos y diácidos a partir de la rotura oxidativa de dioles vecinales preparados por hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados (Esquema 3.1). En primer lugar, se va a estudiar la obtención, mediante catálisis heterogénea, de 1,2-dioles a partir de la hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados. A continuación, se va a estudiar la rotura oxidativa de los 1,2-dioles para formar ácidos y diácidos de cadena corta mediante un método catalítico. También, se evaluarán las posibles combinaciones en tándem y/o en 'one-pot' con otras reacciones anteriormente estudiadas. Antes de empezar con la discusión de los resultados obtenidos, se hará una revisión bibliográfica de los métodos de obtención de 1,2-dioles y de los métodos de rotura de dioles vecinales o alquenos.



Esquema 3.1. Obtención de ácidos y diácidos a partir de la rotura oxidativa de 1,2-dioles preparados mediante hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados.

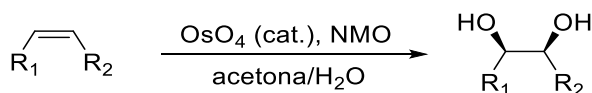
3.1.1. Síntesis de dioles vecinales

Los dioles vecinales (*vic*-dioles), o 1,2-dioles, se obtienen generalmente de forma directa o indirecta a partir de alquenos (Esquema 3.2). La dihidroxilación de alquenos es una de las transformaciones orgánicas más importantes porque nos permite obtener dioles vecinales, que no solo están presentes como unidad estructural en una gran cantidad de compuestos naturales, sino que también pueden ser usados como intermedios en muchas reacciones sintéticas.^{224,225} La dihidroxilación de alquenos puede ser *sin* (dihidroxilación directa), si los dos grupos hidroxilos se adicionan por el mismo lado del doble enlace, o *anti* (vía epóxido generado *in situ* o aislado previamente), si los dos grupos hidroxilos se adicionan por lados diferentes del alqueno. El diol generado, a través de cualquiera de estas dos rutas, tendrá una configuración *sin* o *anti*, dependiendo de la configuración del doble enlace (*cis* o *trans*).



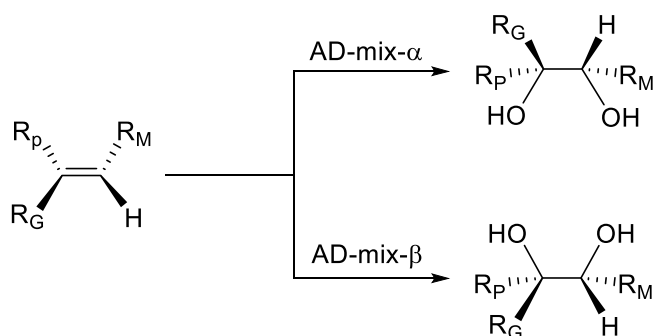
Esquema 3.2. Métodos de obtención de dioles vecinales a partir de alquenos.

Los métodos tradicionales para la **dihidroxilación *sin* de alquenos** transcurren por adición de un óxido de osmio (VIII), que se regenera con un oxidante secundario, y por tanto actúa como catalizador.²²⁶ Entre ellos destacan la reacción de Upjhon y la dihidroxilación asimétrica de Sharpless. En 1976, investigadores de la compañía Upjhon desarrollaron un método para la obtención de *sin*-1,2-dioles a partir de la oxidación de alquenos con tetraóxido de osmio (OsO_4) como catalizador y *N*-óxido-*N*-metilmorfirina (NMO) como reoxidante estequiométrico del OsO_4 (Esquema 3.3).²²⁷



Esquema 3.3. Dihidroxilación de Upjhon.

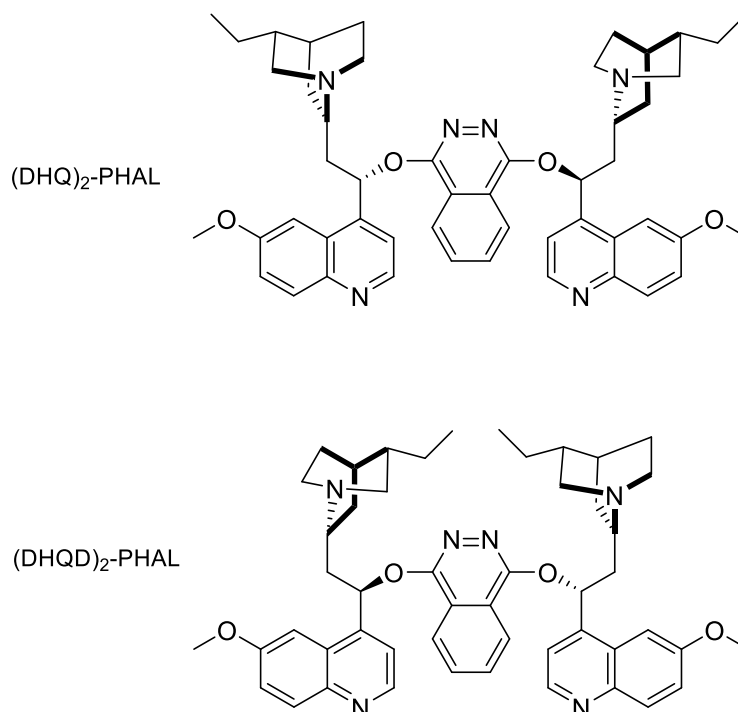
Sharpless y colaboradores fueron los primeros en desarrollar un método general, seguro y altamente enantioselectivo para la dihidroxilación de alquenos, conocido como dihidroxilación asimétrica de Sharpless.²²⁸ Este método emplea una pequeña cantidad de OsO_4 como catalizador con una cantidad estequiométrica de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ como oxidante para reoxidar el catalizador. Mediante el empleo de alcaloides nitrogenados de la familia de la cinconidina ($(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ o $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$) como ligandos quirales fueron capaces de crear un entorno asimétrico alrededor del oxidante, produciendo una elevada enantioselectividad en la dihidroxilación de alquenos. Los reactivos necesarios para llevar a cabo la dihidroxilación de Sharpless son comerciales y se pueden obtener como una mezcla bajo el nombre de 'AD-mix' (Esquema 3.4). La mezcla que posee $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ se denomina 'AD-mix- α ' y la mezcla que posee $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ se denomina 'AD-mix- β '. Esta reacción tiene un papel decisivo en una o más etapas en la síntesis de algunos compuestos naturales como alcaloides, lípidos, terpenos o flavonoides.²²⁹



R_G =sustituyente más voluminoso
 R_M =sustituyente de tamaño intermedio
 R_P =sustituyente menos voluminoso

AD-mix- α = $K_2OsO_4(OH)_2$ (cat.), K_2CO_3 , $K_3Fe(CN)_6$, $(DHQ)_2$ -PHAL (cat.)

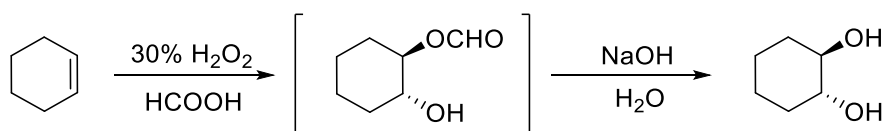
AD-mix- β = $K_2OsO_4(OH)_2$ (cat.), K_2CO_3 , $K_3Fe(CN)_6$, $(DHQD)_2$ -PHAL (cat.)



Esquema 3.4. Dihidroxilación asimétrica de Sharpless.

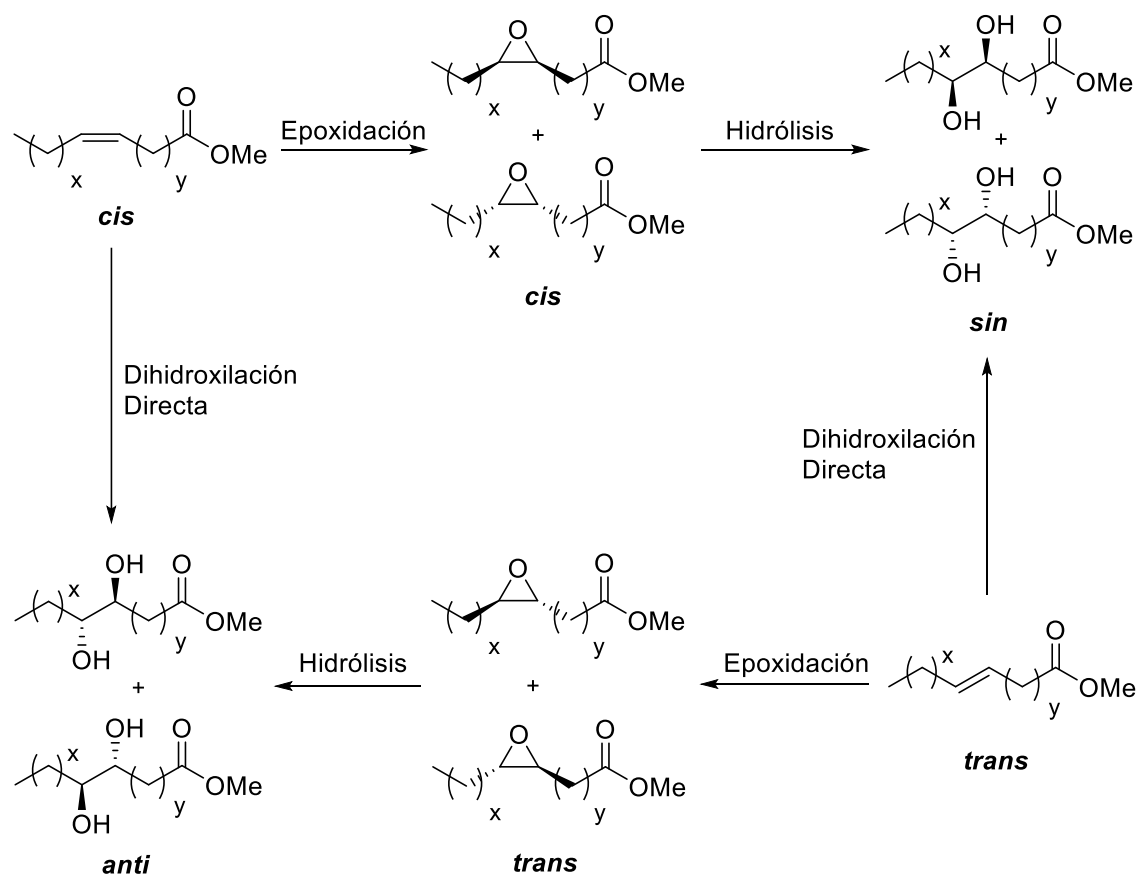
Sin embargo, la alta toxicidad y el elevado coste de los catalizadores de Os ha provocado que se desarrollen nuevos procesos de dihidroxilación de alquenos empleando catalizadores y oxidantes benignos.²²⁵ Por ejemplo, varios catalizadores basados en metales de transición, como Ru, Mn, Fe, Mo, Pd, Ce o Tc, han sido empleados para llevar a cabo dihidroxilaciones *sin* de diversos alquenos. También ha sido llevada a cabo bajo condiciones libres de metales de transición, como por ejemplo con compuestos hipervalentes de yodo, Oxone® o peróxidos cíclicos.

En cuanto a la **dihidroxilación *anti* de alquenos**, ésta no se puede considerar como una dihidroxilación directa. En este caso, el precursor olefínico inicialmente se epoxida y la hidrólisis del epóxido en condiciones ácidas o básicas genera el *anti*-1,2-diol. Este proceso se puede llevar a cabo en cascada o añadiendo los reactivos necesarios para la hidrólisis después de la epoxidación en un procedimiento en ‘one-pot’. Un ejemplo es la síntesis de *trans*-1,2-ciclohexanodiol a partir de ciclohexeno diseñada en 1948 por Roebuck y Atkins (Esquema 3.5).²³⁰ Este proceso fue mejorado por Kraft y colaboradores en 2007 llevando a cabo la reacción en flujo, evitando de esta manera la adición lenta del alqueno, necesaria por el carácter fuertemente exotérmico de la reacción, y mejorando el rendimiento de un 65-70 a un 88%.²³¹ Otros ejemplos descritos en la literatura incluyen el empleo de mCPBA seguido de apertura del epóxido en medio ácido, peróxido de hidrógeno en combinación con algunos catalizadores basados en metales, como W, V o Se, o reacciones en cascada mediante métodos enzimáticos.²²⁴



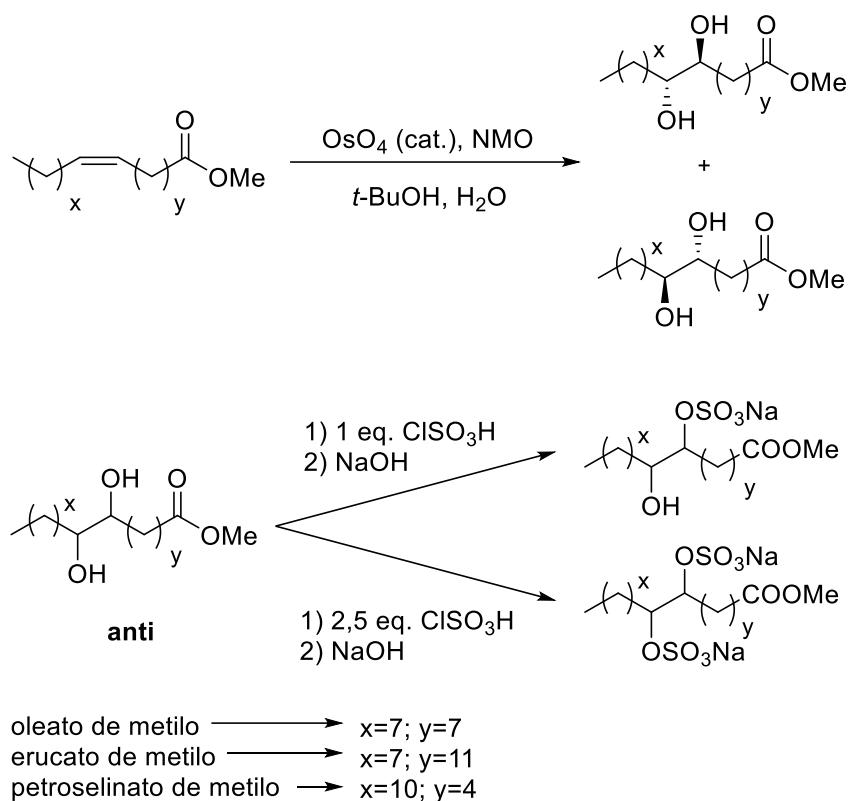
Esquema 3.5. Dihidroxilación *anti* del ciclohexeno.

Los dioles vecinales derivados de ésteres grasos insaturados pueden ser usados, entre otras cosas, para la preparación de surfactantes, de biopolímeros y de monómeros mediante su rotura oxidativa.^{232–235} Por esta razón, la dihidroxilación, tanto directa como indirecta, de ésteres grasos insaturados se encuentra ampliamente estudiada en la literatura.²³ La diferencia entre ambos métodos es la configuración geométrica del 1,2-diol obtenido. Por ejemplo, si se parte de un éster graso insaturado con isomería *cis*, la dihidroxilación directa da como lugar el *anti*-1,2-diol, mientras que a través del epóxido *cis* se obtiene el *sin*-1,2-diol. Lo contrario ocurre en el caso de que se use un éster graso insaturado con isomería *trans* (Esquema 3.6).



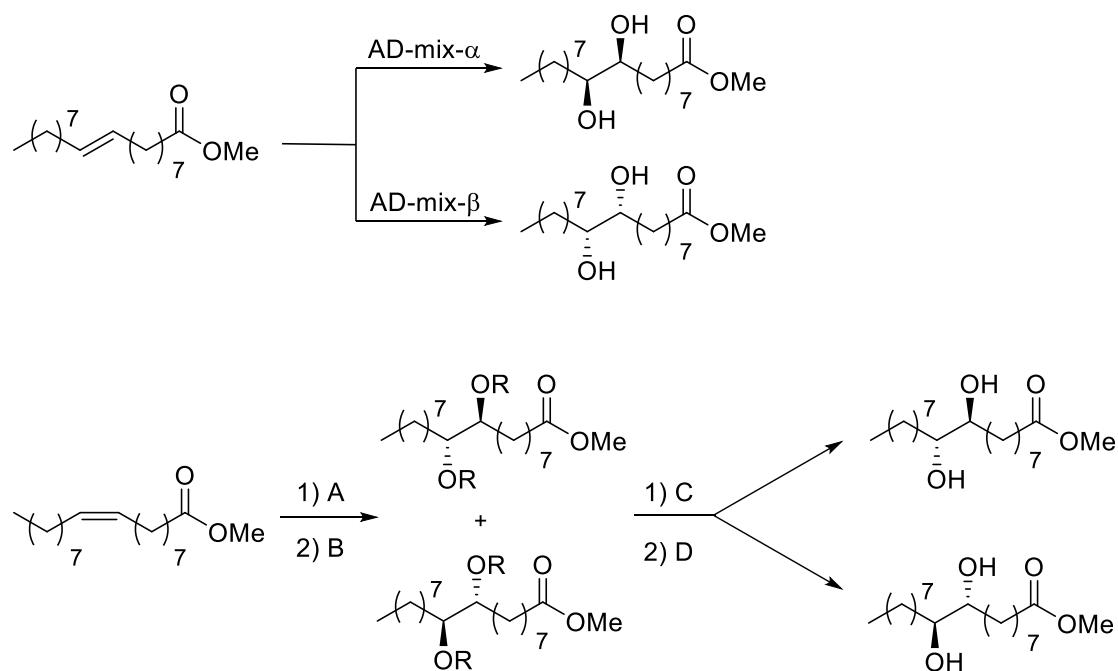
Esquema 3.6. Rutas de dihidroxilación de ésteres grasos insaturados con isomería *cis* o *trans*.

La dihidroxilación directa de ésteres grasos insaturados también se ha descrito en la literatura mediante la reacción de Upjohn y la dihidroxilación asimétrica de Sharpless. Se ha descrito la obtención de los *anti*-1,2-dioles derivados del oleato, erucato y petroselinato de metilo mediante la reacción de Upjohn empleando 0,1 mol% de OsO_4 como catalizador y NMO como co-oxidante, obteniéndose rendimientos del 91, 87 y 96%, respectivamente.²³² A continuación, estos dioles vecinales se emplearon para la síntesis de surfactantes en dos etapas: la sulfonación de los grupos hidroxilos mediante ácido clorosulfónico y la formación de sulfatos por reacción de los grupos sulfónicos con NaOH (Esquema 3.7).

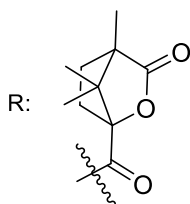


Esquema 3.7. Reacción de Upjohn del oleato, erucato y petroselinato de metilo y posterior preparación de surfactantes a partir de los 1,2-dioles resultantes.

Mediante el empleo de las mezclas comerciales AD-mix- α y AD-mix- β se ha descrito la dihidroxilación asimétrica de Sharpless del *cis* y *trans*-9-octadecenoato de metilo (oleato y elaidato de metilo, respectivamente).²³⁶ La dihidroxilación enantioselectiva del elaidato de metilo condujo a un alto rendimiento (95-97%) y un gran exceso enantiomérico (ee 95-97%) de los dos posibles enantiómeros del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo. Sin embargo, en el caso del oleato de metilo el exceso enantiomérico obtenido fue muy bajo y hubo que recurrir a la separación por HPLC para obtener los 2 enantiómeros del *anti*-9,10-dihidroxiestearato de metilo (Esquema 3.8).

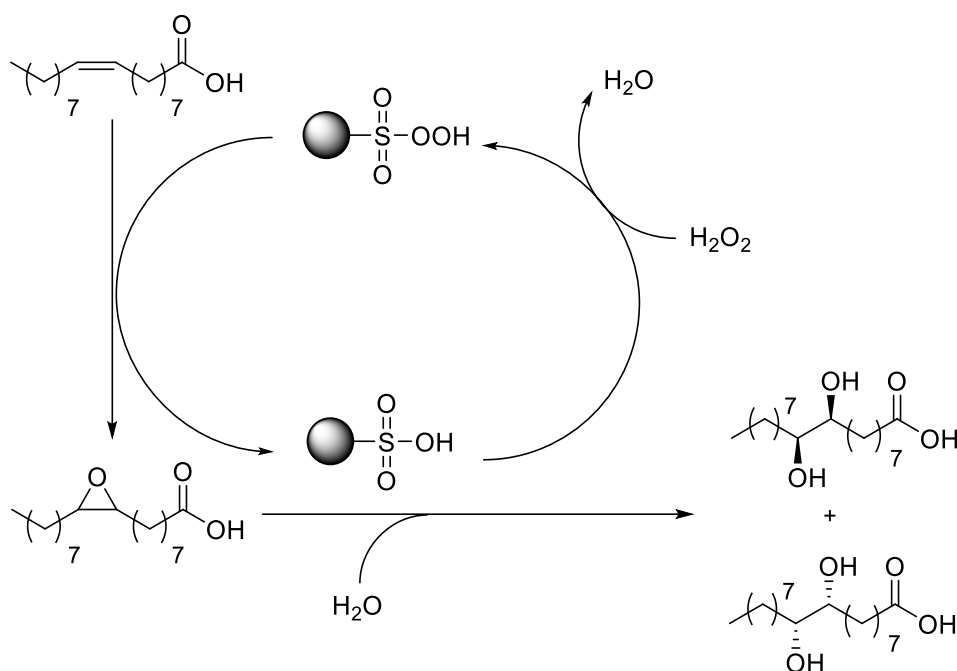


- A) OsO_4 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , $t\text{-BuOH}$, H_2O
 B) RCl , piridina
 C) Separación de los diastereoisómeros por HPLC
 D) KOH , MeOH



Esquema 3.8. Síntesis enantioselectiva de 1,2-dioles a partir del oleato y elaidato de metilo.

Por otro lado, la formación de dioles vía epóxido ha sido más usada que la dihidroxilación directa para la funcionalización de ácidos o ésteres grasos insaturados. Mediante este método, la formación de 1,2-dioles a partir del éster graso insaturado se consigue sin necesidad de aislar el epóxido intermedio. Un ejemplo descrito en la literatura es la dihidroxilación de los ácidos oleico y erúcico empleando un 10 mol% de ácido túngstico (H_2WO_4) y una cantidad estequiométrica de H_2O_2 al 30% en $t\text{-BuOH}$ mientras se burbujea O_2 . Tras 4 días de reacción, se obtuvieron los correspondientes 1,2-dioles con un rendimiento aislado del 40%.²³⁷ Otro ejemplo interesante descrito es la obtención del ácido *sin*-9,10-dihidroxiesteárico a partir del ácido oleico mediante un exceso de H_2O_2 al 30% (4 equivalentes) y un 12,5 mol% de SAC-13 en $t\text{-BuOH}$ como disolvente. Tras 20 horas a reflujo se logró un rendimiento del 80%. En este caso, el peróxido de hidrógeno reacciona con el grupo sulfónico del SAC-13 para formar el perácido y es el responsable de epoxidar el doble enlace. La presencia de agua en medio ácido provoca la hidrólisis del epóxido (Esquema 3.9).²³⁸

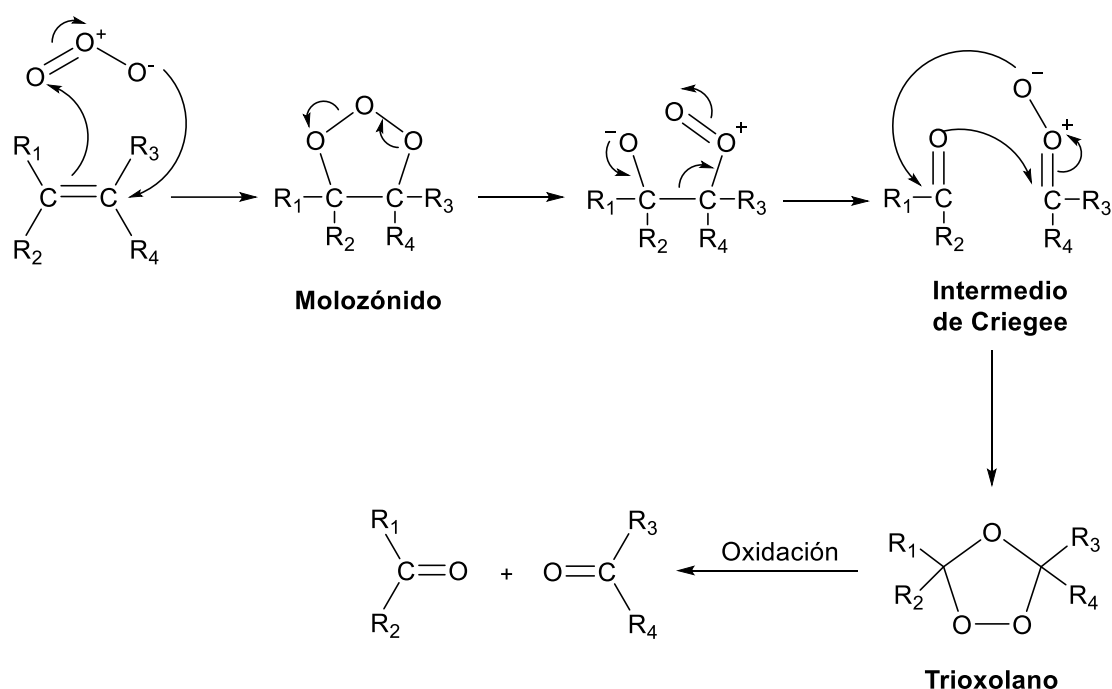


Esquema 3.9. Dihidroxilación del ácido oleico vía epóxido con H₂O₂ y SAC-13.

Por último, también hay ejemplos descritos en la literatura en los que se obtienen los 1,2-dioles derivados de ésteres grasos por hidrólisis de los correspondientes epóxidos aislados mediante tratamiento con diversos ácidos. Se ha descrito que mediante el tratamiento del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con ácido perclórico (HClO₄) al 40% en THF a temperatura ambiente se obtuvo el 9,10-dihidroxiestearato de metilo con un rendimiento del 73% tras 48 horas de reacción.²³² Un mejor rendimiento (80%) se obtuvo a las 20 horas de reacción cuando se llevó a cabo en THF/H₂O (3:2) y HClO₄ al 10% a temperatura ambiente.²³⁴ Otro método descrito en la literatura para la hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos emplea ácido fosfórico (H₃PO₄) al 12% en agua en *t*-BuOH a reflujo. Mediante este método se ha conseguido hidrolizar con éxito los epóxidos del oleato, erucato y ricinoleato de metilo, obteniéndose los 1,2-dioles correspondientes con un buen rendimiento para los dos primeros (80-85%) y un pobre rendimiento para el epóxido del ricinoleato de metilo (25%). Los dioles obtenidos se emplearon para la fabricación de poliésteres hiperramificados por policondensación.²³³

3.1.2. Rotura oxidativa de alquenos y dioles vecinales

La rotura oxidativa de alquenos a los correspondientes compuestos carbonílicos, como aldehídos, cetonas o ácidos, también es una transformación de una gran importancia en síntesis orgánica y ha sido profusamente investigada. El método más común para la rotura directa de alquenos es mediante ozonólisis.^{239,240} Esta reacción ocurre a través del mecanismo propuesto por Radolf Criegee en 1953,²⁴¹ en el que el alqueno y el ozono forman un intermedio cíclico, denominado molozónido, a partir de una cicloadición 1,3-dipolar. A continuación, este intermedio cíclico vuelve al correspondiente óxido de carbonilo junto al carbonilo (intermedio de Criegee) en una retrocicloadición 1,3-dipolar. El óxido de carbonilo y el carbonilo reaccionan de nuevo mediante una cicloadición 1,3-dipolar para producir un intermedio estable llamado trioxolano, que en medio oxidante se descompone para dar lugar a dos compuestos carbonílicos (Esquema 3.10).



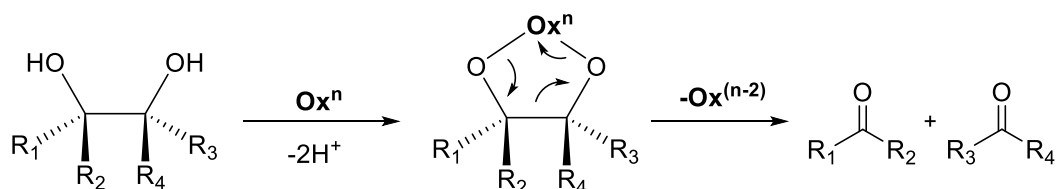
Esquema 3.10. Mecanismo de reacción de la ozonólisis de alquenos.

Además del empleo de ozono para llevar a cabo la rotura oxidativa de alquenos, en la literatura se encuentran descritos numerosos métodos que emplean varios catalizadores basados en metales de transición en combinación con numerosos oxidantes. Entre estos catalizadores destacan sales o complejos de Ru, W, Os, In, Pd, Mo, Co, Fe, Cu, V o Mn. Los oxidantes más empleados en combinación con este tipo

de catalizadores metálicos son perclorato o peryodato de sodio, ácido peracético, peróxido de hidrógeno, oxígeno molecular y Oxone®.²⁴²⁻²⁴⁴

Sin embargo, todos estos métodos poseen claras desventajas. Por un lado, el ozono es un oxidante tóxico y muy peligroso de manejar ya que puede llegar a provocar explosiones. Por otro lado, el empleo de compuestos organometálicos basados en metales de transición y oxidantes, como peryodatos y percloratos, está asociado a la formación de subproductos peligrosos y perjudiciales para el medio ambiente.

Aparte de la rotura directa de alquenos, también es posible obtener cetonas, aldehídos o ácidos carboxílicos por rotura oxidativa de dioles vecinales. Al igual que la rotura oxidativa de alquenos, la rotura oxidativa de 1,2-dioles es una reacción que ha sido ampliamente estudiada y empleada en síntesis orgánica, incluso en la preparación de compuestos naturales.²⁴⁵ Los dos reactivos clásicos para la rotura oxidativa de dioles vecinales son el ácido peryódico, o sus sales (reacción de Malaprade),²⁴⁶ y el tetraacetato de plomo (oxidación de Criegee).²⁴⁷ En estas reacciones, la reacción del peryodato o el tetraacetato de plomo con el 1,2-diol da lugar a la formación de un intermedio cíclico (análogo al molozónido), cuya rotura genera la formación de los 2 grupos carbonilos (Esquema 3.11).



Esquema 3.11. Mecanismo de reacción de la rotura de dioles vecinales con peryodatos o $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

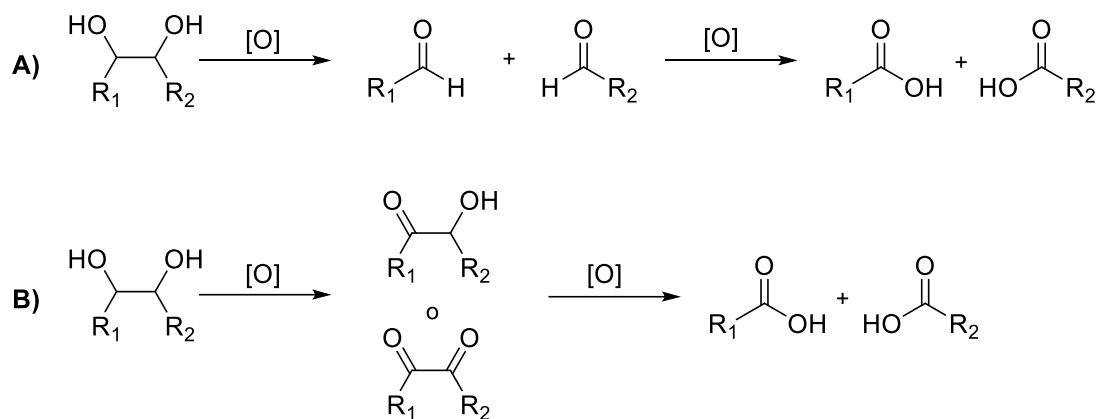
Sin embargo, el uso de estos reactivos posee graves inconvenientes, como su toxicidad (más el tetraacetato de plomo que el peryodato) y la producción de grandes cantidades de residuos que son perjudiciales para el medioambiente. Además, el uso de peryódico o peryodato de sodio no es muy efectivo en disolventes orgánicos debido a su insolubilidad, y también es capaz de oxidar otros grupos funcionales, como alquenos, alcoholes, sulfuros o grupos aromáticos. Por esta razón, en los últimos años, se han descrito numerosos métodos para la rotura oxidativa de dioles vecinales empleando catalizadores metálicos y otros oxidantes.

Uno de los oxidantes más utilizados en los últimos años para la rotura oxidativa de 1,2-dioles ha sido el oxígeno molecular. En la literatura, se encuentran numerosos

métodos descritos que emplean O₂ en combinación con una gran variedad de catalizadores. Entre estos métodos se pueden encontrar catalizadores basados en V, como por ejemplo heteropoliácidos, para la obtención de aldehídos a partir de la rotura de dioles vecinales (99% de conversión para la *meso*-hidrobenzoína, pero 56% de conversión para el *cis* y *trans*-1,2-ciclohexanodiol),²⁴⁸ y otros basados en Mn, como un catalizador derivado de la biomasa reutilizable hasta 6 veces o un catalizador heterogéneo basado en óxidos mixtos de Na y Mn, para la obtención de aldehídos a partir de la rotura de 1,2-dioles aromáticos (99% de conversión y rendimiento para la *meso*-hidrobenzoína).^{249,250} También se ha demostrado que mediante la combinación de Pt/C con V₂O₅ se puede llevar a cabo la rotura del 1,2-ciclohexanodiol para la formación de ácido adípico en condiciones aeróbicas, obteniéndose un 40% de conversión y un 92% de selectividad.²⁵¹ Otros catalizadores descritos para la rotura oxidativa en condiciones aeróbicas de 1,2-dioles alifáticos, tanto cíclicos como lineales, son complejos de Ru soportados en carbón activo²⁵² (97% de conversión para el 1,2-ciclohexanodiol y 72% para el 4,5-octanodiol) y triflato de plata (AgOTf) (92% de rendimiento del ácido-5-hidroxipentanoico a partir de la rotura del 1,2,6-hexanotriol).²⁵³

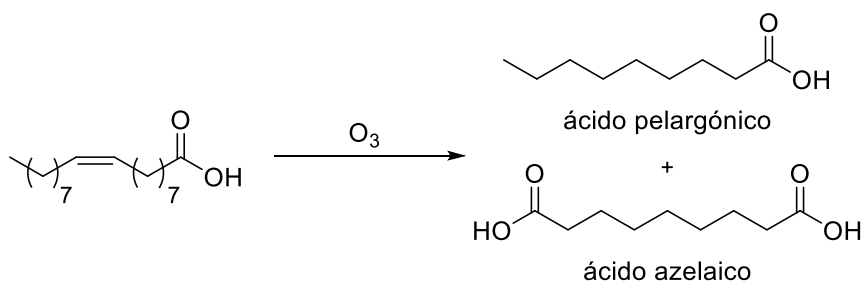
También se han descrito algunos métodos que no emplean O₂ como oxidante. Por ejemplo, se ha descrito la rotura oxidativa de varios dioles vecinales en α de anillos aromáticos y en ciclos alifáticos mediante el uso de ácido peryódico soportado en sílice (conversiones totales para la *meso*-hidrobenzoína y *trans*-1,2-ciclohexanodiol, con rendimientos del 99 y del 77%, respectivamente, de los correspondientes aldehídos)²⁵⁴ o un complejo de Mo en combinación con DMSO como oxidante (conversión total para la *meso*-hidrobenzoína y un rendimiento del 90%).²⁵⁵ Otro ejemplo descrito en la literatura es la rotura del ciclooctanodiol mediante el empleo de perrutenato de tetrapropilamonio con NMO en agua para obtener el ácido octanodioico (82% de rendimiento).²⁵⁶ También se ha descrito el empleo de radicales nitrosilo en combinación con diacetoxiyodobenceno (PhI(OAc)₂) como oxidante en la rotura del ciclohexanodiol a ácido adípico (89% de rendimiento).²⁵⁷

En todos los métodos mencionados para la rotura oxidativa de dioles vecinales se proponen dos vías: por rotura directa del diol a través del mecanismo propuesto con Pb(AcO)₄ o peryodatos (Esquema 3.12, A); o por la oxidación parcial del diol a α -hidroxicetona o dicetona cuya rotura y sobreoxidación genera los ácidos correspondientes (Esquema 3.12, B).



Esquema 3.12. Caminos de reacción propuestos para la rotura de dioles vicinales.

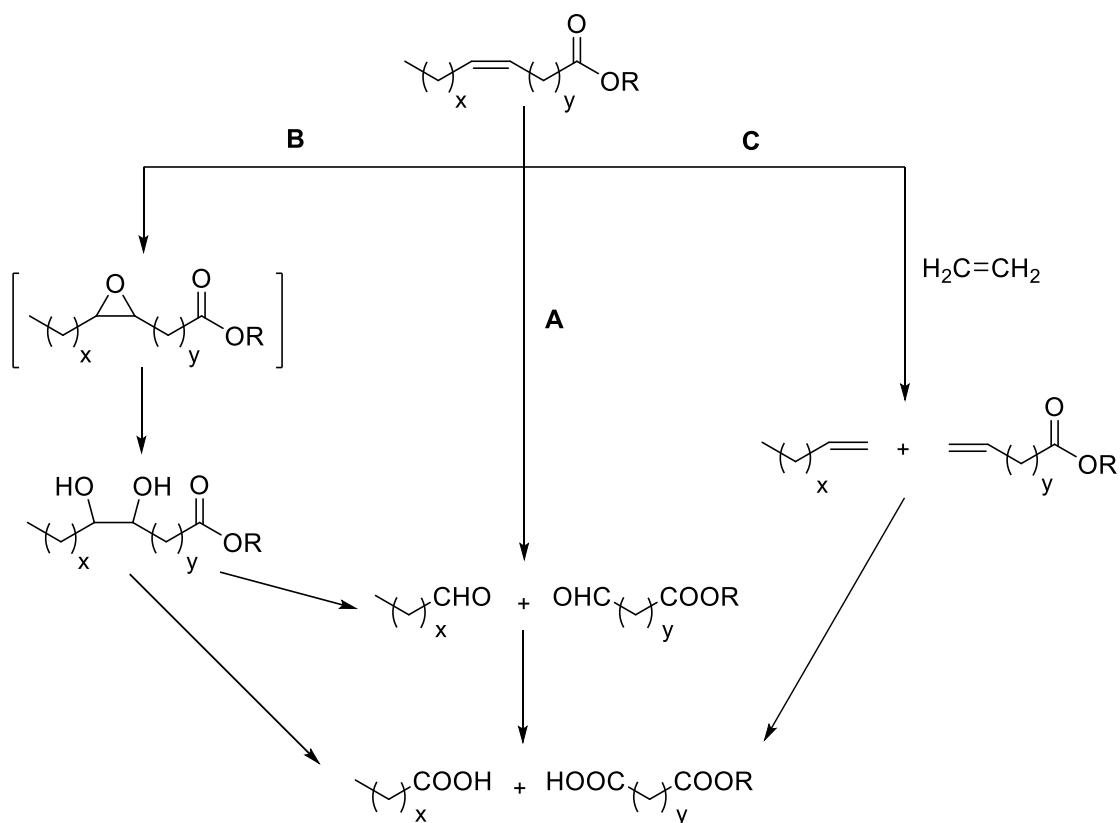
La rotura oxidativa de ácidos o ésteres grasos insaturados ha sido, y sigue siendo, una reacción ampliamente estudiada y descrita en la bibliografía.^{11,23} Los ácidos carboxílicos o dicarboxílicos obtenidos a partir de la rotura oxidativa de ésteres o ácidos grasos insaturados presentan aplicaciones en una amplia gama de áreas industriales, como plásticos, cosméticos, recubrimientos o lubricantes, entre otros. Una de las aplicaciones industriales más importantes de la rotura oxidativa de ésteres o ácidos grasos insaturados es la obtención de ácido azelaico y ácido pelargónico a partir de la ozonólisis del ácido oleico (Esquema 3.13).²⁸ Se producen unas 1000 toneladas por año de ácido azelaico en el mundo y es usado industrialmente en la manufactura de cosméticos, poliamidas, laminados, adhesivos, plastificantes y fluidos hidráulicos, mientras que el ácido pelargónico es usado en la fabricación de herbicidas, plastificantes y lubricantes.³⁰



Esquema 3.13. Ozonólisis del ácido oleico.

Sin embargo, el uso de ozono a gran escala genera problemas de seguridad y medioambientales, lo que ha llevado a la investigación de otras vías más seguras para la síntesis de estos productos en las últimas décadas. Por lo tanto, un gran número de métodos se han descrito para la rotura oxidativa de ácidos o ésteres grasos, particularmente del ácido oleico u oleato de metilo y otros derivados de ácidos grasos monoinsaturados.²⁵⁸⁻²⁶³ Se han descrito en la literatura tres posibles vías para la rotura

oxidativa de ácidos o ésteres grasos insaturados (Esquema 3.14): por rotura directa del doble enlace (A), por rotura del diol vecinal formado por hidrólisis del epóxido intermedio (B) y por oxidación de ácidos con insaturaciones terminales generados por metátesis con etileno (C).²³



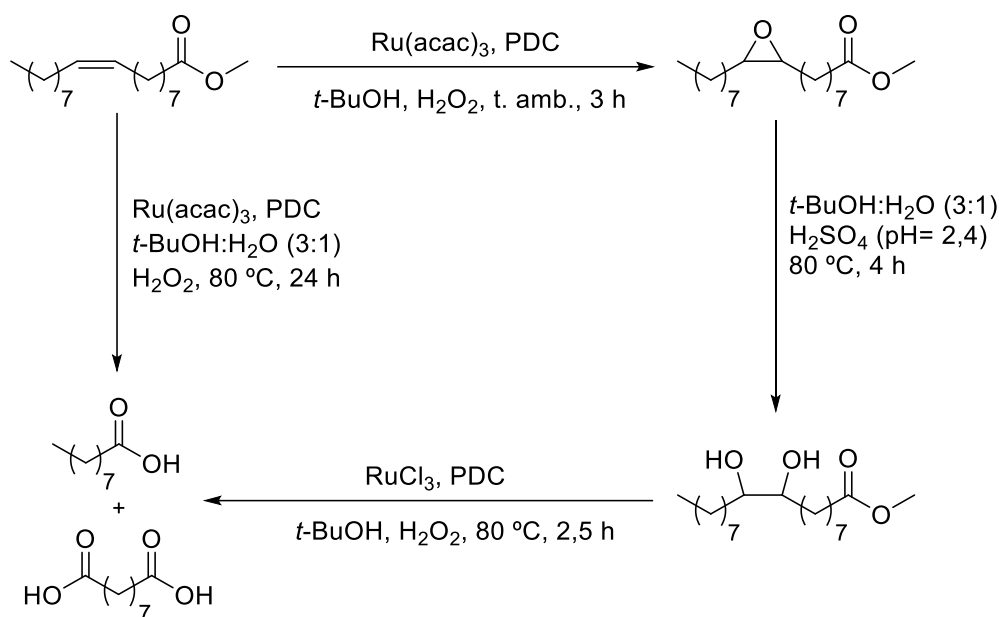
Esquema 3.14. Esquema general de las vías de rotura de ésteres o ácidos grasos insaturados.

Existen numerosos ejemplos descritos en la literatura para la rotura directa de ácidos o ésteres grasos insaturados sin ozono. Se ha descrito que, mediante el empleo de oxígeno molecular y catalizadores porosos ordenados basados en metales de transición, como Cr, Mn o Co, en dióxido de carbono supercrítico, se obtienen conversiones superiores al 99% en la rotura oxidativa del ácido oleico.²⁶⁰ Sin embargo, aparte de los ácidos azelaico y pelargónico, se obtienen otros ácidos y diácidos carboxílicos (6-10 átomos de carbono). La naturaleza del catalizador (tipo de metal y soporte), la temperatura de reacción y la presión de CO_2 están fuertemente relacionados en la distribución de los productos obtenidos. También se ha descrito en la literatura la obtención de un 82% de rendimiento de ácido azelaico a partir de la rotura oxidativa del ácido oleico mediante un peroxocomplejo de molibdeno $\text{MoO}(\text{O}_2)[\text{C}_5\text{H}_3\text{N}(\text{CO}_2)_2](\text{H}_2\text{O})$ y peróxido de hidrógeno como oxidante.²⁶⁴ Otros procedimientos descritos en la literatura para la rotura de ácido oleico en una sola etapa con H_2O_2 como oxidante emplean Re_2O_7 , óxidos de tántalo soportados o no soportados u óxido de wolframio o ácido

túngstico como catalizadores; alternativamente se han empleado catalizadores basados en Ru con perclorato, peryodato o ácido peracético como oxidantes, obteniéndose rendimientos entre 32 y 94% de ácido azelaico.^{23,265} También se ha descrito la rotura directa del oleato de metilo mediante cantidades catalíticas de OsO₄ y con Oxone® como oxidante, obteniéndose un rendimiento del 93% del monometil éster del ácido azelaico y de ácido pelargónico.²⁶¹

Por otro lado, la rotura de ácidos o esteres grasos insaturados a través del correspondiente diol formado por hidrólisis del epóxido intermedio es un proceso que se encuentra también muy estudiado en la literatura. La rotura oxidativa del diol con oxígeno molecular como oxidante ha sido descrita por Santacesaria y colaboradores.^{262,263} La reacción ocurre en dos etapas: primero, la formación del 1,2-diol a partir del ácido oleico en presencia de H₂O₂ y H₂WO₄; y segundo, la rotura del diol en ácido pelargónico y ácido azelaico con oxígeno molecular como oxidante y un polioxometalato, que actúa como catalizador, formado *in situ* entre el H₂WO₄ sobrante de la anterior reacción y Co(OAc)₂. Antonelli *et al.* también describieron un proceso semejante para la rotura del ácido oleico, a través del diol en un proceso en 'one-pot', con H₂O₂ y una sal de amonio con un anión basado en wolframio. Con 5,5 equivalentes de oxidante y 1,2 mol% de catalizador, se consigue una conversión total del ácido oleico con un rendimiento del 82% para el ácido pelargónico y del 79% para el ácido azelaico.²⁶⁶ También se ha descrito que la rotura del oleato de metilo vía diol se puede llevar a cabo con OsO₄ como catalizador con un gran exceso de ácido perbórico como oxidante (6 equivalentes). Sin embargo, se obtiene un bajo rendimiento en ácido pelargónico y ácido azelaico (39% y 44%, respectivamente).²⁶⁷

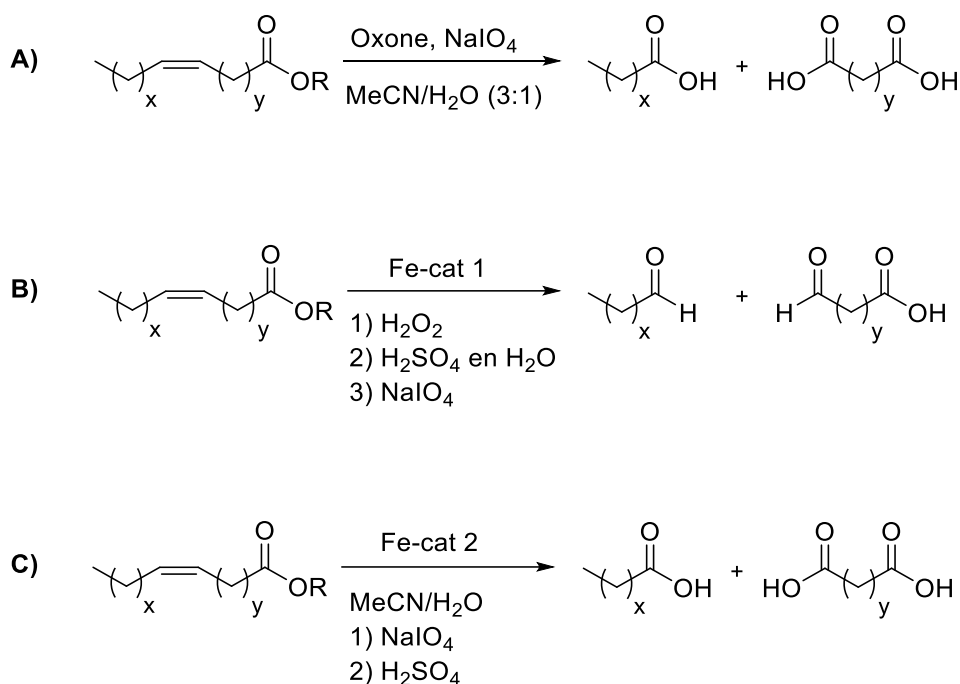
Otro ejemplo más reciente describe la obtención de los ácidos pelargónico y azelaico a través de la rotura del 9,10-dihidroxiestearato de metilo aislado o del oleato de metilo vía diol en un proceso en 'one-pot' (Esquema 3.15).²⁶⁸ La diferencia entre un método u otro es que mediante la rotura directa del diol aislado se obtienen unos peores rendimientos de azelaico y pelargónico (71% y 58%, respectivamente) que mediante un proceso en 'one-pot' a partir del oleato de metilo vía diol (86% y 81%, respectivamente).



PDC: ácido 2,6-piridinodicarboxílico o ácido dipicolínico

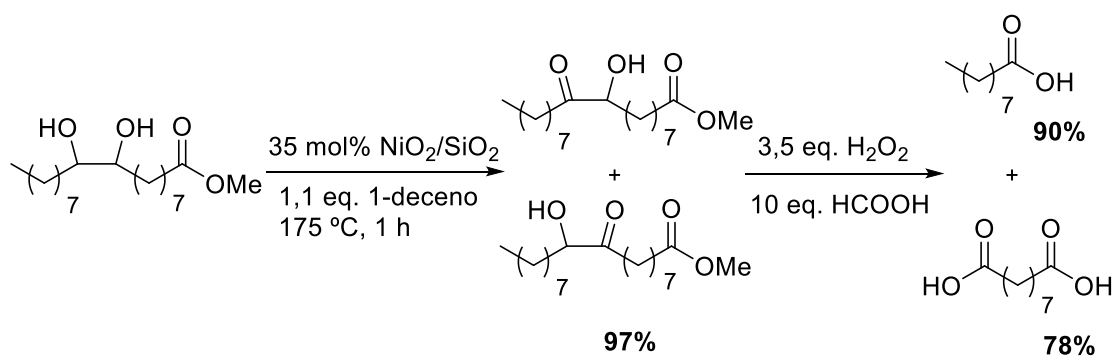
Esquema 3.15. Obtención de los ácidos pelargónico y azelaico a través de la rotura del diol derivado del oleato de metilo o de la rotura del oleato de metilo vía diol en 'one-pot'.

Spanning *et al.* han descrito varios procedimientos 'one-pot' para la rotura de ácidos o ésteres grasos insaturados.^{29,258,259} Los esquemas de reacción se detallan para cada método (Esquema 3.16). En uno de ellos la rotura de ácido oleico, oleato de metilo, ácido elaídico y erucato de metilo se llevó a cabo en exceso de Oxone® y NaIO_4 , sin necesidad de un catalizador metálico (Esquema 3.16, A). Mediante este procedimiento se obtuvieron rendimientos del 95-99% de los ácidos pelargónico y azelaico a partir del ácido oleico, oleato de metilo o ácido elaídico, pero se obtuvieron bajos rendimientos en la rotura del erucato de metilo (52% de ácido pelargónico y ácido tridecanodioico). Los otros dos métodos descritos emplearon dos tipos de catalizadores basados en hierro ($[\text{Fe}(\text{OTf})_2(\text{mix-bpp})]$ y $[\text{Fe}(\text{OTf})_2(6\text{-Me-PyTACN})]$) en combinación con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaIO}_4$ y NaIO_4 como oxidantes, respectivamente (Esquema 3.16, B y C). La diferencia entre usar uno u otro catalizador de Fe es que con el primero la rotura oxidativa se para en el aldehído y con el segundo avanza hasta el ácido. Aun así, se obtienen peores resultados de rendimiento que empleando el método libre de metales.



Esquema 3.16. Esquema general de los métodos de rotura de ésteres o ácidos grasos insaturados descritos por Spanning *et al.*

Un último ejemplo muy reciente describe la rotura del 9,10-dihidroxiestearato de metilo a partir de la oxidación parcial del 9,10-dihidroxiestearato de metilo con NiO₂ soportado en sílice para dar una α -hidroxicetona. A continuación, la rotura oxidativa de la α -hidroxicetona correspondiente con ácido per fórmico generado *in situ* da lugar a la formación de ácido pelargónico y ácido azelaico con buenos rendimientos (Esquema 3.17).²³⁵



Esquema 3.17. Oxidación parcial del 9,10-dihidroxiestearato de metilo catalizada por Ni/SiO₂ y posterior rotura de la α -hidroxicetona con ácido per fórmico generado *in situ*.

Por último, como se ha comentado anteriormente, existe otra vía para la rotura de ácidos o ésteres grasos insaturados por metátesis con etileno y posterior oxidación de los alquenos terminales resultantes. Sin embargo, existen muy pocos ejemplos descritos

en la literatura, ya que la mayoría son métodos que están patentados. Una revisión recoge la información sobre una patente japonesa que describe la oxidación con O₂ de los productos de la metátesis del oleato de metilo con etileno, en presencia de un heteropoliácido que actúa como catalizador, obteniéndose un rendimiento del 55% de ácido pelargónico y ácido azelaico a las 24 horas de reacción con una presión de 6 bar de O₂ a 70 °C.²³

Sin embargo, todos los procesos vistos para la rotura de ácidos o ésteres grasos insaturados no son una alternativa real a la ozonólisis. A pesar de que mejoran la ozonólisis en términos de seguridad, todos emplean catalizadores basados en metales de transición u oxidantes dañinos para el medioambiente. En el caso de los métodos sin metales y con oxidantes medioambientalmente benignos, estos se emplean en gran exceso y presentan un elevado precio.

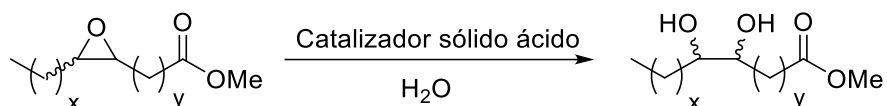
Por ello, sigue siendo un área de investigación con gran interés la búsqueda de métodos alternativos a la ozonólisis para la rotura de ácidos grasos que sean seguros y poco costosos, que empleen reactivos que no generen residuos perjudiciales ni sean dañinos para el medioambiente y que estén libres de metales de transición. En este capítulo, se va a abordar la búsqueda de un método catalítico, poco costoso, seguro y no perjudicial para el medioambiente para la obtención de ácidos y diácidos de cadena corta a partir de la rotura de dioles vecinales derivados de ésteres grasos.

3.2. Resultados y discusión

Como se ha comentado anteriormente, en este capítulo se va a abordar la obtención de ácidos y diácidos de cadena corta mediante dos procesos catalíticos consecutivos: la hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados y la rotura oxidativa de los *vic*-dioles obtenidos. En primer lugar, se va a estudiar la optimización de un método catalítico para la hidrólisis de los epóxidos de ésteres grasos insaturados preparados anteriormente. A continuación, se estudiará para la rotura de los *vic*-dioles obtenidos, la optimización de un método catalítico, libre de metales de transición y oxidantes dañinos para el medioambiente. Por último, se evaluará la posible combinación en tándem y/o 'one-pot' de ambas reacciones.

3.2.1. Hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados

Como se ha mostrado en los antecedentes, se han descrito varios métodos de hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados mediante el empleo de diversos ácidos, como H_2WO_4 , HClO_4 , H_3PO_4 o H_2SO_4 .^{232-234,268} Dado que uno de los objetivos de la presente tesis doctoral es aplicar la catálisis heterogénea al mayor número de métodos posibles, se planteó modificar alguno de los métodos descritos en la literatura sustituyendo el ácido homogéneo por un sólido ácido (Esquema 3.18).



Esquema 3.18. Hidrólisis catalítica de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados.

3.2.1.1. Determinación de resultados

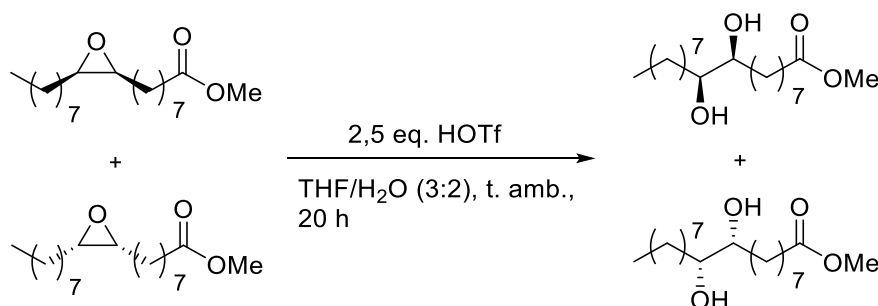
La determinación de resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases. El cálculo de la conversión del sustrato y del rendimiento del producto de cada reacción se llevó a cabo, de forma aproximada, mediante la relación de las áreas de las señales de los reactivos y de los productos observadas por cromatografía de gases:

$$\text{Conversión (\%)} = 100 - 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{sustrato}}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

$$\text{Rendimiento } X \text{ (\%)} = 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{producto } X}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

3.2.1.2. Resultados y discusión

El *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo fue el sustrato de referencia elegido para optimizar la hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos. En primer lugar, se escogieron las condiciones descritas para la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con HClO₄ (2,5 eq. al 10% en agua) en THF/H₂O (3:2) a temperatura ambiente,²³⁴ pero sustituyendo el ácido perclórico por ácido trifílico. Tras 20 horas de reacción, se obtuvo una conversión total con un rendimiento aislado del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo del 80% (Esquema 3.19), cuya estereoquímica se ha identificado por comparación de los espectros de RMN obtenidos con los que se describen en la bibliografía para dicho producto.²³⁶



Esquema 3.19. Hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con ácido trifílico.[‡]

Una vez que se comprobó que la reacción de hidrólisis ácida del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo funcionaba con ácido trifílico, se procedió a sustituirlo por diferentes sólidos ácidos, como son las resinas con grupos sulfónicos (Tabla 3.1). Debido a que usar 2,5 equivalentes de grupos ácidos (250 mol%) supone un gran gasto de sólido, se empezó probando con un 20 mol%. Antes de analizar los resultados obtenidos, es importante señalar que en estas condiciones de reacción existen dos reacciones que compiten entre sí: la hidrólisis del epóxido para dar lugar al *vic*-diol y el

[‡] Todos los dioles y otros productos obtenidos a lo largo de este capítulo se obtienen como una mezcla racémica. A partir de este esquema, se representará la configuración relativa y no la absoluta de los productos, representándose solamente uno de los enantiómeros para facilitar la lectura.

reordenamiento del epóxido para dar lugar a la cetona (transposición de Meinwald), reacción estudiada en el primer capítulo.

En primer lugar, se probaron resinas perfluoroalcanosulfónicas, como Aquivion PW79S y Nafion NR50, ya que son los equivalentes heterogéneos al ácido tríflico (Tabla 3.1, entradas 2 y 3). Se pudo observar que la resina Aquivion PW79S es mucho más eficaz, en términos de conversión y selectividad, que el Nafion NR50. Mientras que con Aquivion PW79S se alcanzó una conversión total a los 4 días de reacción, con un rendimiento del *vic*-diol cercano al 90% (siendo el resto cetoéster), con Nafion NR50 apenas se obtuvo una conversión del 60% con un rendimiento del *vic*-diol del 50%. Cuando se probó una resina con grupos arenosulfónicos, como la Dowex 50Wx2, tras 5 días de reacción se observaron unos resultados idénticos a los obtenidos con Aquivion PW79S a las 24 horas de reacción (Tabla 3.1, entrada 4). Por lo tanto, con la resina perfluoroalcanosulfónica Aquivion PW79S se obtuvieron los mejores resultados para la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo.

Tabla 3.1. Optimización de la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con diferentes ácidos sulfónicos.^a

Entrada	Ácido	mol%	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	Diol (%) ^b	Cetona (%) ^b
1	Ácido tríflico	250	t. amb.	20	>99	>99	0
2	Aquivion PW79S	20	t. amb.	24	77	67	10
				96	>99	88	12
3	Nafion NR50	20	t. amb.	24	23	15	8
				72	60	50	10
4	Dowex 50Wx2	20	t. amb.	24	33	28	5
				120	76	66	10
5	Aquivion PW79S	20	50	24	>99	80	20
6	Aquivion PW79S	20	0	24	35	16	19
				48	53	32	21
				72	70	35	35
7	Aquivion P98	20	50	24	46	39	7
				96	94	82	12
				120	>99	88	12

^a Condiciones de reacción: 1,6 mmol de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, 25 mL THF/H₂O (3:2).

^b Determinado por cromatografía de gases.

Con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos con Aquivion PW79S, se estudió la influencia de la temperatura en la reacción. Se pudo observar que un aumento de temperatura ambiente a 50 °C mejoró significativamente la velocidad de la reacción, obteniéndose una conversión total del epóxido a las 24 horas de reacción (Tabla 3.1, entrada 5). Sin embargo, se observó una menor selectividad hacia el *vic*-diol, bajando del 90% al 80%. Para intentar obtener el efecto contrario y mejorar la selectividad, se disminuyó la temperatura de reacción (Tabla 3.1, entrada 6). Sin embargo, a 0 °C, no sólo se obtuvo una conversión muy baja, sino que la selectividad hacia el *vic*-diol disminuyó considerablemente. Por lo tanto, esta reacción necesita llevarse a cabo a 50 °C para que se obtenga una conversión total en un tiempo de reacción aceptable, a pesar de perder selectividad hacia el diol.

Uno de los problemas que tiene el emplear Aquivion PW79S es que resulta difícil de separar del medio de reacción mediante filtración, porque forma una especie de gel. Por esta razón, se buscó una alternativa a la resina Aquivion PW79S que mantuviera su forma tras llevar a cabo la reacción. Como ya se comentó en el capítulo 2, la resina Aquivion P98 es una resina de estructura y composición similares a la resina Aquivion PW79S, pero en forma de pellets (bolitas) en lugar de polvo, y que se comercializa con grupos fluorosulfonilos (-SO₂F) en lugar de con grupos sulfónicos, por lo que se necesita hidrolizar los grupos fluorosulfonilos para poder utilizarse en la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo. Una vez preparada la resina Aquivion P98 en forma ácida, se probó en la reacción de hidrólisis empleando las condiciones óptimas para la resina Aquivion PW79S (Tabla 3.1, entrada 7). Sin embargo, con Aquivion P98 se obtuvieron unos resultados mucho peores. Mientras que con Aquivion PW79S se obtuvo una conversión total con un rendimiento del 80% del *vic*-diol a las 24 horas de reacción, con Aquivion P98 se necesitaron 5 días para una conversión completa del epóxido del oleato de metilo, aunque se obtuvo un mejor rendimiento del *vic*-diol (88%), lo que indica una mayor selectividad.

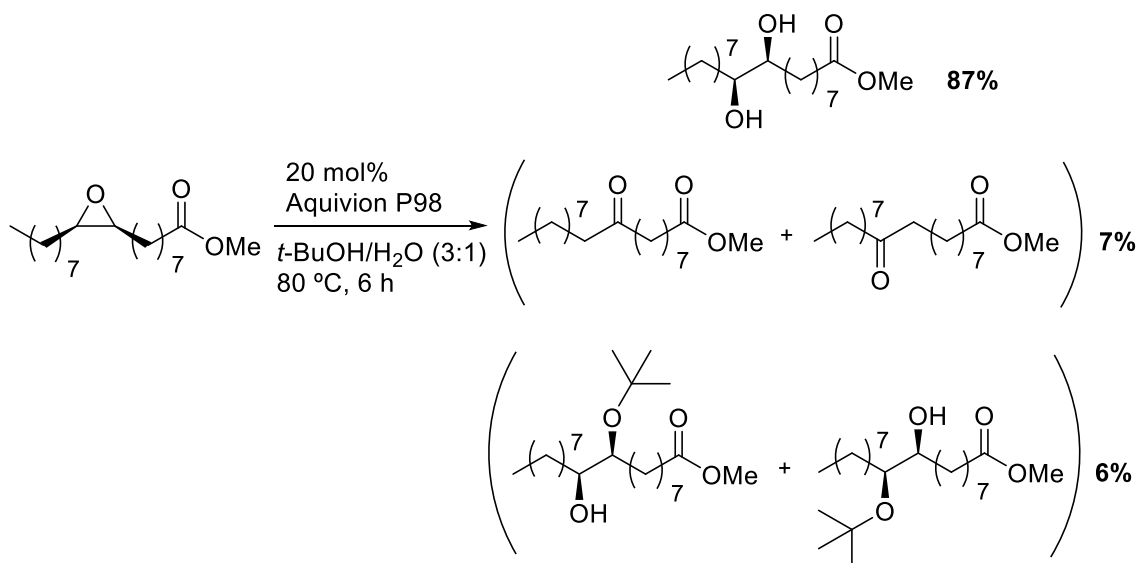
Este descenso de la reactividad con la resina Aquivion P98 puede ser debido al mismo efecto que se observó en la hidrólisis de los grupos -SO₂F (ver capítulo 2), es decir, que en las condiciones utilizadas la resina no se hinche y los grupos ácidos no se encuentren accesibles. Por esta razón, se buscaron otros métodos descritos en la literatura para la hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres o ácidos grasos que empleasen disolventes diferentes. Aparte de THF/H₂O (3:2), otra mezcla de disolventes muy utilizada es *t*-BuOH/H₂O (3:1).^{233,268} Esta mezcla de disolventes se probó en la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con varias resinas sulfónicas (Tabla 3.2).

En primer lugar, se probó a llevar a cabo la reacción calentando a 80°C junto con Aquivion P98 (Tabla 3.2, entrada 1). Se observó que la reacción se completó tras 6 horas con un rendimiento del *vic*-diol del 87%, superior al observado en 24h con Aquivion PW79S en THF/H₂O (80%). Cabe destacar que en estas condiciones se produce en menor medida la transposición de Meinwald (7%), pero se observa algo de adición de *t*-BuOH al epóxido (6%) (Esquema 3.20).

Tabla 3.2. Hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo en *t*-BuOH/H₂O (3:1).^a

Entrada	Catalizador	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	Diol (%) ^b	Cetona (%) ^b	<i>t</i> Bu-éter (%) ^b
1	Aquivion P98	80	6	>99	87	7	6
2	Nafion NR50	80	6	>99	88	7	5
3	Dowex 50Wx2	80	6	>99	84	12	4

^a Condiciones de reacción: 1,6 mmol de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, 10 mL de *t*-BuOH/H₂O (3:1). ^b Determinado por cromatografía de gases.



Esquema 3.20. Hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con Aquivion P98.

Cuando se filtró el sólido tras finalizar la reacción, se observó que la resina se había hinchado considerablemente. La presencia de una mezcla de alcohol y agua y el aumento de temperatura claramente favorecen este efecto, facilitando el acceso del epóxido a los grupos ácidos del Aquivion P98, y por lo tanto mejorando la reactividad. Para comprobar si este efecto se produce también en otras resinas anteriormente

probadas en esta reacción, como Nafion NR50 y Dowex 50Wx2, se decidió a llevar a cabo la reacción con dichas resinas en *t*-BuOH/H₂O a 80 °C. Se pudo observar que con Nafion NR50 se obtuvo un resultado casi idéntico, en términos de conversión y selectividad, que el obtenido con Aquivion P98 (Tabla 3.2, entradas 1 y 2). Este resultado era de esperar debido a que ambas son resinas perfluoroalcanosulfónicas de similar estructura. Con una resina arenosulfónica, como la Dowex 50Wx2, también se obtiene una conversión total a las 6 horas de reacción, con una selectividad similar hacia el *vic*-diol que las otras dos resinas (Tabla 3.2, entrada 3), al contrario de lo que ocurría al utilizar THF/H₂O (Tabla 3.1, entrada 4). La menor acidez de la resina arenosulfónica parece favorecer la transposición de Meinwald (12%). En cualquier caso, parece que la mezcla de *t*-BuOH/H₂O y el aumento de temperatura favorecen en gran medida la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con resinas sulfónicas de todo tipo, observándose a simple vista en todas el mismo efecto de hinchamiento.

Para optimizar la hidrólisis del epóxido del oleato de metilo en *t*-BuOH/H₂O (3:1), se estudió también la reacción con diferentes cantidades de Aquivion P98 a diferentes temperaturas (Tabla 3.3). Se probaron cantidades de catalizador de 5, 7,5, 10 y 20 mol%, y las temperaturas que se evaluaron fueron de 50 y 80 °C. Con 20 mol% de catalizador calentando a 50 °C se necesitaron 24 horas de reacción para obtener unos resultados similares a los obtenidos a 80 °C (Tabla 3.3, entradas 1 y 2). Al disminuir la cantidad de catalizador a 10 mol% y calentar a 80 °C, se necesitaron 16 horas para obtener unos resultados similares a los obtenidos con 20 mol% (Tabla 3.3, entrada 3). Sin embargo, al calentar a 50 °C se obtuvo un 81% de conversión tras 24 horas (Tabla 3.3, entrada 4). Por debajo del 10 mol%, se necesitó calentar a 80 °C para obtener conversiones cercanas al 100% tras 24 horas (Tabla 3.3, entradas 5 y 6). Por lo tanto, de forma general, se observó un descenso en la velocidad de reacción cuando se disminuyó la temperatura de reacción y la cantidad de catalizador, como era de esperar. Es importante señalar que la selectividad de la reacción no se vio afectada de manera significativa.

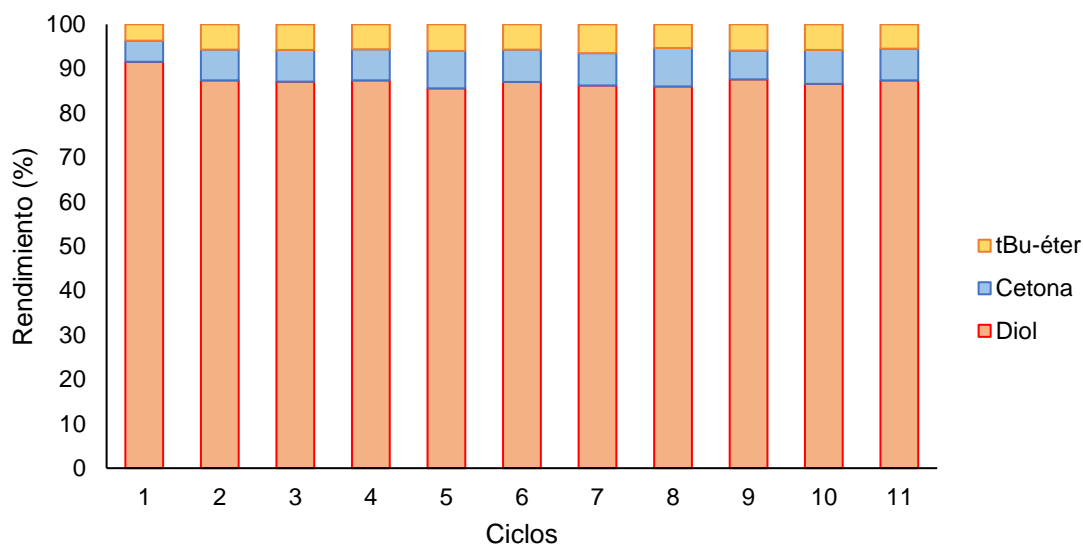
Como conclusión, el mejor resultado para la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, en términos de conversión y selectividad, en un tiempo de reacción aceptable y con una cantidad de catalizador razonable, se obtuvo empleando un 10 mol% de Aquivion P98 en *t*-BuOH/H₂O (3:1) a 80°C (Tabla 3.3, entrada 3).

Tabla 3.3. Optimización de la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con Aquivion P98 en *t*-BuOH/H₂O (3:1).^a

Entrada	mol%	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	Diol (%) ^b	Cetona (%) ^b	<i>t</i> Bu-éter (%) ^b
1	20	80	6	>99	87	7	6
2	20	50	24	97	84	7	6
3	10	80	16	>99	90	7	3
4	10	50	24	81	69	7	5
5	7,5	80	24	>99	88	7	5
6	5	80	24	96	84	6	5

^a Condiciones de reacción: 1,6 mmol de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, 10 mL de *t*-BuOH/H₂O (3:1), Aquivion P98. ^b Determinado por cromatografía de gases.

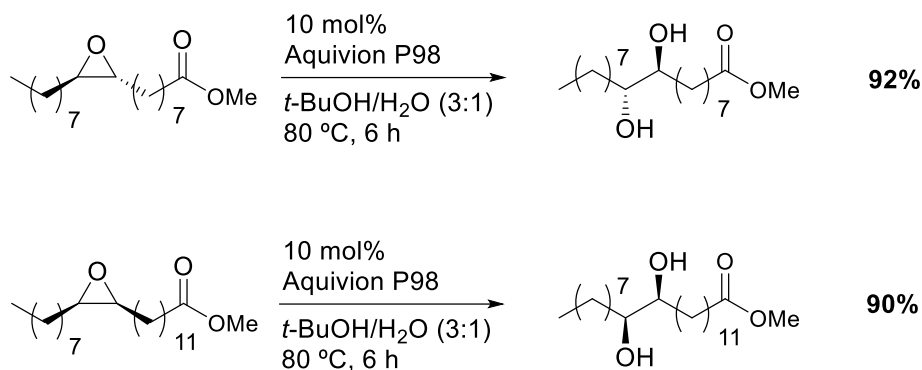
Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la hidrólisis catalítica del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, se estudió la posibilidad de recuperar y reutilizar la resina Aquivion P98 (Gráfica 3.1). Como se puede observar, la resina perfluoroalcanosulfónica Aquivion P98 se pudo reutilizar en al menos 11 ciclos en la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, obteniéndose una conversión total a las 16 horas de reacción en todos los ciclos. Cabe destacar que la selectividad apenas sufrió variación, obteniéndose entre un 87-90% de *vic*-diol, un 5-8% de cetona y un 3-5% del *t*Bu-éter. Además, tras 11 ciclos de reacción, la cantidad en peso de catalizador que se perdió fue insignificante (162,8 mg al inicio frente a 154,2 mg tras 11 ciclos), mostrando la excelente resistencia mecánica de la resina Aquivion 98. Por lo tanto, aparte de la eficacia mostrada para la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, la resina Aquivion P98 demostró un excelente resultado en el estudio de su reutilización.



Gráfica 3.1. Estudio de la reutilización de la resina perfluoroalquilsulfónica Aquivion P98 en la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo.

Terminado el estudio de la reutilización del Aquivion P98, se pasó a estudiar la aplicación de esta reacción a otros epóxidos de ésteres grasos insaturados. Como ocurrió en otras reacciones, los epóxidos seleccionados fueron los del elaidato (*trans*-9,10-epoxiestearato de metilo), erucato (*cis*-13,14-epoxidocosanoato de metilo), ricinoleato (*cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo) y linoleato de metilo (*cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo).

En primer lugar, se probó la reacción de hidrólisis con Aquivion P98 con los epóxidos del elaidato y erucato de metilo para la obtención de los *vic*-dioles correspondientes (Esquema 3.21), que se diferencian del epóxido del oleato de metilo por la estereoquímica del epóxido y por la longitud de la cadena alquílica, respectivamente (Tabla 3.4). Los resultados obtenidos en la hidrólisis de ambos epóxidos resultaron ser análogos a los obtenidos con el *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo, con pequeñas variaciones en la selectividad. Por lo tanto, al cambiar estereoquímica del epóxido o aumentar la longitud de la cadena alquílica no se produjeron cambios significativos en términos de conversión y selectividad.



Esquema 3.21. Hidrólisis del *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo (izquierda) y del *cis*-13-14-epoxidocosanoato de metilo (derecha) con Aquivion P98.

Tabla 3.4. Hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados con Aquivion P98.^a

Entrada	Epóxido	Conv. (%) ^b	Diol (%) ^b	Cetona (%) ^b	tBu-éter (%) ^b
1	<i>cis</i> -9,10-epoxiestearato de metilo	>99	90	7	3
2	<i>trans</i> -9,10-epoxiestearato de metilo	>99	92	2	6
3	<i>cis</i> -13,14-epoxidocosanoato de metilo	>99	90	4	6

^a Condiciones de reacción: 1,6 mmol de epóxido, 10 mL *t*-BuOH/H₂O (3:1), 10 mol% Aquivion P98, 80 °C, 16 h. ^b Determinado por cromatografía de gases.

Los dioles obtenidos se purificaron por cristalización en ciclohexano, tal y como se describe en la literatura.²³³ La configuración de los *vic*-dioles obtenidos a partir de los epóxidos *trans* o *cis* derivados de ésteres grasos insaturados se encuentra descrita en la literatura.²³ La hidrólisis de un epóxido con configuración *cis* da lugar a la formación del *sin*-diol, mientras que a partir del epóxido *trans* se forma el *anti*-diol. Ambos dioles se pueden diferenciar por ¹H-RMN por el desplazamiento químico de los protones unidos a los carbonos que llevan los grupos hidroxilos.²³⁶ Mientras que en el *sin*-9,10-dihidroxiestearato los protones en α a los grupos hidroxilos aparecen sobre 3,4 ppm, en el *anti*-9,10-dihidroxiestearato de metilo aparecen sobre 3,6 ppm. Por análisis de ¹H-RMN de los 1,2-dioles obtenidos a partir de los epóxidos del oleato y erucato de metilo (epóxidos *cis*) y del epóxido del elaidato de metilo (epóxido *trans*), se comprobó que, efectivamente, a partir de los dos primeros se han obtenido los *vic*-dioles con configuración *sin* y a partir del epóxido del elaidato de metilo se ha obtenido el *vic*-diol con configuración *anti* (Figura 3.1).

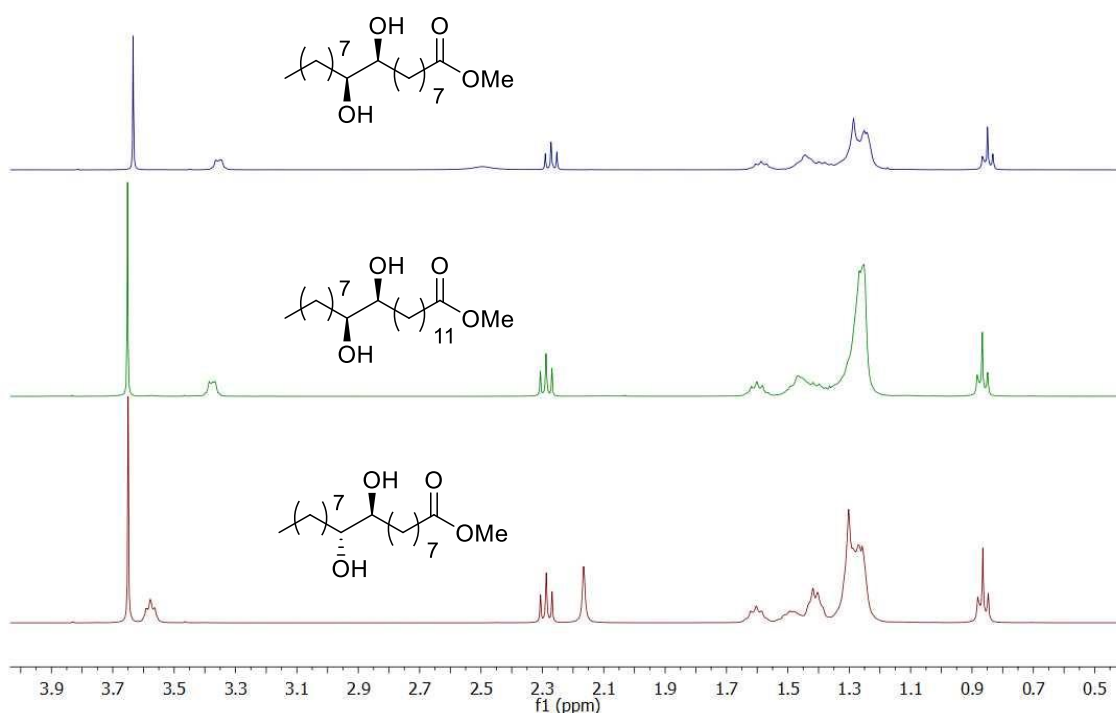


Figura 3.1. Espectros de ^1H -RMN apilados de los *vic*-dioles obtenidos: *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo (arriba), *sin*-13,14-dihydroxidocosanoato de metilo (centro) y *anti*-9,10-dihidroxiestearato de metilo (abajo).

Una vez estudiada la hidrólisis con Aquivion P98 de los epóxidos del erucato y elaidato de metilo, se abordó la aplicación de esta reacción a epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados con funcionalidades adicionales. En primer lugar, se estudió la hidrólisis de la mezcla de los dos diastereoisómeros del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo (epóxidos derivados del ricinoleato de metilo). Al llevar a cabo la reacción empleando las condiciones optimizadas, se observó por cromatografía de gases que a las 16 horas de reacción se había consumido todo el epóxido, dando lugar a la formación de tres productos (Figura 3.2). El producto mayoritario de la reacción es el 9,10,12-trihidroxiestearato de metilo, mientras que los dos productos minoritarios ya se identificaron previamente en la reacción de transposición del epóxido con SAC-13, descrita en el primer capítulo de la tesis. Debido a que la hidrólisis se lleva a cabo con un catalizador ácido es lógico pensar que la transposición del epóxido aparezca como reacción competitiva en este medio, como se observó en el caso de los epóxidos anteriores con la formación de pequeños porcentajes de cetonas. Sin embargo, como con la reacción de epoxidación del ricinoleato, la transposición del epóxido a cetona no se llega a producir, sino que una vez que se protona el epóxido, este sufre un ataque intramolecular por parte del hidroxilo para originar una estructura del tipo 3-

hidroxitetrahydrofurano. La presencia del furano aromático se explicó como una deshidratación del hidroxitetrahydrofurano a dihydrofurano y posterior aromatización mediante un mecanismo desconocido.

Por lo tanto, la reacción de hidrólisis de la mezcla de los dos diastereoisómeros del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo con Aquivion P98 en *t*-BuOH/H₂O (3:1) a 80 °C se completó tras 16 horas, obteniéndose como producto mayoritario la mezcla de los dos diastereoisómeros del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo (75%), mientras que los compuestos con estructuras tipo furano y 3-hidroxitetrahydrofurano se obtuvieron como compuestos minoritarios con un 12% y un 13%, respectivamente (Esquema 3.22). Cabe destacar que este resultado mejora significativamente el descrito en la literatura para la obtención del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo a partir de la hidrólisis de los epóxidos derivados del ricinoleato de metilo empleando H₃PO₄ en *t*-BuOH/H₂O a reflujo (25% de rendimiento).²³³

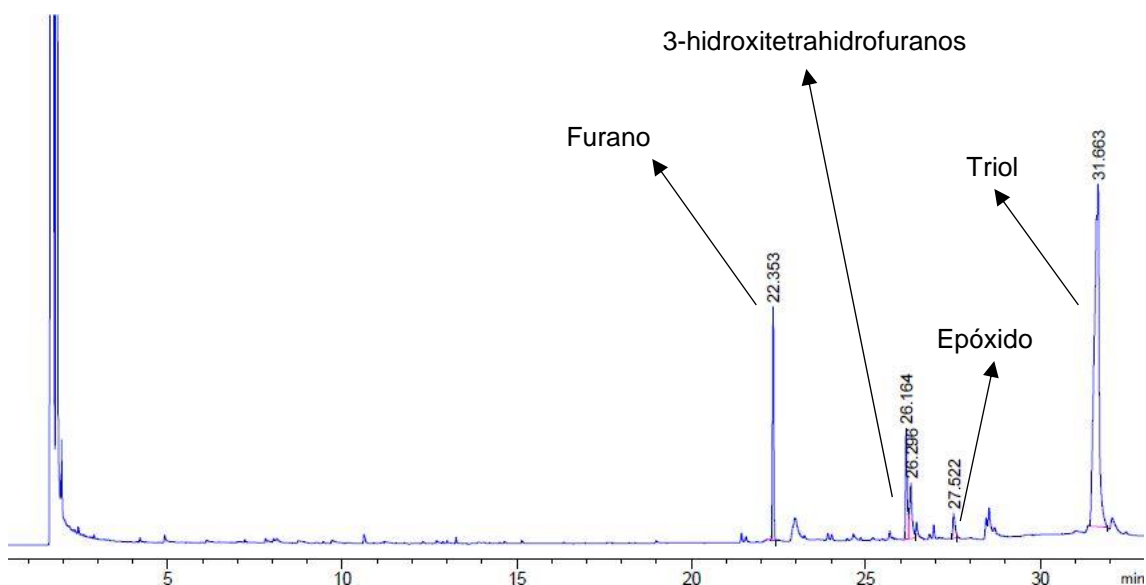
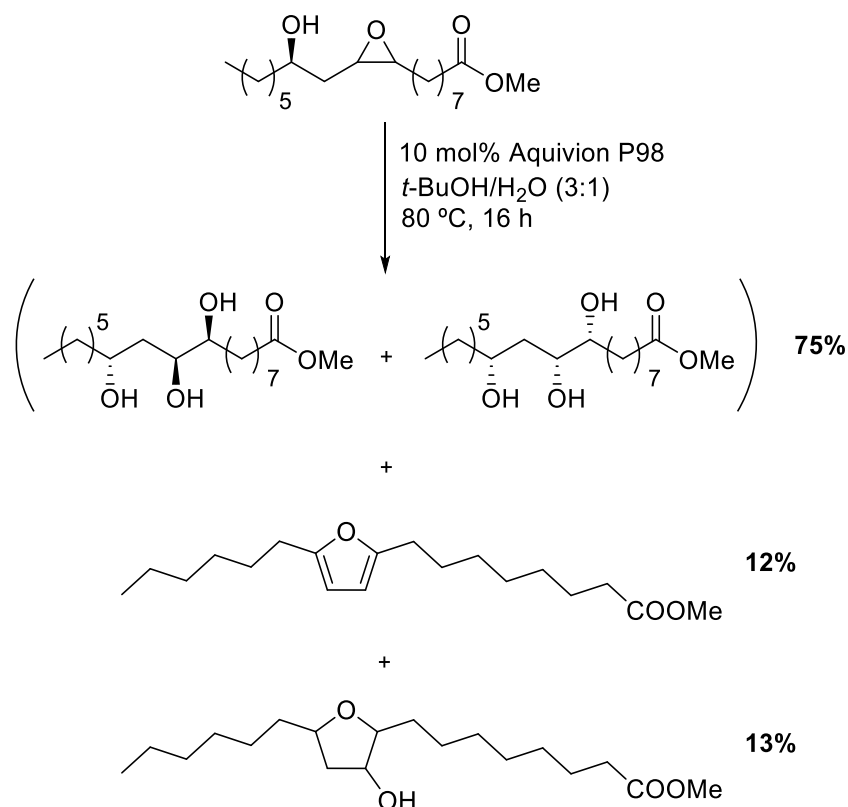


Figura 3.2. Cromatograma de gases de la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo con Aquivion P98.



Esquema 3.22. Reacción de hidrólisis del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo con Aquivion P98.

Como se acaba de comentar, el 9,10,12-trihidroxiestearato de metilo es el producto mayoritario de la hidrólisis del epóxido del ricinoleato de metilo con Aquivion P98. Teniendo en cuenta que en la reacción de hidrólisis a partir del epóxido *cis* se forma el *sin*-diol, se debe formar una mezcla de los dos diastereoisómeros del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo. La mezcla de estos dos productos, (9*S*,10*S*,12*R*)-9,10,12-trihidroxiestearato de metilo y (9*R*,10*R*,12*R*)-9,10,12-trihidroxiestearato de metilo, se consiguió aislar por cristalización en ciclohexano, lo que ayudó para la asignación de sus señales por RMN por comparación con lo descrito en la literatura.²³³ Por ¹H-RMN (Figura 3.3), se pueden observar tres multipletes (3,4, 3,7 y 3,9 ppm) que integran por un protón cada uno, correspondientes a los tres protones en los tres carbonos que llevan los grupos hidroxilos. Además, se pueden observar los protones de los grupos hidroxilos que aparecen como un singlete sobre 3,1 ppm que integra por tres protones. Por HSQC (Figura 3.4), se identificaron los tres carbonos unidos a los grupos hidroxilo.

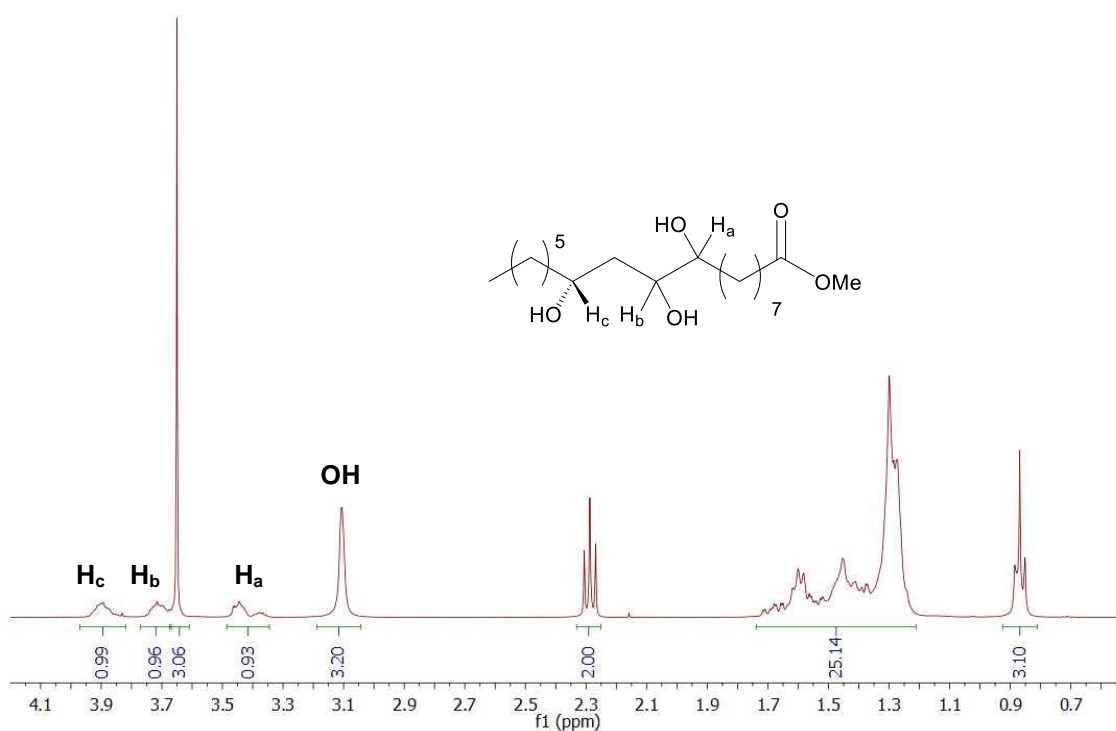


Figura 3.3. Espectro de ^1H -RMN del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo.

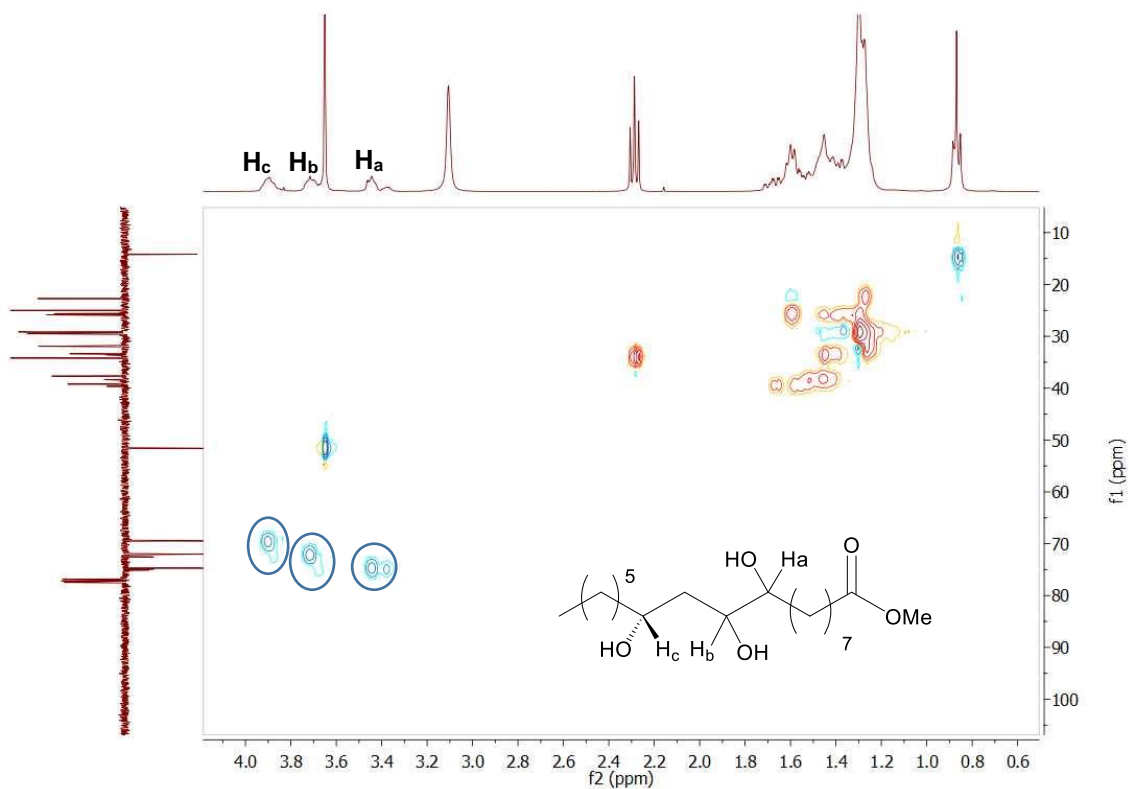
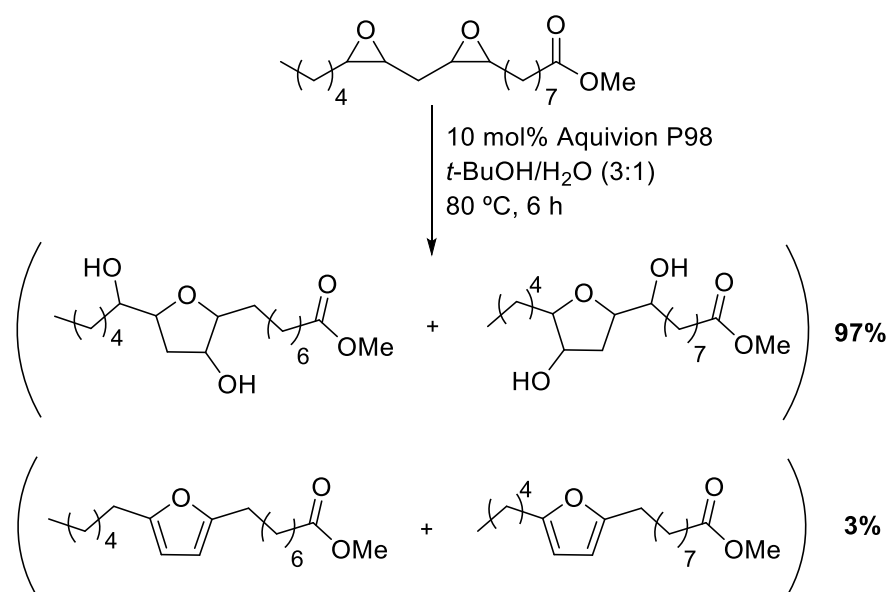


Figura 3.4. Espectro de HSQC del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo.

Por último, se estudió la hidrólisis de la mezcla de diastereoisómeros del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo (diepóxidos del linoleato de metilo) con Aquivion P98 (Esquema 3.23). Por cromatografía de gases, se observó una conversión total de los diepóxidos del linoleato de metilo tras 6 horas de reacción (Figura 3.5). En el cromatograma se pueden observar varias señales que ya fueron identificadas cuando se estudió la transposición de Meinwald de los diepóxidos del linoleato de metilo (ver capítulo 1). Estas señales se deben a los dos posibles furanos (9,12 y 10,13) que se forman, en un pequeño porcentaje (3%), por la transposición de Meinwald de uno de los dos epóxidos y posterior ataque nucleofílico de la cetona formada al otro epóxido protonado (ver capítulo 1).



Esquema 3.23. Reacción de hidrólisis del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo con Aquivion P98.

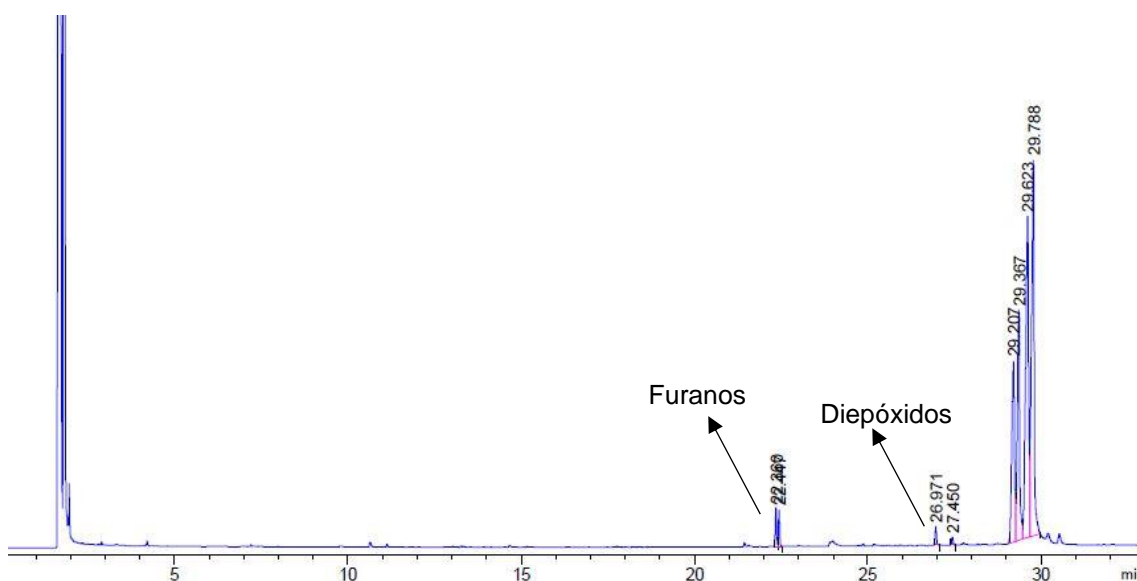
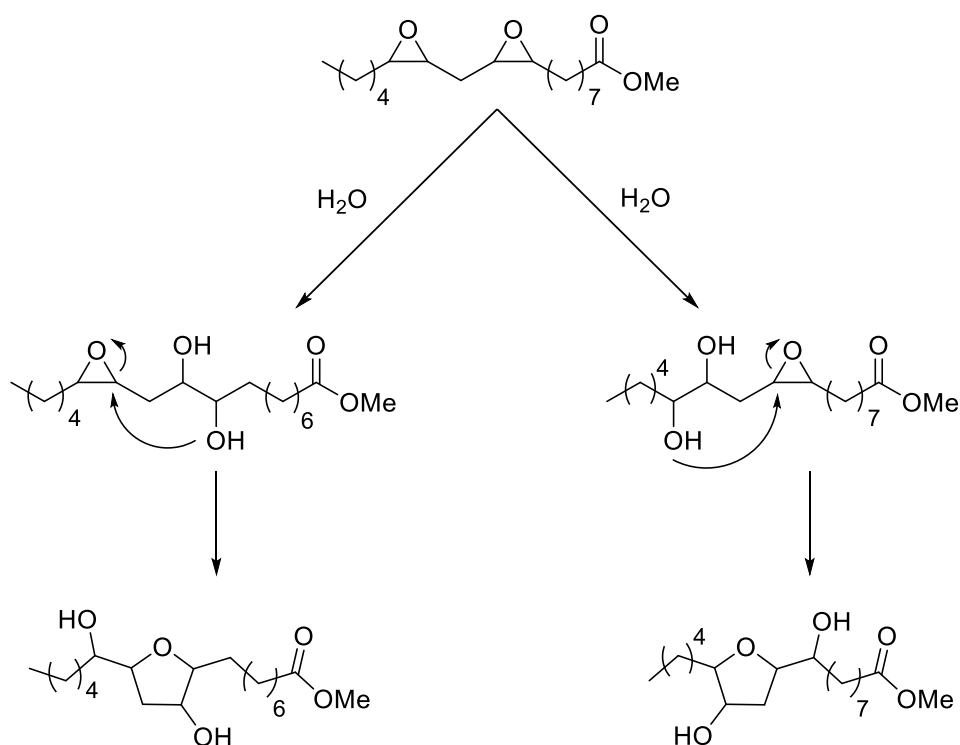


Figura 3.5. Cromatograma de gases de la hidrólisis del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo con Aquivion P98.

En un principio se pensó que los cuatro picos que aparecen entre 29 y 30 min en el cromatograma de gases corresponderían a todos los posibles diastereoisómeros del *sin, sin*-9,10:12,13-tetrahidroxiestearato de metilo, los productos esperados de la hidrólisis de los diepóxidos del linoleato de metilo. Sin embargo, el análisis por RMN del crudo de reacción mostró que no se trataban de dichos compuestos, sino de moléculas de estructura más compleja. En la bibliografía, se encuentra descrita la hidrólisis de los diepóxidos del linoleato de metilo empleando alúmina como catalizador.²⁶⁹ En esta reacción se obtenían estructuras del tipo tetrahidrofurano con dos grupos hidroxilo, las cuales se forman en dos pasos: primero, la hidrólisis de uno de los epóxidos formando el *vic*-diol correspondiente; y segundo, el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo distal al carbono más cercano del epóxido (Esquema 3.24). En la bibliografía también está descrito que, en el segundo paso, el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo proximal al carbono más alejado del epóxido no está favorecido termodinámicamente.²⁷⁰



Esquema 3.24. Esquema general del mecanismo de reacción para la formación de tetrahidrofuranodiolos derivados de la hidrólisis de los diepóxidos del linoleato de metilo.

Por lo tanto, al llevar a cabo la hidrólisis de la mezcla de diastereoisómeros del *cis,cis*-9,12:12,13-diepoxiestearato de metilo con Aquivion P98 en *t*-BuOH/H₂O (3:1) a 80 °C se obtuvo una conversión total a las 6 horas de reacción con una selectividad del 97% hacia los tetrahidrofuranodiolos. Estos compuestos se encuentran caracterizados en la literatura y sus espectros de RMN concuerdan con los productos obtenidos.²⁶⁹ Por ¹H-RMN (Figura 3.6), se pueden observar una gran cantidad de señales entre 3,3 y 4,3 ppm que se deben a los protones en los diferentes carbonos unidos a oxígeno (hidroxilo y éter), a excepción del singlete correspondiente al metilo del éster. El conjunto de estas señales integra por 4 protones. Además, la señal correspondiente a los protones de los grupos hidroxilo, que integra por 2 protones, aparece sobre 3,1 ppm. Por HSQC (Figura 3.7), se puede observar la correlación de los protones a sus correspondientes carbonos, ya que los carbonos unidos al grupo éter y los que llevan grupos hidroxilo poseen un desplazamiento químico entre 80-84 ppm y 70-74 ppm, respectivamente.

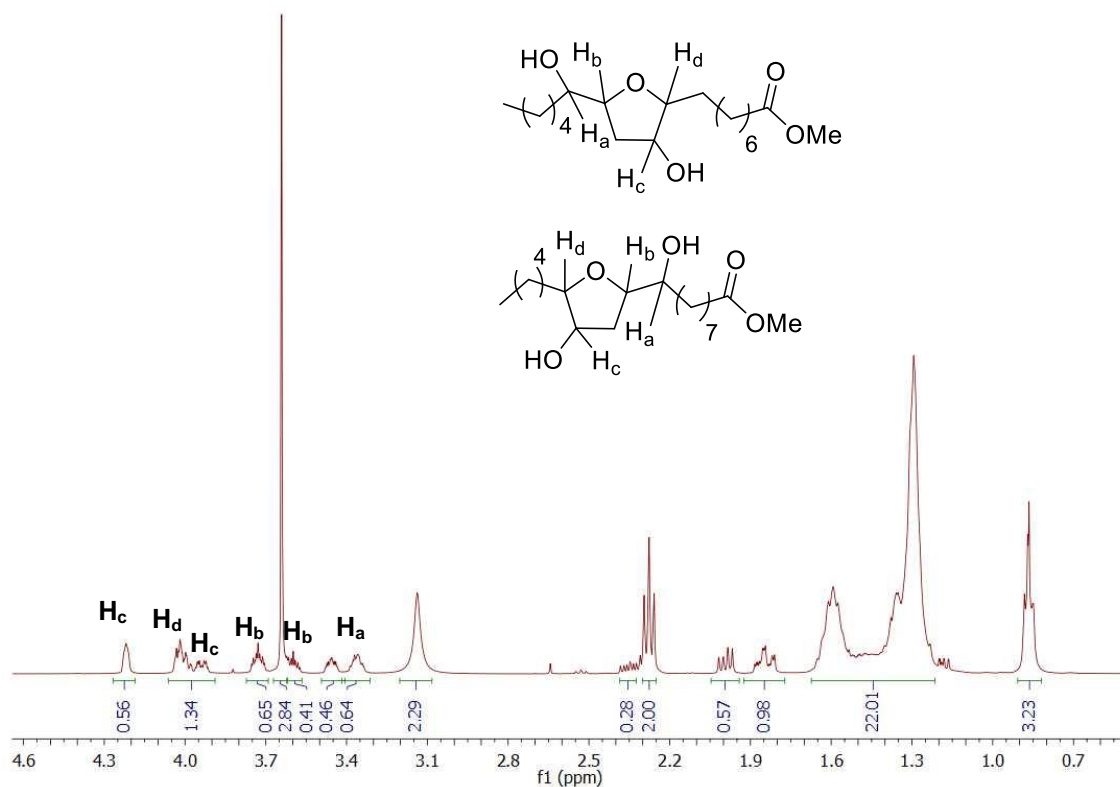


Figura 3.6. Espectro de ^1H -RMN de los productos de la reacción de hidrólisis de los diepóxidos del linoleato de metilo.

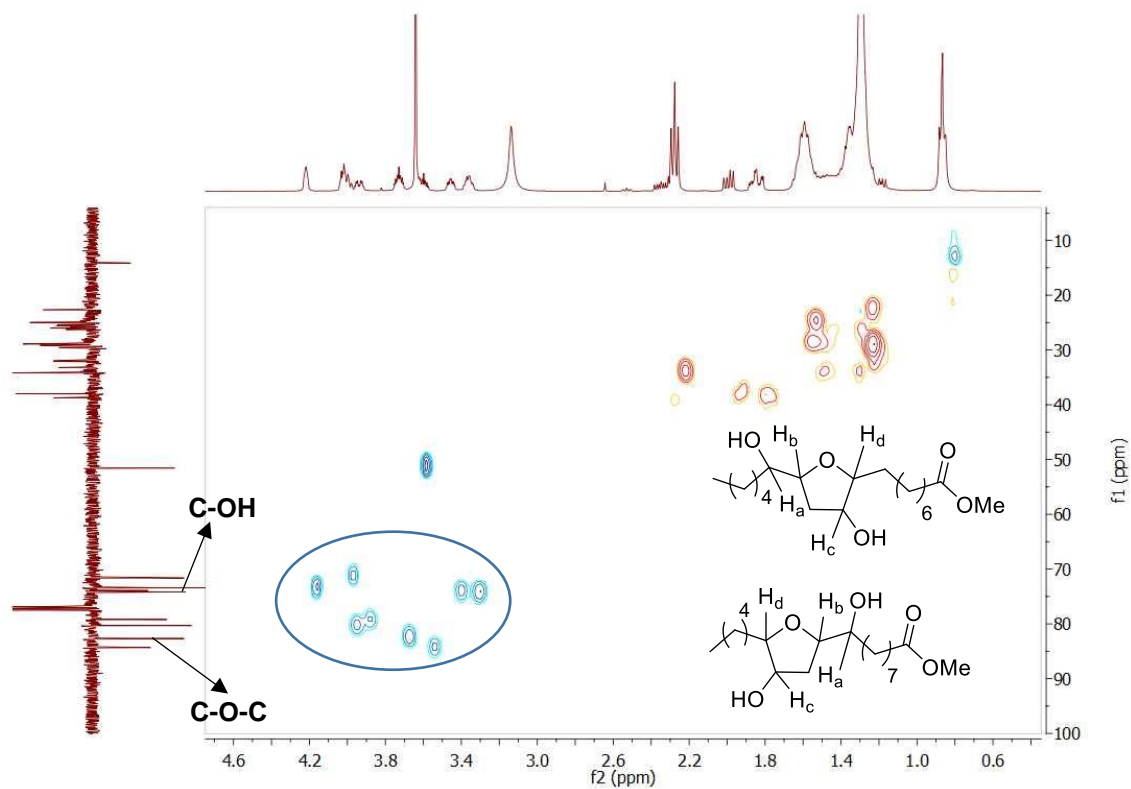
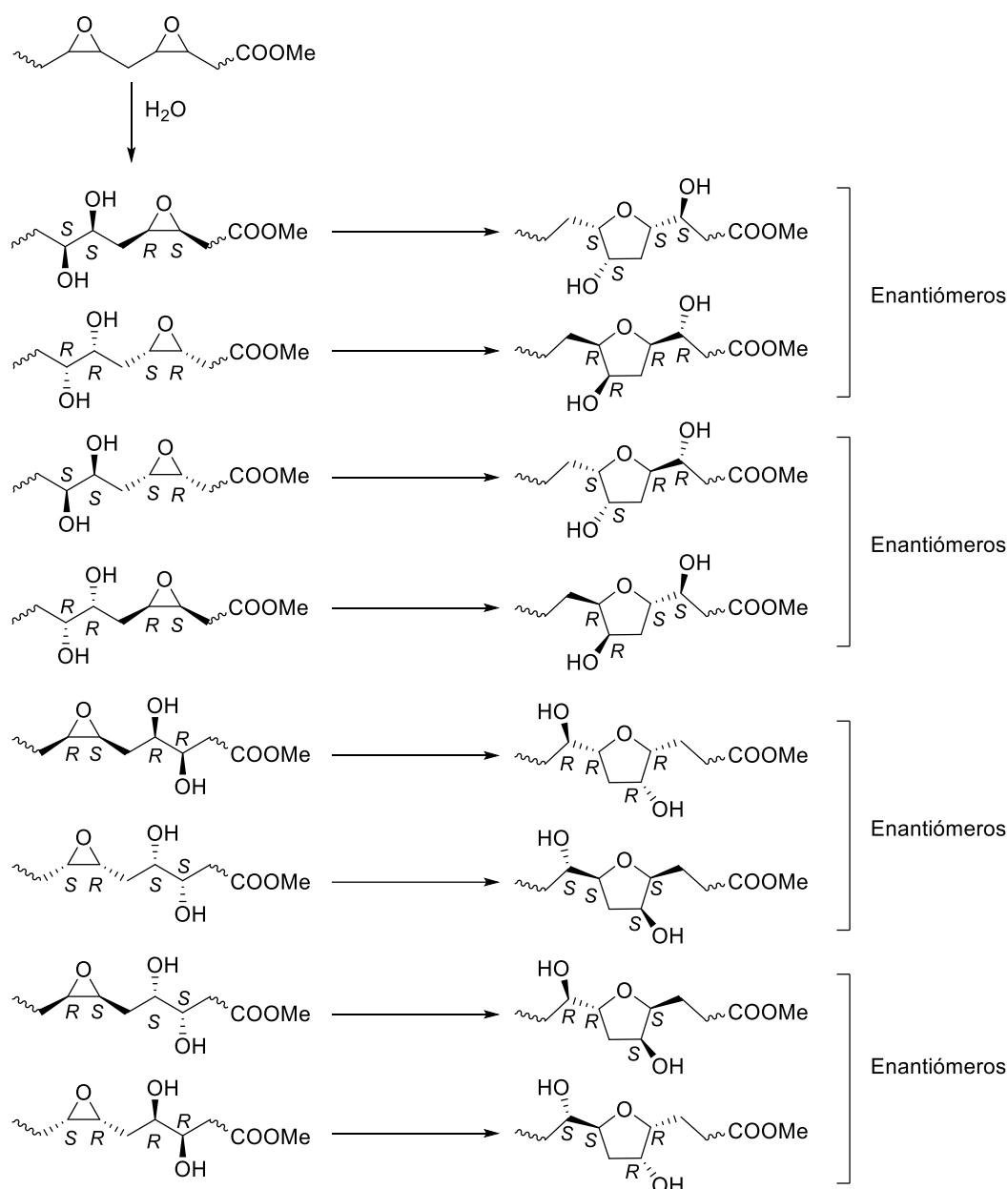


Figura 3.7. Espectro de HSQC de los productos de la reacción de hidrólisis de los diepóxidos del linoleato de metilo.

Ahora bien, si se tiene en cuenta que la hidrólisis de los epóxidos *cis* da lugar a la formación de los *sin*-dioles, se pueden llegar a formar 8 estereoisómeros diferentes del intermedio de la reacción (Esquema 3.25). Como se comentó anteriormente, la ciclación más favorable termodinámicamente se produce mediante el ataque nucleofílico del hidroxilo más alejado del epóxido al carbono más cercano del mismo, por lo que daría lugar a la formación de 8 estereoisómeros diferentes de tetrahidrofuranodioles, que forman 4 parejas de enantiómeros. Esto explicaría por qué se observan 4 picos en el cromatograma de gases y la complejidad de las señales observadas por $^1\text{H-RMN}$ y APT.

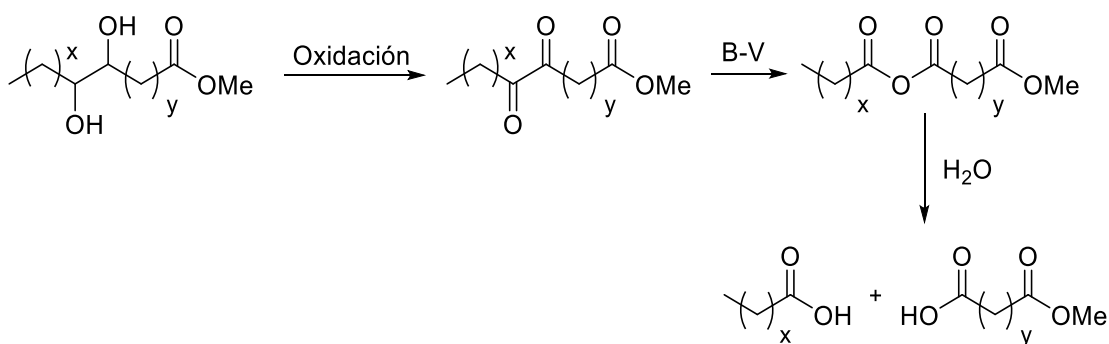


Esquema 3.25. Esquema general de la formación de los diferentes estereoisómeros de los tetrahidrofuranodioles procedentes de la hidrólisis de los diepóxidos del linoleato de metilo.

3.2.2. Rotura oxidativa de dioles vecinales derivados de ésteres grasos insaturados

Uno de los objetivos de esta tesis es la obtención, a partir de ésteres o ácidos grasos insaturados, de monómeros o moléculas plataforma de menor tamaño por rotura mediante un método catalítico y sostenible. Como ya se ha comentado, en la literatura existen muchos métodos descritos para la rotura de ácidos o ésteres grasos insaturados, bien de forma directa o a través del epóxido, por ozonolisis²⁸ o mediante métodos alternativos que emplean catalizadores basados en metales de transición y/u oxidantes con bajo contenido en oxígeno activo, y por tanto de baja economía atómica, como peryodatos o percloratos.^{29,258,260,262,264,271} En el primer capítulo de la tesis se intentó llevar a cabo sin éxito un proceso catalítico y sostenible de rotura, mediante la hidrólisis de ésteres o amidas derivadas de ácidos grasos obtenidas mediante la oxidación de Baeyer-Villiger o la transposición de Beckmann, respectivamente.

Otra posibilidad, que es la que se va a estudiar aquí, es la obtención de las 1,2-dicetonas por oxidación de los *vic*-dioles obtenidos en el apartado anterior. Con las 1,2-dicetonas se intentaría llevar a cabo la reacción de Baeyer-Villiger, ya que, en principio, deben ser más reactivas que los cetoestearatos, formándose los correspondientes anhídridos. Como ya se sabe, los anhídridos son fácilmente hidrolizables, por lo que la rotura de la molécula y la obtención de monómeros a partir de derivados de ésteres grasos insaturados se podría llevar a cabo mediante este método de manera sencilla (Esquema 3.26).



Esquema 3.26. Obtención de ácidos y diácidos vía oxidación de Baeyer-Villiger de 1,2-dicetonas obtenidas por oxidación de *vic*-dioles derivados de ésteres grasos insaturados.

3.2.2.1. Determinación de resultados

La determinación de resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases. El cálculo de la conversión del sustrato y del rendimiento del producto de cada reacción se llevó a cabo, de forma aproximada, mediante la relación de las áreas de las señales de los reactivos y de los productos observados por cromatografía de gases:

$$\text{Conversión (\%)} = 100 - 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{sustrato}}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

$$\text{Rendimiento } X \text{ (\%)} = 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{producto } X}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

3.2.2.2. Resultados y discusión

El sustrato de referencia elegido para optimizar la oxidación de *vic*-dioles fue el *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo. La oxidación se llevó a cabo mediante el método de oxidación de alcoholes secundarios con KBr y Oxone®,²¹⁵ ya aplicado al 9(10)-hidroxiestearato de metilo como se ha descrito en el segundo capítulo de la tesis. Dado que el *vic*-diol posee dos grupos hidroxilos que oxidar, se doblaron las cantidades de catalizador (20 mol% KBr) y oxidante (relación molar Oxone®/sustrato de 4) optimizadas para la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo. La reacción no se pudo monitorizar por cromatografía de gases, como ya ocurrió en la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo mediante este método (ver capítulo 2), ya que por alguna razón que se desconoce no se observan los picos de los productos en el cromatograma de cualquier muestra recogida, por lo que, tras 24 horas de reacción, se llevó a cabo el tratamiento de la reacción y se analizó el crudo por cromatografía de gases y RMN.

Por cromatografía de gases, se observó una conversión del 90% y la aparición de dos picos a 9,1 y 12,9 min (Figura 3.8). Por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM), los picos se identificaron como ácido nonanoico y monometil éster del ácido azelaico, que se obtuvieron como una mezcla 1:1 con un rendimiento aislado del 89% (Esquema 3.27).

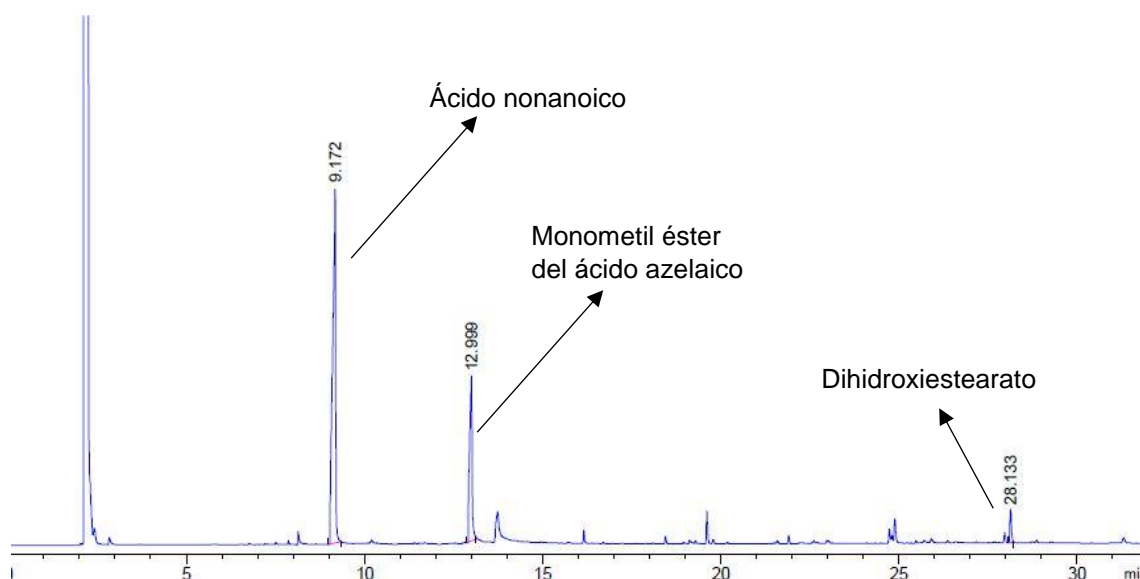
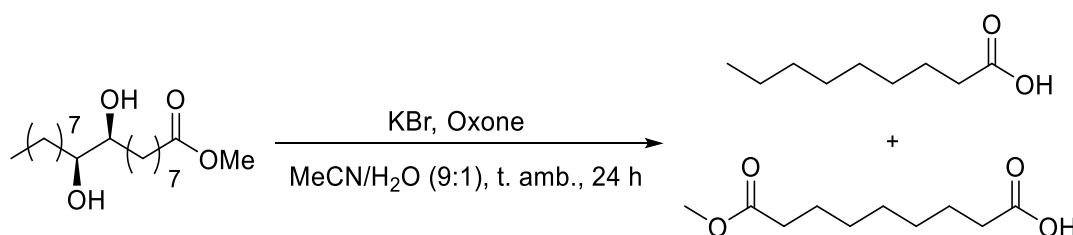


Figura 3.8. Cromatograma de gases del crudo de la oxidación del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo.



Esquema 3.27. Rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo con KBr y Oxone®.

Para analizar más fácilmente el crudo de reacción por RMN, éste se esterificó con MeOH previamente para tener todos los compuestos como ésteres metílicos, y el espectro de ¹H-RMN indicó que se trataba de una mezcla 1:1 de nonanoato de metilo y azelato de dimetilo (Figura 3.9). Se puede observar que: el singlete correspondiente a los ésteres metílicos (3,65 ppm) integra por 9, el triplete correspondiente a los protones en α al grupo éster (2,3 ppm) integra por 6, la señal correspondiente a los protones en β al grupo éster (1,6 ppm) integra por 6 y que el triplete correspondiente a los protones del metilo terminal de la cadena del nonanoato de metilo (0,88 ppm) integra por 3.

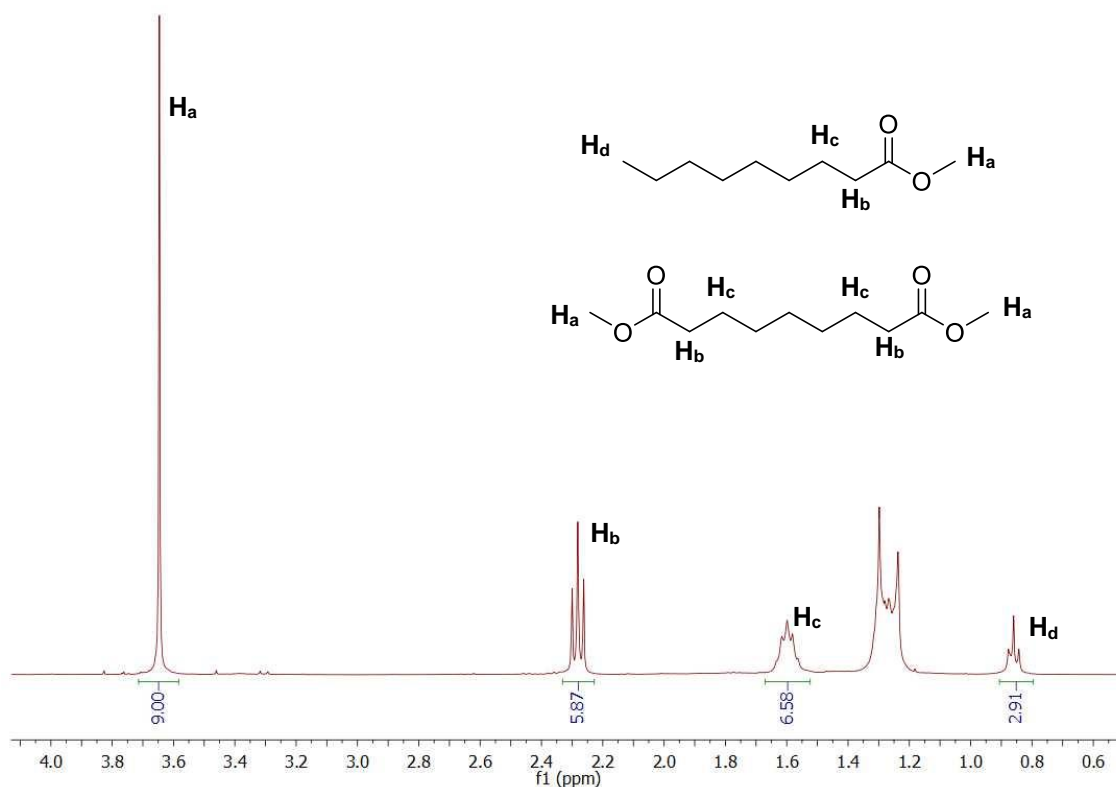


Figura 3.9. Espectro de ^1H -RMN de una mezcla nonanoato de metilo y azelato de dimetilo en proporción 1:1.

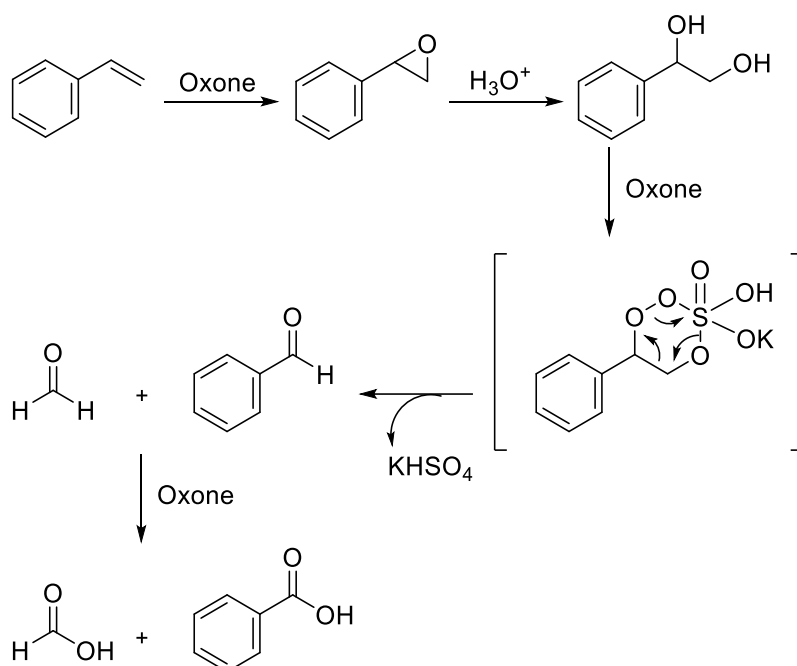
Por lo tanto, la oxidación del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo con KBr y Oxone® no da lugar a la formación de la 1,2-dicetona, sino directamente a la rotura oxidativa del *vic*-diol. Este resultado es mejor que lo esperado, ya que en un solo paso se han obtenido el ácido nonanoico y el monometil éster del ácido azelaico como únicos productos a través de la rotura oxidativa del *vic*-diol derivado del oleato de metilo mediante un sistema catalítico libre de metales de transición y de oxidantes tóxicos y peligrosos.

En la literatura, se ha descrito la rotura de alquenos hasta ácidos carboxílicos a través de oxidaciones en cascada con Oxone®.²⁷² Para comprobar si no es necesario partir del *vic*-diol y se puede partir del alqueno, se intentó llevar a cabo la rotura a partir del oleato de metilo empleando el método descrito anteriormente con KBr y Oxone® (**Método A**) y el método descrito en la literatura solamente con Oxone® a 90°C (**Método B**).

Empleando el **método A**, se observó por cromatografía de gases que la reacción no avanza hasta la rotura de la molécula, sino que se obtiene como producto mayoritario el 9,10-dihidroxiestearato de metilo con un 54% de rendimiento a las 24 horas de reacción. También se observaron otros productos como el 9,10-epoxiestearato de metilo

(3%), 9(10)-cetoestearato de metilo (6%) y otros que no se pudieron llegar a identificar (25%). Mediante el **método B** sí que se llegaron a obtener productos de rotura, como el nonanal (2%), el ácido octanoico (5%), el ácido nonanoico (33%), el monometil éster del ácido azelaico (2%) y lactonas de cadena corta (12%). Sin embargo, también se observaron otros productos entre los que se identificaron el 9,10-epoxiestearato de metilo (2%) y el 9(10)-cetoestearato de metilo (5%). Por lo tanto, mientras que empleando el método A no se produjo la rotura oxidativa del oleato de metilo, mediante el método B descrito en la literatura sí que se produjo la rotura de la molécula, obteniéndose un 54% de rendimiento en productos de rotura. Sin embargo, no es tan eficaz ni tan selectiva como la que hemos observado con KBr y Oxone® a partir del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo, reforzando este método.

Por otro lado, también se ha descrito en la literatura que la rotura de varios alquenos con sustituyentes aromáticos con Oxone® ocurre a través de un intermedio cíclico formado por el diol vecinal intermedio y el Oxone® (Esquema 3.28).²⁷² Si este mecanismo de reacción ocurre en la rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo con KBr y Oxone®, el KBr no sería necesario para llevar esta reacción. Por esta razón, se probó a llevar a cabo la reacción en ausencia de KBr. Sin embargo, no se obtuvo conversión tras 24 horas de reacción. Este resultado evidencia la necesidad del KBr para la rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo con Oxone® y por tanto se puede descartar este mecanismo.



Esquema 3.28. Mecanismo descrito para la rotura oxidativa del estireno con Oxone®.²⁷²

Una vez comprobada la conveniencia de partir desde el *vic*-diol y la necesidad de utilizar KBr para llevar a cabo la rotura oxidativa, se llevó a cabo la reacción en *t*-BuOH/H₂O (3:1), el disolvente empleado en la hidrólisis ácida de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados, requisito para plantear un proceso en tándem. Tras 24 horas de reacción, se obtuvo una conversión del 98% y un rendimiento aislado del 92% de una mezcla 1:1 de ácido nonanoico y monometil éster del ácido azelaico. Por lo tanto, la reacción de rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo funcionó incluso mejor en *t*-BuOH/H₂O (3:1) que en MeCN/H₂O (9:1), donde había alcanzado un 90% de conversión. Además, el empleo de *t*-BuOH/H₂O (3:1) como disolvente abre la puerta a una posible combinación en tándem y/o 'one-pot' de la hidrólisis de epóxidos con la rotura oxidativa de *vic*-dioles.

Para intentar detectar posibles intermedios de reacción y arrojar luz sobre el mecanismo, se repitió la reacción y se detuvo a las 6 horas, dada la imposibilidad de monitorización con el tiempo. Por cromatografía de gases (Figura 3.10) se observaron varios picos, que se identificaron por CG-EM: ácido nonanoico (9,0 min), monometil éster del ácido azelaico (12,9 min), 9,10-dioxoestearato de metilo (24,8 min), 9(10)-hidroxi-10(9)-oxoestearato de metilo (26,7 min) y 9,10-dihidroxiestearato de metilo (27,9 min). Por ¹H-RMN, también se pueden observar las señales correspondientes a la α -hidroxicetona y a la 1,2-dicetona, compuestos ya descritos en la literatura (Figura 3.11).²⁷³ Las señales sobre 4,20 y 2,45 ppm se deben al protón H_b en el carbono que lleva el grupo hidroxilo y a los protones H_c en α al grupo carbonilo, respectivamente, de la α -hidroxicetona, mientras que el triplete sobre 2,7 ppm se debe a los protones H_d en α a los grupos carbonilos de la 1,2-dicetona.

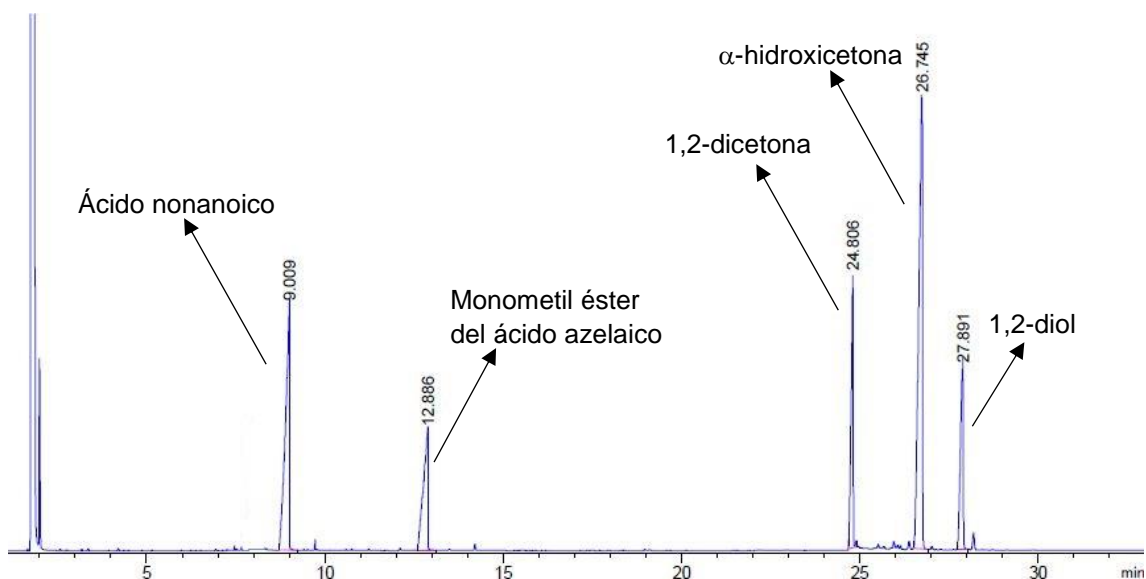


Figura 3.10. Cromatograma de gases de la rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo tras 6 horas de reacción.

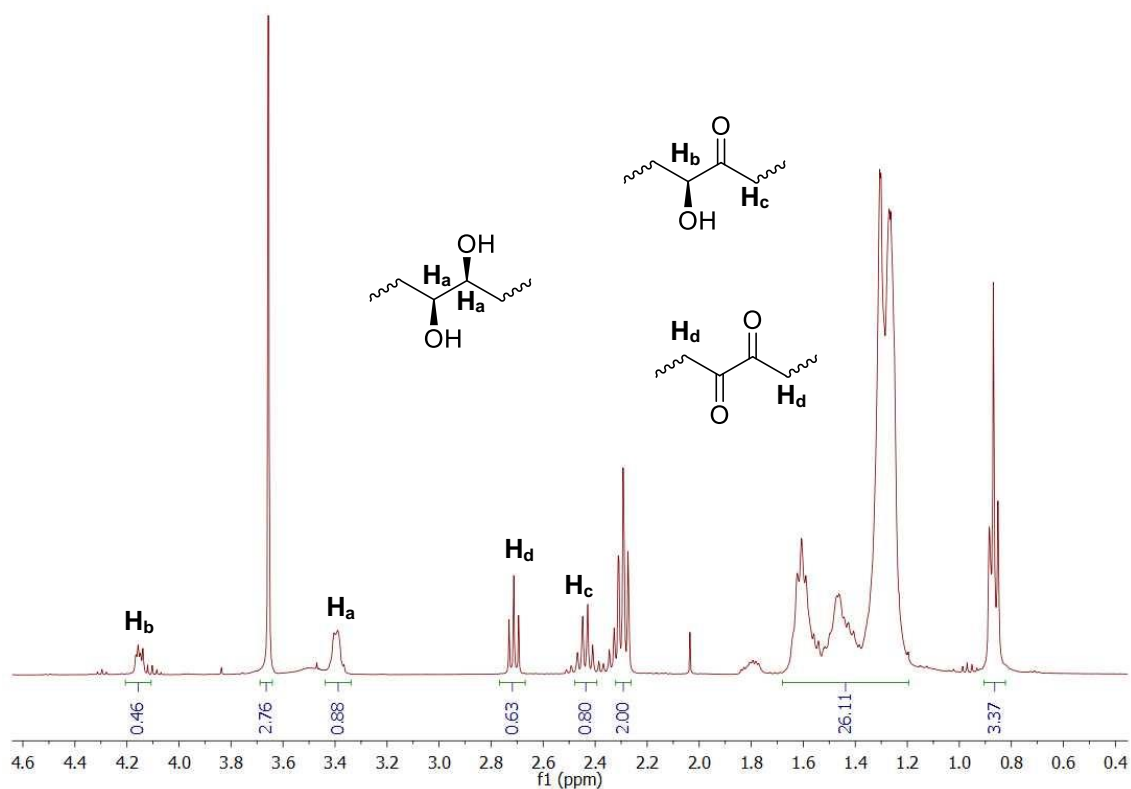
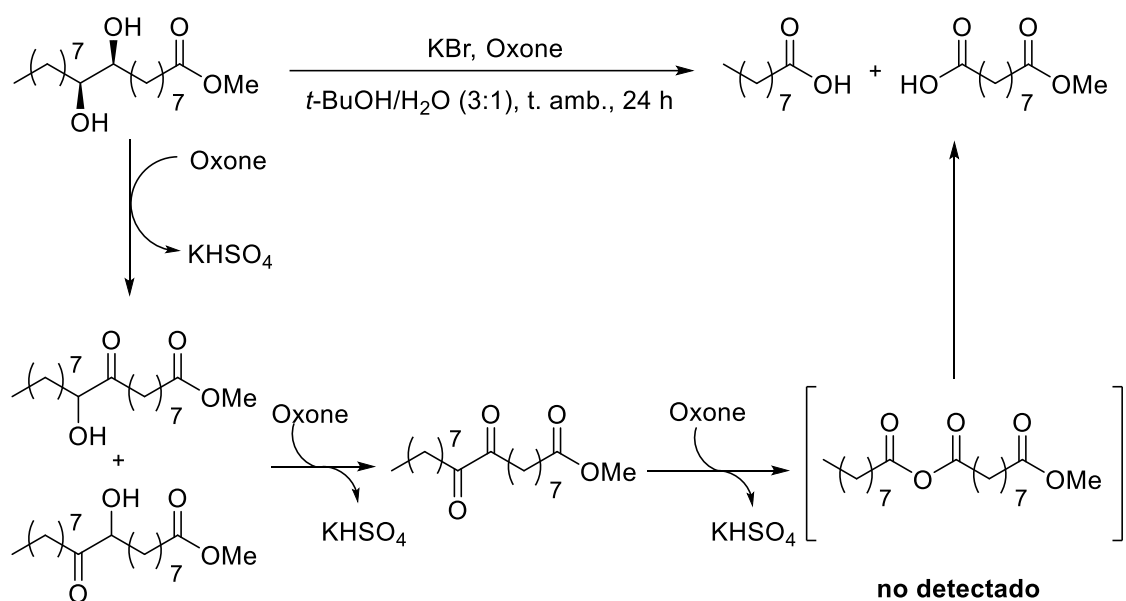


Figura 3.11. Espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción de la rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo tras 6 horas de reacción.

Cabe destacar que los mismos intermedios de reacción se detectaron cuando se llevó a cabo la reacción con menos oxidante, con relación molar Oxone®/sustrato de 1 y 2.

La presencia de α -hidroxicetona y 1,2-dicetona nos permite desarrollar una hipótesis sobre el mecanismo de la reacción (Esquema 3.29). En primer lugar, uno de los hidroxilos del 1,2-diol se oxida a cetona, para dar las α -hidroxicetonas, y a continuación se produce la segunda oxidación hasta la 1,2-dicetona. A partir de ella, se debe formar el anhídrido por oxidación de Baeyer-Villiger, intermedio que debe hidrolizarse rápidamente en el medio de reacción acuoso, ya que no se detecta por cromatografía de gases, para dar lugar al ácido nonanoico y al monometil éster del ácido azelaico.



Esquema 3.29. Mecanismo de reacción propuesto para la rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo con KBr y Oxone®.

Por otra parte, en el mismo artículo que se describe el método de oxidación de alcoholes secundarios empleando KBr y Oxone®, estaba descrito un método de oxidación alternativo formado por KBr, *p*-toluenosulfónico y H₂O₂.²¹⁵ Este método ya se aplicó para la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo en el segundo capítulo de la tesis, a partir del cual se desarrolló un método catalítico heterogéneo para la oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo empleando KBr, una resina sulfónica y agua oxigenada. Por lo tanto, se intentó a llevar a cabo la rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo con KBr/*p*-toluenosulfónico/H₂O₂ (Tabla 3.5) con el objetivo de transformarlo en un proceso catalítico heterogéneo.

Tabla 3.5. Oxidación del *sin*-9,10-hidroxiestearato de metilo con KBr/*p*-toluenosulfónico/H₂O₂.

Entrada	mol% KBr	mol% <i>p</i> - toluenosulfónico	H ₂ O ₂ /diol ^a	Disolvente ^b	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^c	Prod. rotura (%) ^c	Dicetona (%) ^c	Hidroxicetona (%) ^c	Otros (%) ^c
1	40	40	3	DCM/H ₂ O (9:1)	t. amb.	24	55	0	8	47	0
						72	69	2	10	52	5
2	40	40	24 ^d	DCE/H ₂ O (9:1)	60	24	90	0	23	34	33
						72	>99	58	0	28	14
						192	>99	78	0	20	2
3	80	80	21 ^e	DCE/H ₂ O (9:1)	60	24	98	10	69	10	9
						72	>99	73	12	0	15
						168	>99	90	0	0	10

^a Relación molar. Escala: 0,5 mmol *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo. ^b 2 mL de disolvente (DCM=diclorometano, DCE=1,2-dicloroetano). ^c Determinado por cromatografía de gases. ^d Añadidos en 8 dosis (una a tiempo 0 y las demás cada 24 horas). ^e Añadidos en 7 dosis (una a tiempo 0 y las demás cada 24 horas).

Al llevar a cabo la reacción de oxidación del *vic*-diol derivado del oleato de metilo empleando las condiciones descritas en la literatura, pero doblando las cantidades de catalizador, oxidante y ácido, llegando a una relación molar H_2O_2 /diol de 3, que sería la estequiométrica, se obtuvo apenas un 2% de rendimiento en productos de rotura (ácido nonanoico y ácido azelaico) tras tres días de reacción (Tabla 3.5, entrada 1). Se pudo observar que la reacción avanza hasta la α -hidroxicetona (52%), siendo insuficientes las condiciones utilizadas para su oxidación total a la 1,2-dicetona. Para completar la oxidación del *vic*-diol, se decidió forzar un poco las condiciones cambiando el diclorometano por 1,2-dicloroetano, que nos permitió calentar a unos 60 °C, y añadiendo 1,5 mmol de H_2O_2 al 60% cada 24 horas hasta una relación molar de H_2O_2 /diol igual a 24 al final de la reacción (Tabla 3.5, entrada 2). Se observó que tras 3 días de reacción se obtiene una conversión completa con un rendimiento del 58% de productos de rotura. Tras 8 días de reacción, apenas se obtiene un 78% de rendimiento de productos de rotura, con todavía un 20% de α -hidroxicetona sin reaccionar. Por último, se aumentaron las cantidades de catalizador y ácido (80 mol% de cada uno) con respecto a este último método (Tabla 3.5, entrada 3). Se necesitaron 7 días de reacción para llegar a una conversión total, obteniéndose un 90% de rendimiento de ácido nonanoico y ácido azelaico. Sin embargo, este método conlleva el uso de grandes cantidades de KBr y ácido *p*-toluensulfónico (80 mol%) y un gran exceso de H_2O_2 (relación molar de H_2O_2 /diol igual a 21 al final de la reacción). Por esta razón, abandonamos la idea de desarrollar un sistema catalítico heterogéneo a partir de este método para la rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo.

Por lo tanto, las mejores condiciones para llevar a cabo la rotura oxidativa del *sin*-9,10-hidroxiestearato de metilo son empleando un 20 mol% de KBr y una relación molar Oxone®/diol de 4, en *t*-BuOH/ H_2O (3:1) a temperatura ambiente, obteniéndose una conversión del 98% y una selectividad total hacia la formación de ácido nonanoico y monometil éster del ácido azelaico. Como ya se ha comentado, este método nos permitió llevar a cabo la rotura oxidativa del *vic*-diol derivado del oleato de metilo mediante un método catalítico libre de metales de transición.

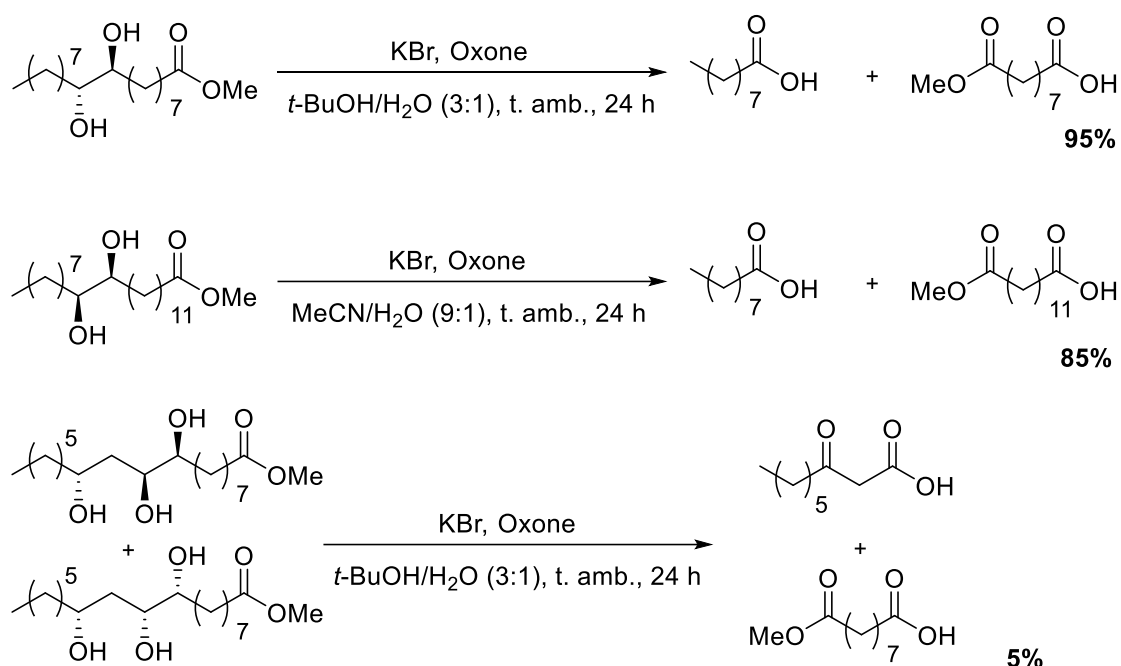
Por último, se aplicó este procedimiento a otros *vic*-dioles derivados de ésteres grasos insaturados preparados anteriormente (Tabla 3.6). Los dioles elegidos fueron el *anti*-9,10-dihidroxiestearato de metilo (derivado del elaidato de metilo), el *sin*-13,14-dihidroxicosanoato de metilo (derivado del erucato de metilo) y la mezcla de los diastereoisómeros del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo (derivado del ricinoleato de metilo).

Tabla 3.8. Rotura oxidativa de 1,2-dioles derivados de ésteres grasos insaturados con KBr y Oxone®.^a

Entrada	1,2-diol	Conv. (%) ^b	Productos rotura (%) ^b
1	<i>anti</i> -9,10-dihidroxiestearato de metilo	95	95
2	<i>sin</i> -13,14-dihidroxicosanoato de metilo	73	73
3 ^c	<i>sin</i> -13,14-dihidroxicosanoato de metilo	85	85
4 ^d	<i>sin</i> -9,10,12(<i>R</i>)-trihidroxiestearato de metilo	5	5

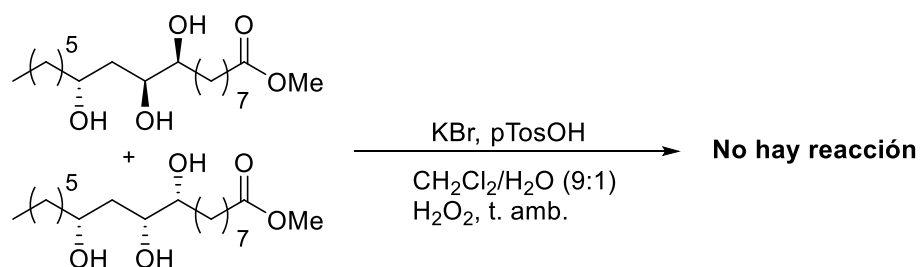
^a Condiciones de reacción: 0,5 mmol 1,2-diol, 20 mol% KBr, 2,0 mmol Oxone®, 4 mL *t*-BuOH/H₂O (3:1), temperatura ambiente, 24 h. ^b Determinado por cromatografía de gases. ^c 10 mL MeCN/H₂O (9:1) como disolvente. ^d 3 mmol Oxone®.

Una conversión casi total se alcanzó en la rotura oxidativa del *anti*-9,10-dihidroxiestearato, obteniéndose como productos el ácido nonanoico y el monometil éster del ácido azelaico (Tabla 3.6, entrada 1). Este resultado indica que la estereoquímica del *vic*-diol no influye en este método de rotura oxidativa, ya que para su estereoisómero *sin* se obtuvo un 98% de conversión. Sin embargo, se obtuvo solamente un 75% de conversión en la rotura oxidativa del *sin*-13,14-dihidroxicosanoato de metilo, obteniéndose como productos el ácido nonanoico y el monometil éster del ácido tridecanodioico (Tabla 3.6, entrada 2). Este peor resultado probablemente esté relacionado con los problemas de solubilidad que presentó este *vic*-diol en *t*-BuOH/H₂O (3:1), debido a la mayor longitud de su cadena alquílica. Al cambiar el disolvente a MeCN/H₂O (9:1) se mejoró la solubilidad del diol, aumentándose la conversión a un 85% (Tabla 3.6, entrada 3). La mayor solubilidad del *vic*-diol derivado del erucato de metilo en MeCN/H₂O (9:1) que en *t*-BuOH/H₂O (3:1) se debe, posiblemente, a que la primera mezcla de disolventes debe ser menos polar, ya que presenta una menor proporción de agua. Resultó llamativo que apenas se obtuviera un 5% de conversión en la rotura oxidativa de la mezcla de los dos diastereoisómeros del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo, obteniéndose como productos el ácido 3-oxononanoico y el monometil éster del ácido azelaico (Tabla 3.6, entrada 4) (Esquema 3.30).



Esquema 3.30. Rotura oxidativa de los *vic*-dioles derivados del elaidato y erucato y del 1,2,4-triol derivado del ricinoleato de metilo (de arriba abajo, respectivamente) con KBr y Oxone®.

Se desconoce por qué la presencia de un grupo hidroxilo cercano al grupo *vic*-diol impide la oxidación del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo. Esto resultó ser llamativo, por lo que se probó el otro método de oxidación explicado en el capítulo 2 de la presente tesis doctoral (KBr/H₂O₂/pTosOH). Por cromatografía de gases, no se observó ningún producto tras 48 horas de reacción. Para forzar la reacción, se añadieron otros 2,0 mmol de H₂O₂ 60% (relación molar H₂O₂/sustrato de 4), pero de nuevo no se observó ningún producto tras 3 días de reacción. Por lo tanto, este sistema tampoco lograba oxidar el 1,2,4-triol derivado del ricinoleato de metilo (Esquema 3.31).



Esquema 3.31. Oxidación del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo con KBr/H₂O₂/pTosOH.

Es importante resaltar una observación experimental que ocurre con ambos sistemas de oxidación cuando se emplearon tanto con hidroxiésteres como con dihidroxiésteres, y es que la disolución presentó una tonalidad amarillenta que perduró hasta incluso después de completarse la reacción. Esta tonalidad amarillenta de la

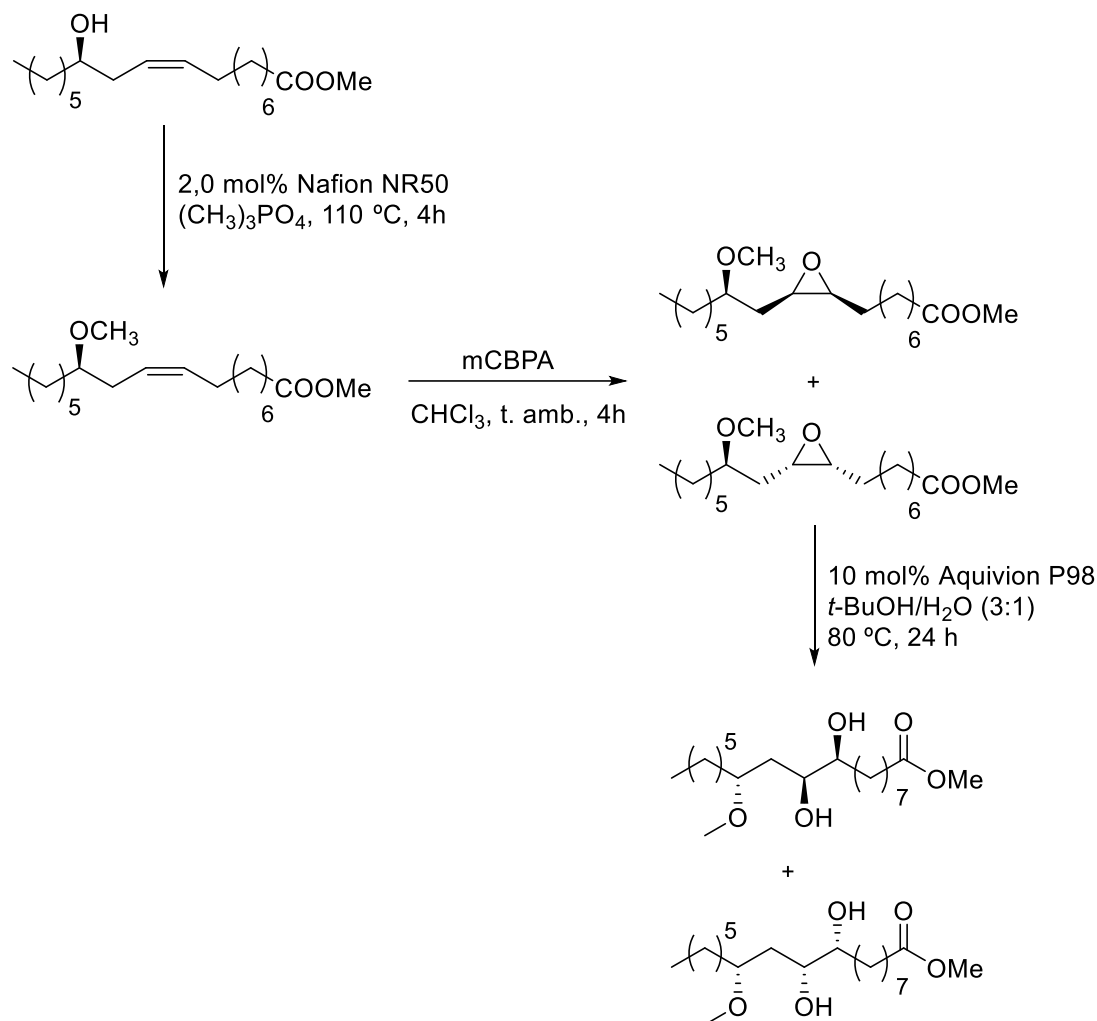
disolución se debe a la presencia de hipobromito potásico, ya que es conocido que dicho compuesto es de color amarillo.²⁷⁴ El hipobromito proviene de la oxidación del KBr con Oxone® o con H₂O₂, dependiendo del sistema empleado y es el responsable de la oxidación de los grupos hidroxilos, en un ciclo catalítico en el que se regenera por reacción del bromuro resultante con el exceso de oxidante, como ya se explicó en el capítulo 2 de la presente tesis. Sin embargo, en las reacciones de oxidación del 1,2,4-triol derivado del ricinoleato de metilo la tonalidad amarillenta de la disolución desapareció al poco tiempo de reacción (3-4 horas). Esto nos indica que el ácido hipobromoso desaparece al usar este triol.

Está descrito que el anión hipobromito desproporciona en bromuro y bromato, pero también se puede descomponer a bromuro con desprendimiento de oxígeno molecular.²⁷⁵ Sin embargo, la oxidación de alcoholes debe ser más rápida que la desproporción y descomposición del hipobromito. La reoxidación del bromuro generado con el oxidante final hace que la tonalidad amarilla de la reacción persista. Esto se comprobó dos pruebas en ausencia de sustrato. Por un lado, se dejó agitando la mezcla de KBr/Oxone® en MeCN/H₂O (9:1). Por otro, se dejó agitando la mezcla de KBr/Oxone® en MeCN/H₂O (9:1) en ausencia de luz (por si fuera el hipobromoso fotosensible). En ambos casos, la tonalidad amarillenta perduró algo más de 1 semana. Por lo tanto, el sistema 1,2,4-triol debe acelerar la desaparición del ácido hipobromoso.

Es posible que se esté produciendo otra reacción que consuma el hipobromito pero no se genere el bromuro, por lo que la reacción se detendría, ya que la reoxidación del bromuro a hipobromito no se podría producir. Otra hipótesis es que el 1,2,4-triol sea capaz de formar un complejo con el potasio análogo al de un éter corona, dejando libre el hipobromito, y que esto favorezca la descomposición o desproporción. Sin embargo, no se ha podido encontrar información al respecto de estas hipótesis, no pudiéndose confirmar con certeza las causas de la desaparición del hipobromito, y por tanto que esto sea lo que explique que la oxidación del 1,2,4-triol derivado del ricinoleato de metilo no haya funcionado.

Como el sistema 1,2,4-triol parece acelerar la descomposición o desproporción del hipobromito o del ácido hipobromoso, se decidió proteger el grupo hidroxilo del ricinoleato de metilo y sintetizar el 1,2-diol correspondiente (Esquema 3.32). Para la protección del grupo hidroxilo del ricinoleato de metilo, se siguió un método de metilación descrito en la literatura para el mismo sustrato.²⁷⁶ Dicha reacción se lleva a cabo con fosfato de trimetilo y Aquivion PW79S, aunque se empleó Nafion NR50 por facilitar la filtración del sólido al final de la reacción. El resultado de la reacción no cambió con

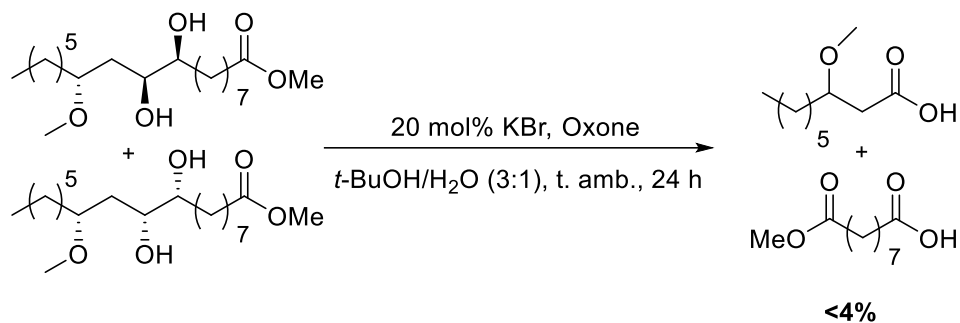
respecto a lo descrito, obteniéndose una conversión total del ricinoleato de metilo y una selectividad total hacia el 12(*R*)-metoxioleato de metilo. La posterior epoxidación se llevó a cabo con mCPBA (conversión total del doble enlace y selectividad total hacia el epóxido), mientras que para la hidrólisis del epóxido se empleó el método optimizado con Aquivion P98 (descrito en este mismo capítulo), obteniéndose una conversión total del epóxido. Los espectros de RMN de cada uno de los productos sintetizados se encuentran descritos en la literatura,²⁷⁶ lo que ayudó a su determinación estructural.



Esquema 3.32. Síntesis del *sin*-9,10-dihidroxi-12(*R*)-metoxiestearato de metilo.

A continuación, se llevó a cabo la oxidación del *sin*-9,10-dihidroxi-12(*R*)-metoxiestearato de metilo con KBr y Oxone® (Esquema 3.33). El análisis por cromatografía de gases y por RMN del crudo de reacción mostraron muy poca conversión (<4%). Por CG-EM, se detectó la presencia de ácido 3-metoxinonanoico y monometil éster del ácido azelaico como únicos productos de la reacción. Por lo tanto, el resultado que se obtuvo al llevar a cabo la rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxi-12(*R*)-metoxiestearato de metilo es similar al obtenido con el *sin*-9,10,12(*R*)-

trihidroxiestearato de metilo (5% de conversión), siendo los únicos productos detectados el ácido 3-metoxinonanoico y el monometil éster del ácido azelaico.

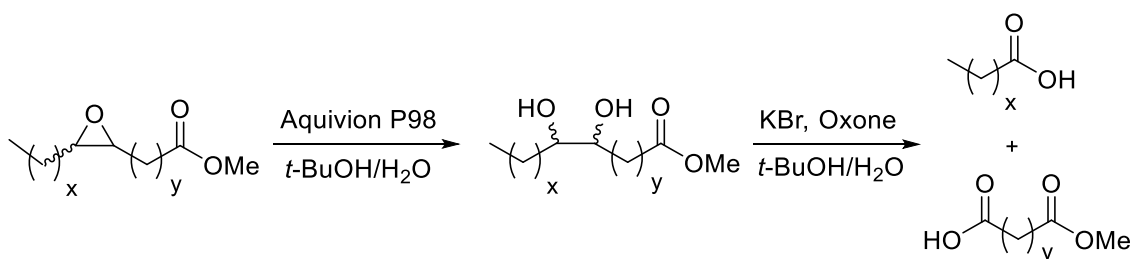


Esquema 3.33. Rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxi-12(*R*)-metoxiestearato de metilo.

En este caso, también se observó la pérdida del color amarillo de la disolución (3-4 horas). Por lo tanto, la presencia de un grupo hidroxilo o metoxi en posición β a uno de los hidroxilos del *vic*-diol impide la rotura oxidativa del mismo.

3.2.3. Combinación de la reacción de hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados con la rotura oxidativa del correspondiente diol vecinal

Una vez estudiadas y optimizadas las reacciones de hidrólisis de epóxidos de ésteres grasos insaturados y la rotura oxidativa de los correspondientes *vic*-dioles, se intentó llevar a cabo la combinación de ambas reacciones en tándem y/o 'one-pot' (Esquema 3.34).



Esquema 3.34. Combinación de la reacción de hidrólisis de epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados con la rotura oxidativa del *vic*-diol correspondiente.

3.2.3.1. Determinación de resultados

Al igual que en la optimización de ambas reacciones por separado, la determinación de resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases. La conversión y el rendimiento de la reacción se calculó, de forma aproximada, mediante la relación de las áreas de las señales del sustrato y de los productos observados por cromatografía de gases.

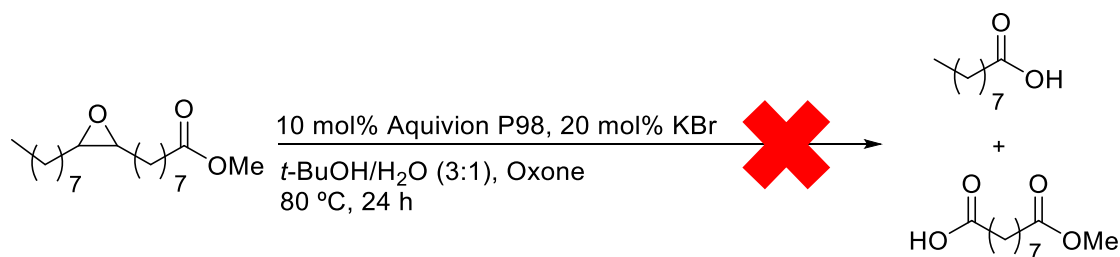
$$\text{Conversión (\%)} = 100 - 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{sustrato}}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

$$\text{Rendimiento } X \text{ (\%)} = 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{producto } X}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

3.2.3.2. Resultados y discusión

El *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo fue el sustrato de referencia empleado para llevar a cabo la combinación de la hidrólisis con Aquivion P98 con la rotura oxidativa del correspondiente *vic*-diol con KBr y Oxone®. En primer lugar, la combinación de ambas reacciones se estudió en 'one-pot', es decir, se añadieron todos los componentes

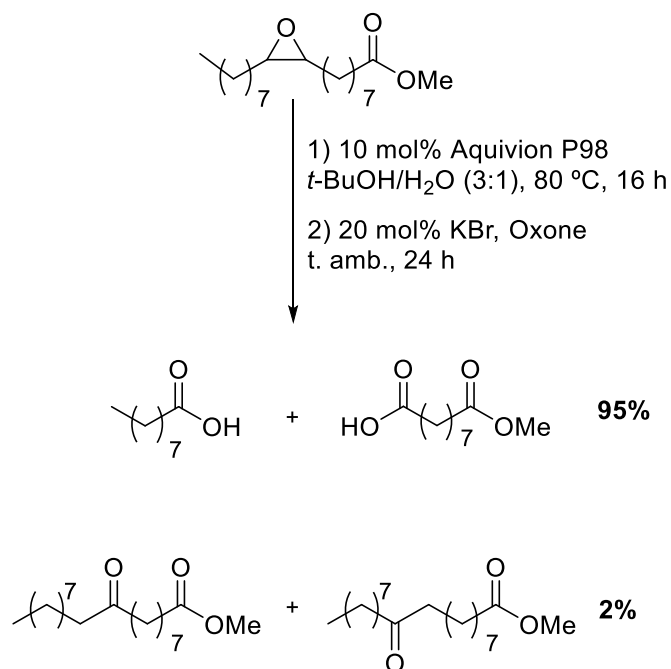
(Aquivion P98, KBr, Oxone®, *t*-BuOH/H₂O (3:1)) a la mezcla de reacción desde el principio y en las condiciones optimizadas previamente. Tras 24 horas de reacción, se filtró el catalizador y se llevó a cabo el tratamiento de la reacción. Al analizar por cromatografía de gases el crudo de la reacción, se observó que el epóxido se había consumido, pero en el crudo de reacción quedaba todavía un 56% del vic-diol. Además, el único producto final que se detectó fue el ácido nonanoico, desconociéndose por qué no se detectó la presencia del monometil éster del ácido azelaico. La razón por la que la reacción no funcionó igual de bien que ambas por separado, se debe probablemente, a que el Oxone® debe descomponer en condiciones ácidas. Este efecto se observó con el TBHP en presencia de SAC-13 en la combinación de la epoxidación de ésteres grasos insaturados con la transposición de epóxidos, explicada en el primer capítulo de la tesis. Por lo tanto, la combinación en 'one-pot' de la hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con la rotura oxidativa del correspondiente *vic*-diol no funcionó (Esquema 3.35).



Esquema 3.35. Combinación en 'one-pot' de la reacción de hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con la rotura oxidativa del 1,2-diol correspondiente.

A continuación, se probó a llevar a cabo la combinación de ambas reacciones en tándem. Primero, se hidrolizó el *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con Aquivion P98 en *t*-BuOH/H₂O (3:1) empleando las condiciones optimizadas anteriormente. Tras 16 horas de reacción, se filtró el catalizador ácido y se añadió a la mezcla de reacción el KBr y el Oxone® en las cantidades optimizadas. Tras 24 horas de reacción, se llevó a cabo el tratamiento de la reacción y se analizó el crudo de la reacción por cromatografía de gases. Se observó que se había alcanzado un 97% de conversión, obteniéndose como productos de la reacción el ácido nonanoico y el monometil éster del ácido azelaico. También se observó el 9(10)-cetoestearato de metilo, ya que se forma como subproducto por transposición del epóxido en la etapa de hidrólisis (2%). Otro subproducto de la etapa de hidrólisis que no se observó fue el de la adición de *t*-BuOH al epóxido, ya que en la etapa de rotura oxidativa debe oxidarse e hidrolizarse actuando igual que el diol para su rotura oxidativa. Por lo tanto, la combinación de ambas reacciones en tándem funciona como ambas por separado (97% frente a un 98%), nos permite obtener los productos de la rotura oxidativa a partir del epóxido sin necesidad

de aislar el *vic*-diol intermedio y además, se puede recuperar el catalizador empleado en la primera etapa para su reutilización (Esquema 3.36).



Esquema 3.36. Combinación en tándem de la reacción de hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con la rotura oxidativa del *vic*-diol correspondiente.

3.3. Conclusiones

- Se ha conseguido optimizar un método catalítico para la hidrólisis ácida del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo con la resina ácida Aquivion P98 como catalizador, dando lugar a la formación del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo como producto mayoritario con un 90% de rendimiento. El catalizador es recuperable y reutilizable al menos en 11 ocasiones sin pérdida de actividad ni de selectividad.
- Se ha aplicado el método de hidrólisis a otros epóxidos derivados de ésteres grasos insaturados como el elaidato y el erucato de metilo también con buenos rendimientos en los *vic*-dioles correspondientes. Se ha obtenido el 9,10,12-trihidroxiestearato de metilo también con un buen rendimiento a partir del epóxido derivado del ricinoleato de metilo y se han identificado y caracterizado los subproductos de la reacción. Por otro lado, se han identificado y caracterizado los productos obtenidos en la hidrólisis de los diepóxidos del linoleato de metilo como derivados de tetrahidrofurano formados por ciclación intramolecular, no obteniéndose los polioles esperados.
- Se ha conseguido llevar a cabo la rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo mediante un método catalítico y libre de metales de transición empleando KBr y Oxone® como oxidante con rendimientos del 92% en ácido nonanoico y monometil éster del ácido azelaico. Este método es aplicable también a dioles con configuración *anti* obteniéndose los mismos buenos resultados. Por otro lado, se ha constatado la baja reactividad del 9,10,12-trihidroxiestearato de metilo para la rotura oxidativa en estas condiciones por razones que se desconocen.
- La combinación de las reacciones de hidrólisis del epóxido derivado del oleato de metilo y la rotura oxidativa del correspondiente *vic*-diol en un método *tándem* se ha realizado con éxito, previa filtración del catalizador Aquivion P98. Los resultados alcanzados son los mismos que los obtenidos al llevar a cabo cada reacción por separado y se puede aprovechar todo el potencial catalítico del Aquivion P98 en sucesivos ciclos de reacción.

*CAPÍTULO 4: Parte
experimental*

4.1. Procedimientos generales

4.1.1. Espectroscopia

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) monodimensionales de ^1H y ^{13}C -APT, y bidimensionales de COSY, HSQC y HMBC de los productos de reacción se registraron en un espectrómetro Bruker AV-400 utilizando CDCl_3 como disolvente deuterado y referencia interna ($\delta = 7,26$ ppm para ^1H y $\delta = 77,16$ ppm para ^{13}C). El desplazamiento químico de las diferentes señales está expresado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz). Las multiplicidades están asignadas de la siguiente forma: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, dd = doblete de dobletes, td = triplete de dobletes, tt = triplete de triplete, q = quintuplete, ddd = doblete de doblete de dobletes, ddt = doblete de doblete de triplete, dddd = doblete de doblete de doblete de dobletes, m = multiplete y sa = señal ancha.

La identificación de varios compuestos mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-EM) fue llevada a cabo con un cromatógrafo de gases Agilent 6890N acoplado a un detector de masas Agilent 5973N y equipado con una columna capilar HP5 (30m x 0,32mm x 0,25 μm), cuya fase estacionaria está formada por un 5% de fenilpolisiloxano y un 95% de dimetilpolisiloxano.

Los espectros de masas de alta resolución fueron registrados a partir de las muestras disueltas en CH_3OH usando un espectrómetro de masas Bruker MicroTof-Q mediante ionización por Electrospray a presión atmosférica y un analizador híbrido Q-TOF de alta resolución.

4.1.2. Cromatografía de gases y determinación de resultados

Los cromatógrafos de gases utilizados para la monitorización de las reacciones y cuantificación de las conversiones fueron un Agilent 7890A y un Agilent 6890N, ambos equipados con un inyector en modo división (split), un detector de ionización en llama y una columna capilar ZB-5HT Inferno (30m x 0,25mm x 0,25 μm), cuya fase estacionaria está formada por un 5% de fenilpolisiloxano y un 95% de dimetilpolisiloxano.

Las condiciones del cromatógrafo de gases para la monitorización de las reacciones son:

- Tª detector: 250°C
- Tª inyector: 280 °C
- Gas portador: Helio
- P de cabeza: 17,0 psi
- Programa de temperatura:
70°C (4 min) – 25°C/min – 150°C (0 min) – 5°C/min – 250°C (15 min)
- Relación de Split: 1:30

La determinación de la conversión del sustrato y del rendimiento de cada producto de reacción se llevó a cabo, de forma aproximada, mediante la relación las áreas determinadas por cromatografía de gases:

$$\text{Conversión (\%)} = 100 - 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{sustrato}}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

$$\text{Rendimiento } X \text{ (\%)} = 100 \times \left(\frac{\text{Área}_{\text{producto } X}}{\text{Área}_{\text{sustrato}} + \text{Área}_{\text{productos}}} \right)$$

4.2. Reacción de epoxidación

4.2.1. Preparación y análisis del catalizador de Ti-SiO₂

En un matraz de 500 mL se añaden 10g de SiO₂ Merck seca y 300 mL de una disolución de HNO₃ 1,0 M, y la mezcla se agita durante 3 horas. A continuación, se lava con agua destilada hasta pH neutro y se seca en un desecador a 150 °C durante 20 h. La sílice tratada se calienta a 500 °C en un horno de calcinación durante 2 horas primero sin ningún tipo de corriente gaseosa o de vacío y después durante otras 2 horas a vacío.

Una vez fría, la sílice se coloca en un matraz de 250 mL. Dentro de una caja seca, se añaden al matraz 940 mg de dicloruro de titanoceno (3,79 mmol) y se cierra. A continuación, fuera de la caja seca y mediante una cánula, se añaden 170 mL de CH₂Cl₂ seco. La suspensión resultante se deja agitando durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de Ar. Después, se añaden 8,6 mL de piridina (35,9 mmol) a la suspensión y se deja agitando a temperatura ambiente en atmósfera de Ar durante 16 h.

El sólido se filtra y se lava con CH₂Cl₂ hasta que la disolución sale incolora. El sólido amarillo se seca en la misma placa filtrante durante 1 hora. Finalmente, se calcina a 550 °C en corriente de Ar durante 1 hora y luego en corriente de aire sintético durante 20 horas, ambas con un flujo de 80 mL/min.

La determinación de la cantidad de titanio presente en los sólidos resultantes se llevó a cabo mediante espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo ICP-OES, en un espectrómetro Thermo Elemental Iris Intrepid Radial del Servicio de Análisis Químico de la Universidad de Zaragoza. La muestra se trata con varios ácidos y mediante radiación de microondas para su total disolución antes de la determinación de titanio. La funcionalidad del catalizador de Ti-SiO₂ oscila entre 0,177 y 0,298 mmol Ti/g catalizador.

4.2.2. Método general

4.2.2.1. Condiciones de reacción

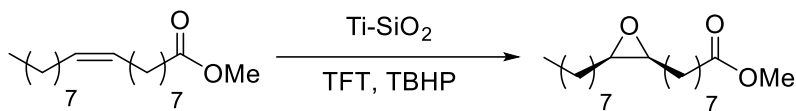
En un matraz de dos bocas de 25 mL, se disuelve 1,0 mmol del éster graso insaturado en 5 mL de α,α,α -trifluorotolueno. A continuación, se añaden 0,28 mL de una disolución de TBHP 5,5 M en decano (1,5 mmol) y Ti-SiO₂ (0,015 mmol Ti, secado previamente a 120 °C y a vacío durante 20 h). La mezcla de reacción se agita a reflujo (120 °C) y se monitoriza por cromatografía de gases hasta conversión total del éster graso insaturado.

Una vez ha transcurrido el tiempo de reacción, se filtra el catalizador y se lava con CH₂Cl₂. El disolvente se evapora en el rotavapor, primero a vacío y luego por arrastre para eliminar el decano.

4.2.2.2. Reutilización del catalizador de Ti-SiO₂

Después de cada ciclo de reacción, el catalizador se filtra y se lava con diclorometano y se deja secando en un desecador a 120 °C y a vacío durante 20 h antes de su siguiente uso. Los ciclos 5 y 7 fueron llevados a cabo después de calcinar el catalizador a 550 °C durante 1 hora después de su filtración. A continuación, el catalizador se guardó en un desecador a vacío y a 120 °C durante 20 h antes de su siguiente uso.

4.2.3. Reacción de epoxidación del oleato de metilo

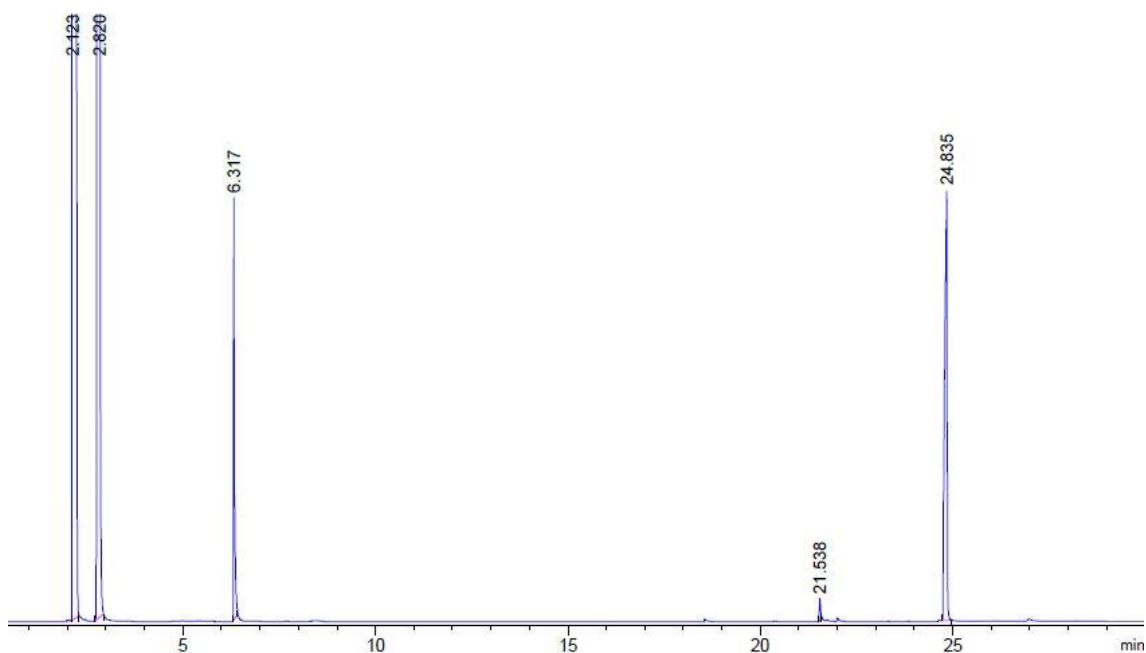


Tras 2 horas de reacción se observa por cromatografía de gases una conversión total del oleato de metilo. La selectividad hacia el *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo es superior al 99%.

4.2.3.1. Determinación de los resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

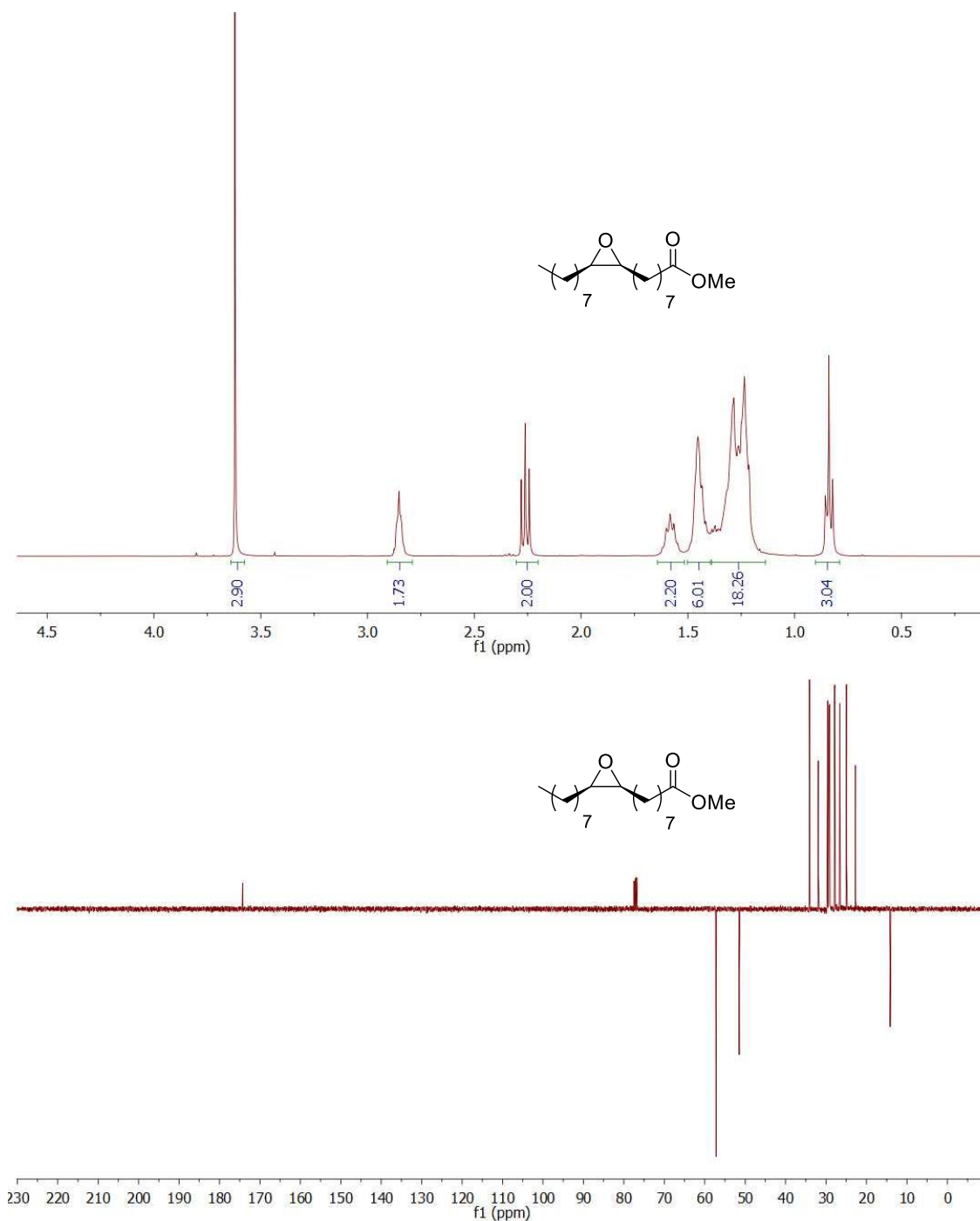
- Decano: $t_R=6,3$ min
- Oleato de metilo: $t_R=21,5$ min
- *cis*-9,10-Epoxiestearato de metilo: $t_R=24,8$ min



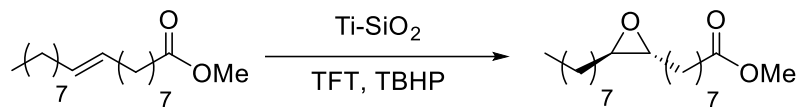
4.2.3.2. Caracterización de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,62 (s, 3H, OCH₃), 2,88-2,82 (m, 2H, O_{epox}-CH), 2,26 (t, 2H, *J*=7,6 Hz, -CH₂-COO-), 1,60-1,51 (m, 2H, -CH₂-CH₂-COO-), 1,50-1,21 (m, 24H), 0,84 (t, 3H, *J*=7,6 Hz, CH₃-CH₂-).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174,2 (C=O); 57,25; 57,21 (2 × O_{epox}-CH); 51,5 (OCH₃); 34,1; 31,9; 29,61; 29,59; 29,4; 29,28; 29,23; 29,1; 27,89; 27,85; 26,66; 26,62; 24,95; 22,72; 14,1 (CH₃-CH₂-).



4.2.4. Reacción de epoxidación del elaidato de metilo

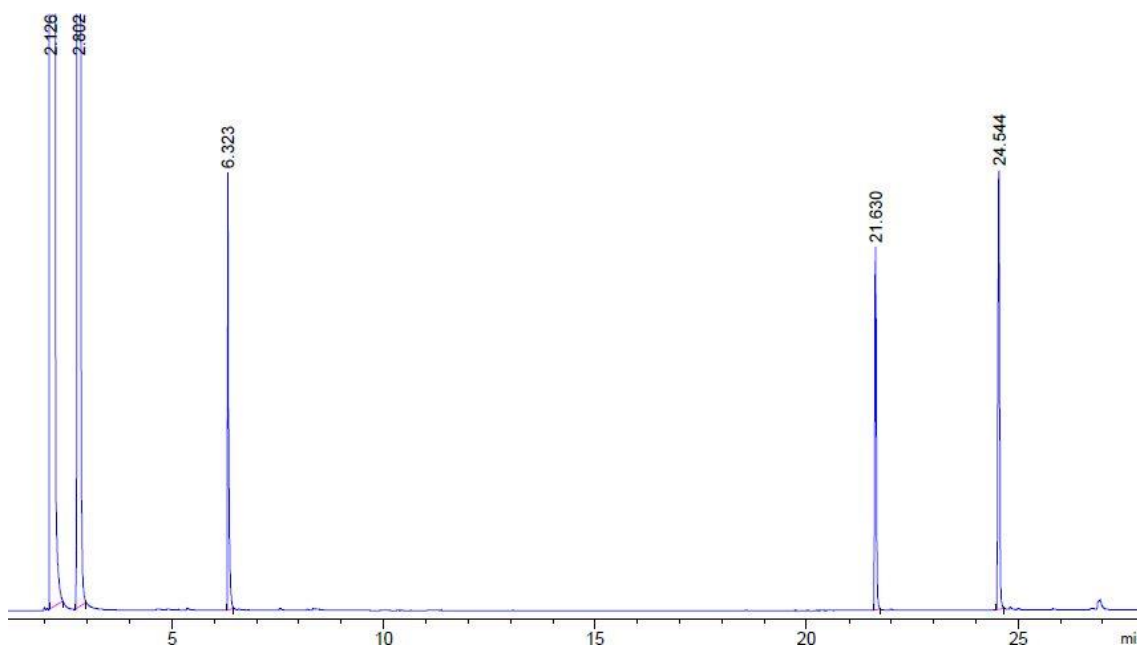


Tras 24 horas de reacción se observa por cromatografía de gases una conversión total del elaidato de metilo. La selectividad hacia el *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo es superior al 99%.

4.2.4.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

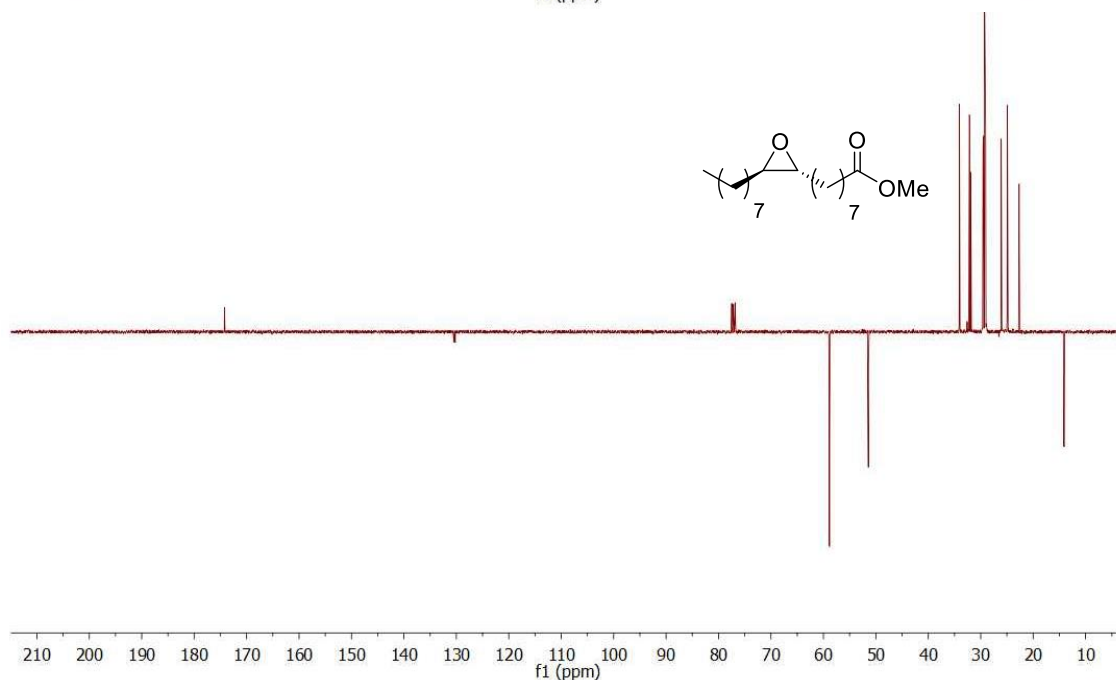
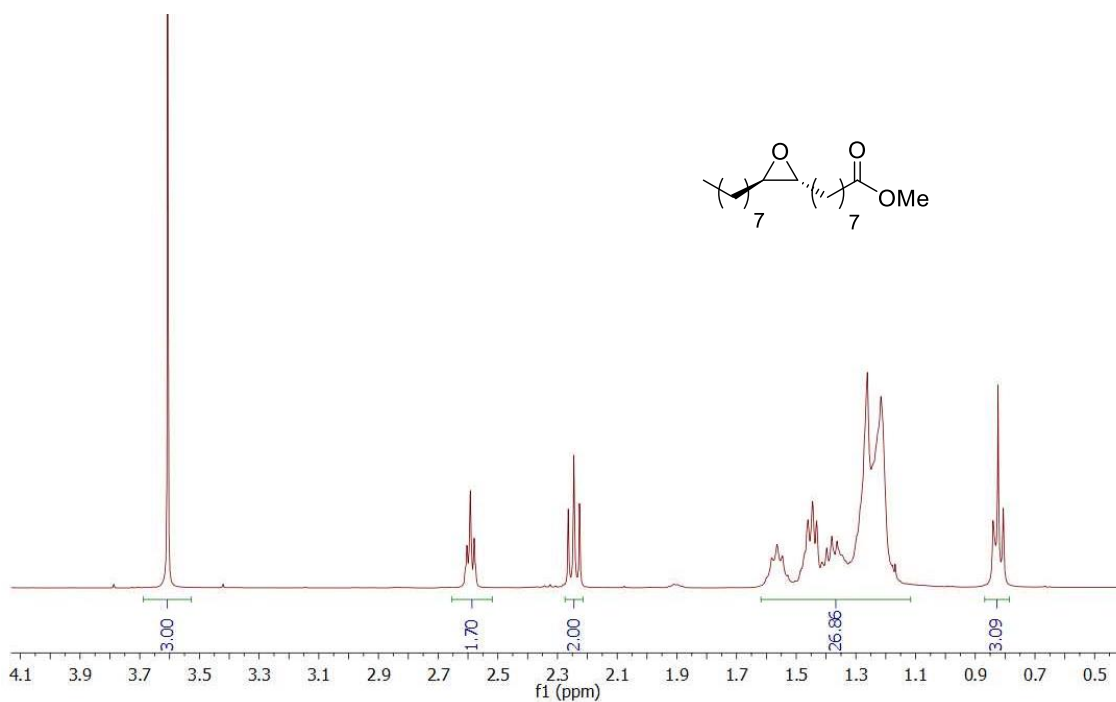
- Decano: $t_R=6,3$ min
- Elaidato de metilo: $t_R=21,6$ min
- *trans*-9,10-Epoxiestearato de metilo: $t_R=24,5$ min



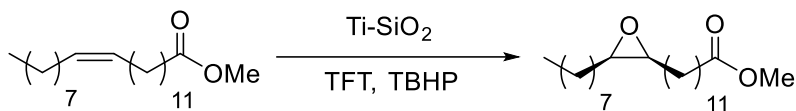
4.2.4.2. Caracterización de *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo por RMN

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,65 (s, 3H, OCH_3), 2,62-2,57 (m, 2H, $2 \times \text{O}_{\text{epox-CH}}$), 2,28 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 1,60-1,51 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}-$), 1,50-1,24 (m, 24H), 0,86 (t, 3H, $J=7,5$ Hz, CH_3-CH_2-).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,4 ($\text{C}=\text{O}$); 59,08; 59,03 ($2 \times \text{O}_{\text{epox-CH}}$); 51,6 (OCH_3); 34,2; 32,25; 32,22; 31,98; 29,6; 29,5; 29,36; 29,35; 29,3; 29,2; 26,2; 26,1; 25,0; 22,8; 14,2 (CH_3-CH_2-).



4.2.5. Reacción de epoxidación del erucato de metilo

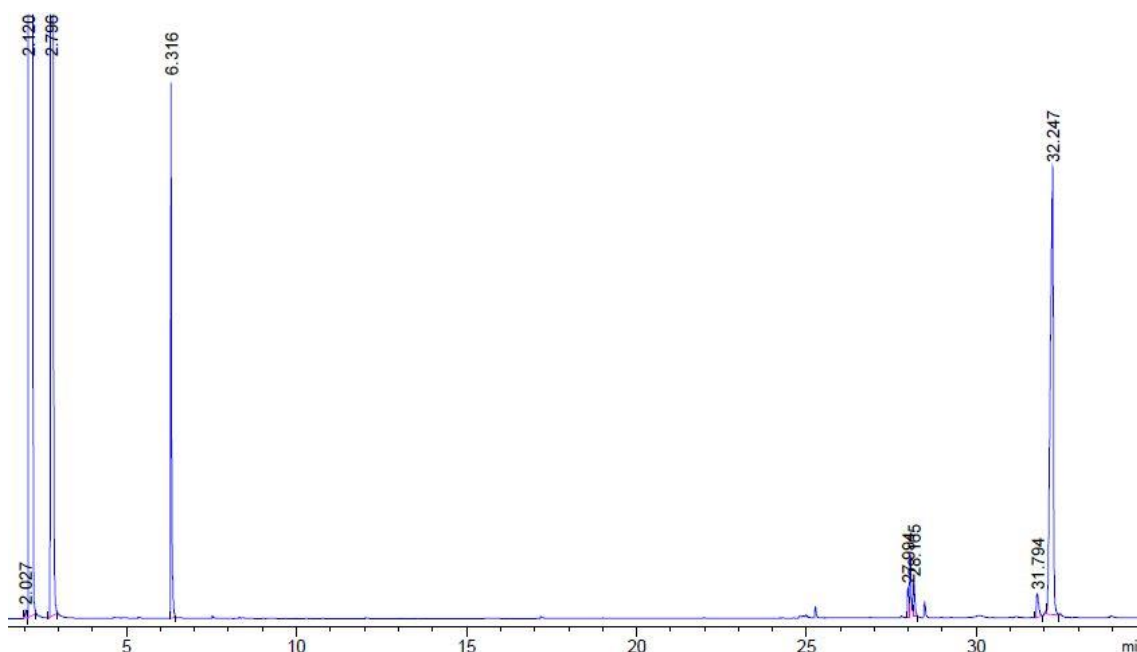


Tras 2 horas de reacción se observa por cromatografía de gases una conversión total del erucato de metilo. La selectividad hacia el *cis*-13,14-epoxidocosanoato de metilo es superior al 99%.

4.2.5.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

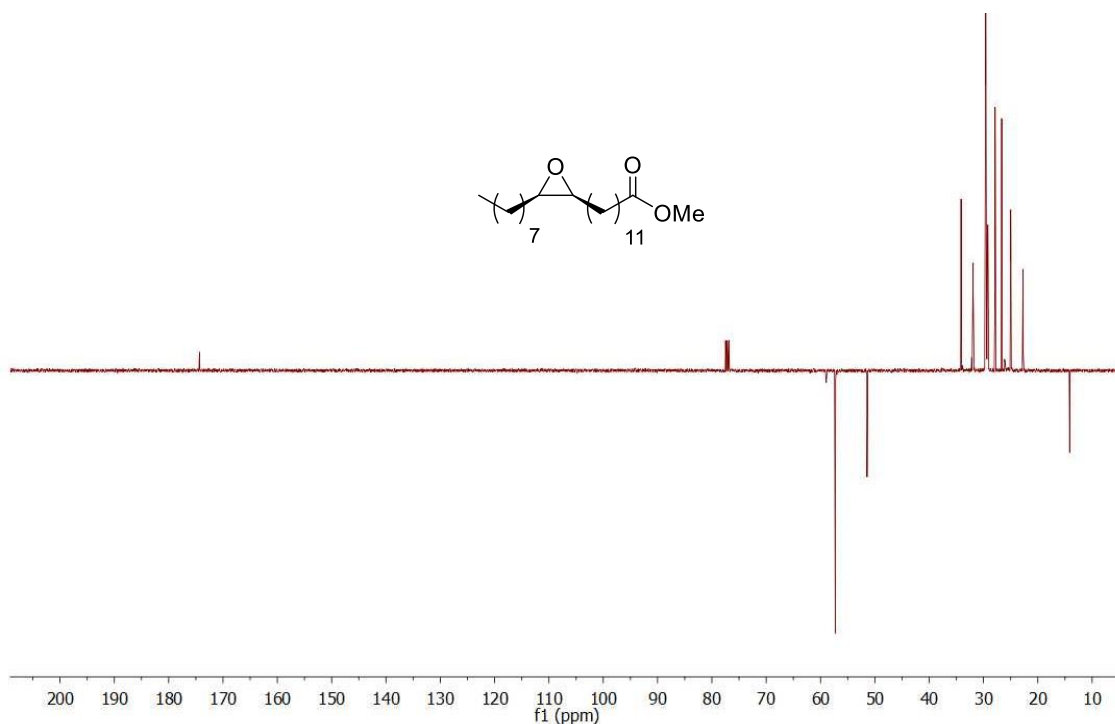
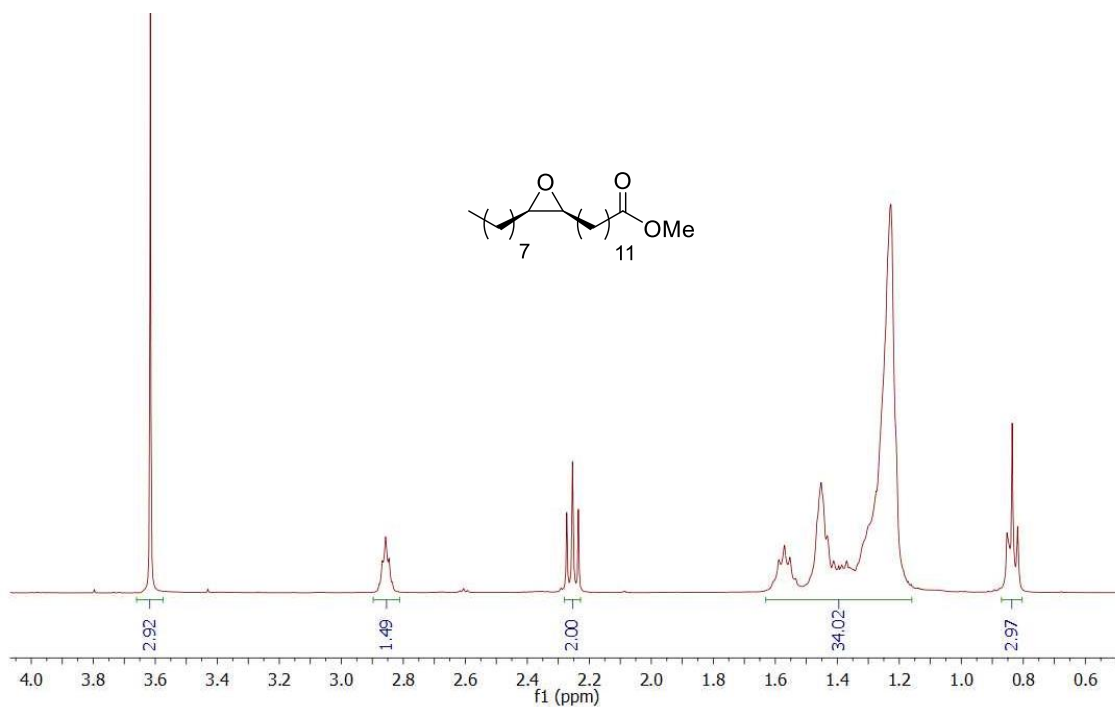
- Decano: $t_R=6,3$ min
- Erucato de metilo: $t_R=28,1$ min
- Impurezas del erucato de partida: $t_R=27,9$ min
- Impurezas epoxidadas: $t_R=31,7$ min
- *cis*-13,14-Epoxidocosanoato de metilo: $t_R=32,2$ min



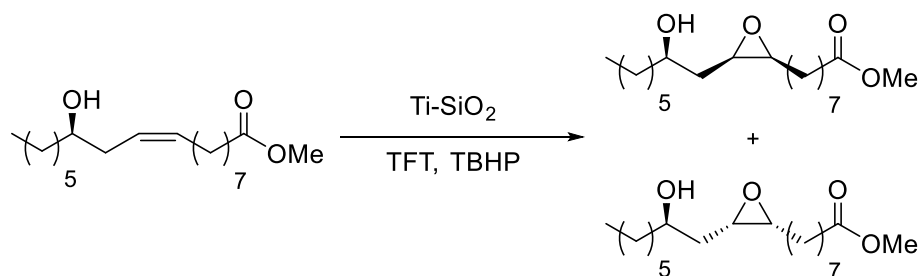
4.2.5.2. Caracterización de *cis*-13,14-epoxidocosanoato de metilo por RMN

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,62 (s, 3H, OCH_3), 2,88-2,82 (m, 2H, $2 \times \text{O}_{\text{epox}}\text{-CH}$), 2,25 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-COO-}$), 1,59-1,23 (m, 34H), 0,84 (t, 3H, $J=6,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,4 (C=O); 57,3 ($2 \times \text{O}_{\text{epox}}\text{-CH}$); 51,5 (OCH_3); 34,2; 32,06; 31,99; 29,79; 29,68; 29,56; 29,5; 29,38; 29,36; 29,28; 27,9; 26,7; 25,1; 22,8; 14,2 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$).



4.2.6. Reacción de epoxidación del ricinoleato de metilo

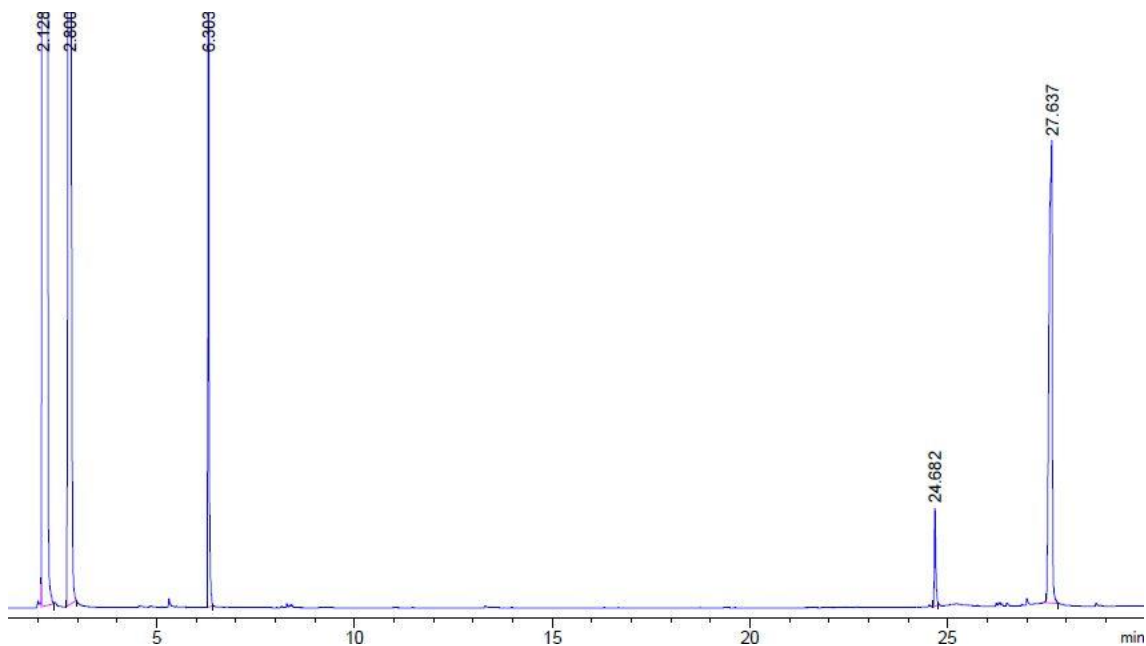


Tras 2 horas de reacción se observa por cromatografía de gases una conversión total del ricinoleato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de diastereoisómeros del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo es superior al 99%.

4.2.6.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

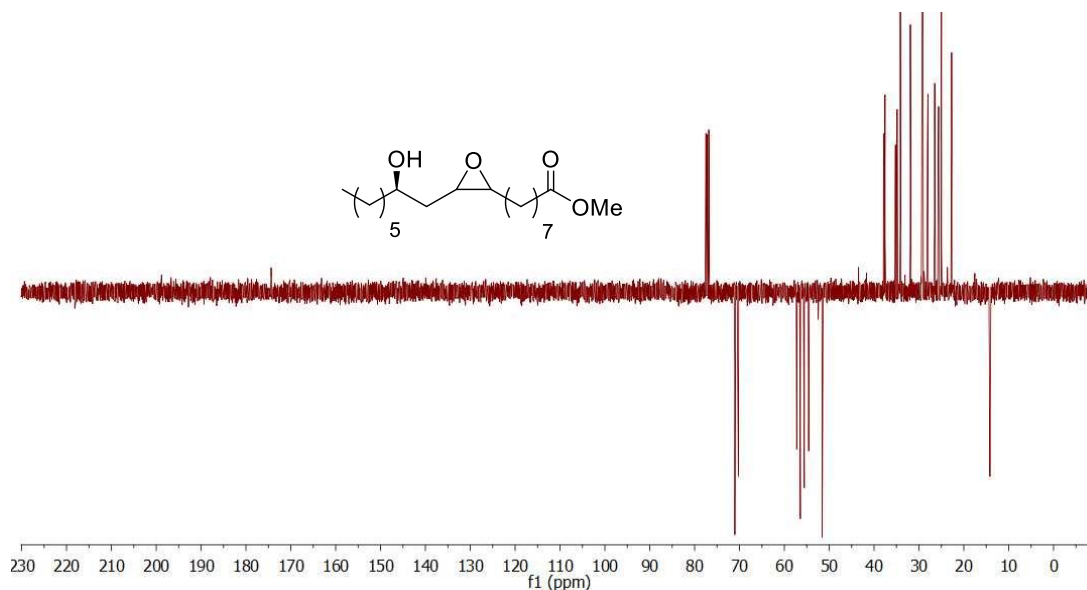
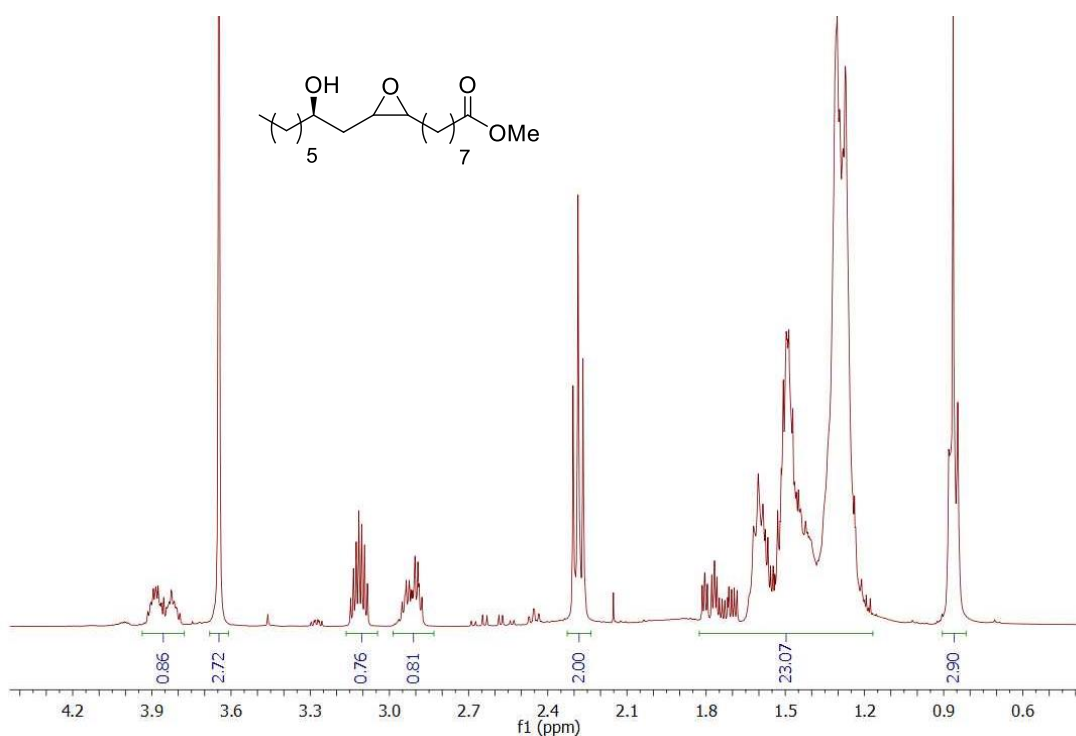
- Decano: $t_R=6,3$ min
- Ricinoleato de metilo: $t_R=24,6$ min
- *cis*-9,10-Epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo: $t_R=27,6$ min



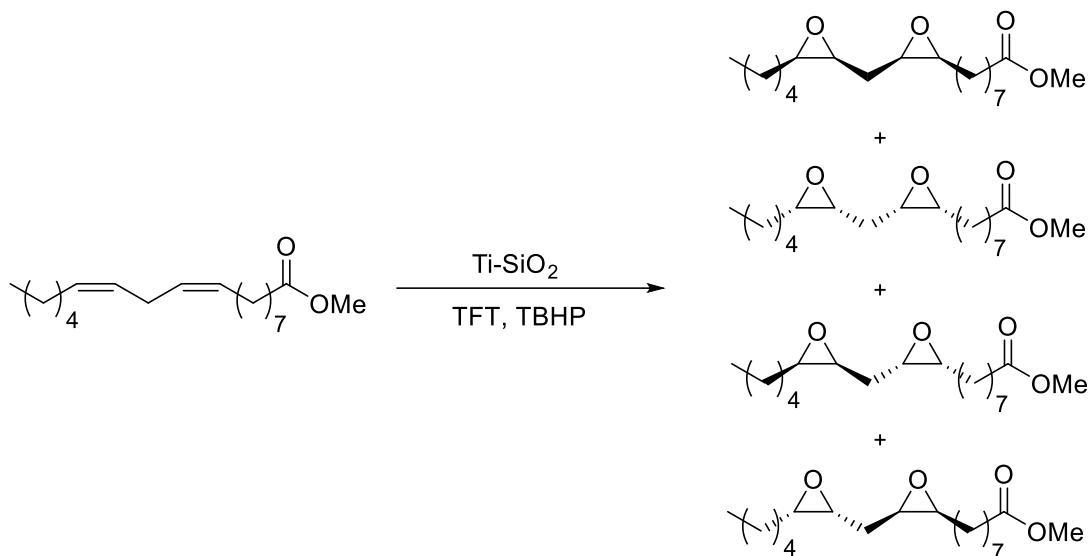
4.2.6.2. Caracterización de *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo por RMN (mezcla de isómeros)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,92-3,80 (m, 1H, HO-CH), 3,65 (s, 3H, OCH_3), 3,12-3,01 (m, 1H, $\text{O}_{\text{epox-CH}}$), 2,92-2,83 (m, 1H, $\text{O}_{\text{epox-CH}}$), 2,29 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-COO-}$), 1,81-1,23 (m, 24H), 0,86 (t, 3H, $J=7,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,4 (C=O), 71,0; 71,2 ($2 \times \text{HO-CH}$); 57,2; 56,6; 56,4; 54,5 ($4 \times \text{O}_{\text{epox-CH}}$); 51,5; 37,8; 37,5; 36,2; 34,8; 34,1; 31,9; 29,40; 29,36; 29,25; 29,11; 28,92; 28,11; 28,06; 28,0; 26,53; 26,49; 25,7; 25,6; 24,98; 22,7; 14,1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).



4.2.7. Reacción de epoxidación del linoleato de metilo

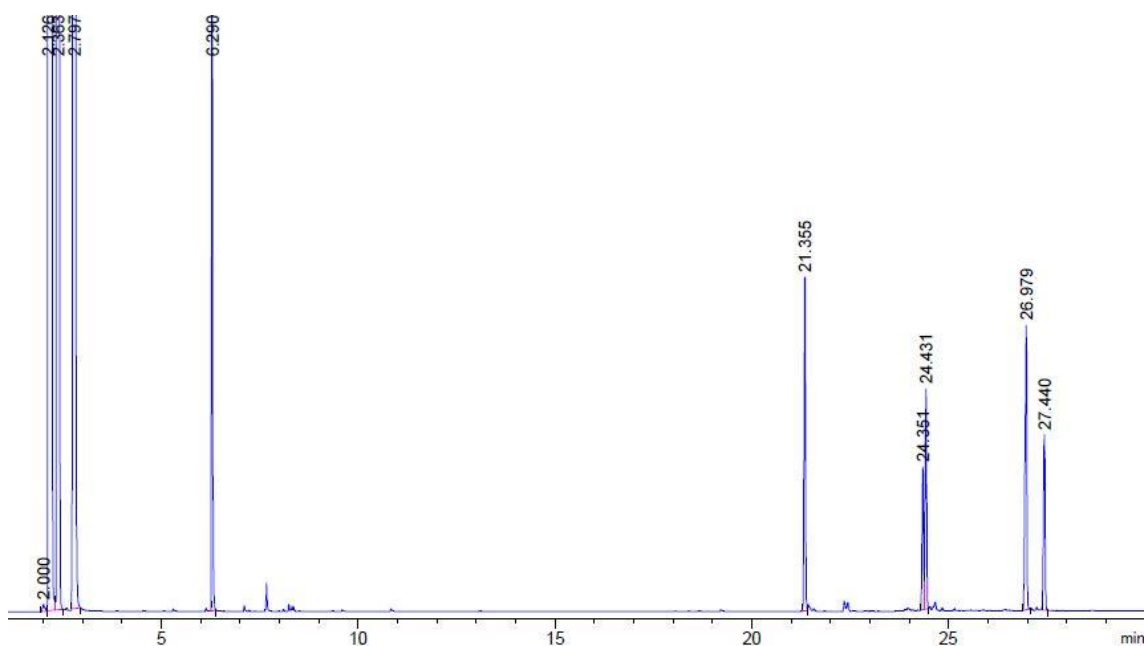


Para la epoxidación del linoleato de metilo se emplean 0,54 mL de la disolución de TBHP 5,5 M en decano (3,0 mmol). Tras 2 horas de reacción se observa por cromatografía de gases una conversión total del linoleato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de isómeros del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo es del 99%.

4.2.7.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

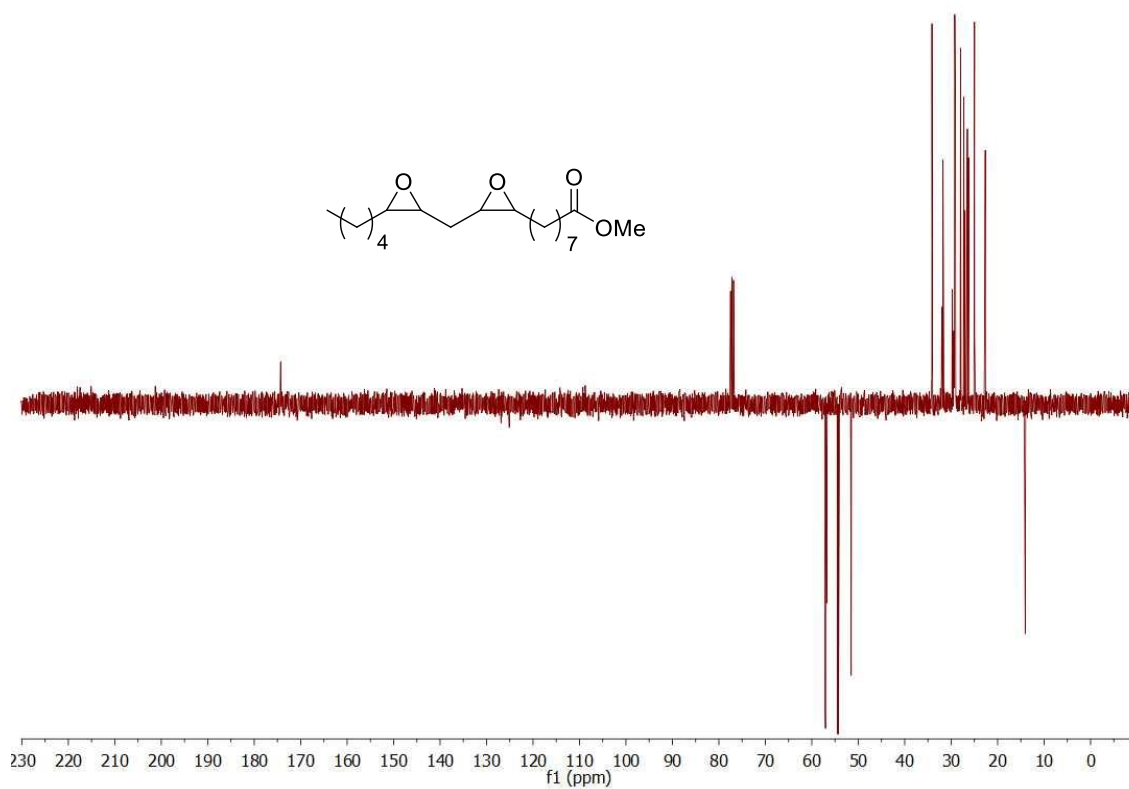
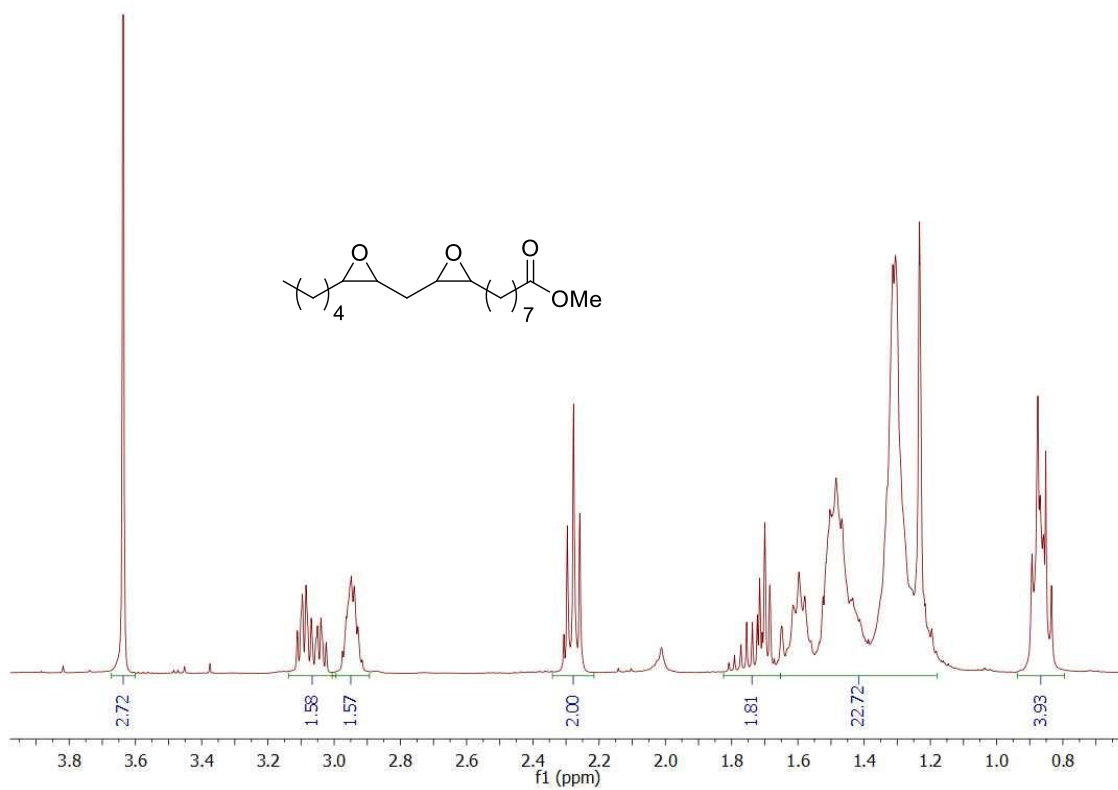
- Decano: $t_R=6,3$ min
- Linoleato de metilo: $t_R=21,3$ min
- *cis*-9,10(12,13)-Epoxi-*cis*-12(9)-octadecenoato de metilo: $t_R=24,3$ y 24,4 min
- *cis,cis*-9,10:12,13-Diepoxiestearato de metilo: $t_R=26,9$ y 27,4 min



4.2.7.2. Caracterización de *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo por RMN (mezcla de isómeros)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,65 (s, 3H, OCH_3), 3,15-3,08 (m, 2H, $2 \times \text{O}_{\text{epox}}\text{-CH}$), 3,0-2,87 (m, 2H, $2 \times \text{O}_{\text{epox}}\text{-CH}$), 2,29 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-COO-}$), 1,80-1,65 (m, 2H, $\text{O}_{\text{epox}}\text{-CH-CH}_2\text{-CH- O}_{\text{epox}}$), 1,65-1,22 (m, 20H), 0,88 (t, 3H, $J=7,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,3 (C=O); 57,10; 57,05; 56,82; 56,76; 54,45; 54,43; 54,28 ($7 \times \text{O}_{\text{epox}}\text{-CH}$); 51,52 (OCH_3); 34,14; 32,0; 31,7; 29,7; 29,45; 29,38; 29,2; 29,1; 27,99; 27,98; 27,91; 27,3; 27,0; 26,6; 26,5; 26,3; 24,9; 22,78; 22,66; 14,2; 14,07 ($2 \times \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).



4.3. Reacción de transposición de epóxidos de ésteres grasos

4.3.1. Método general

4.3.1.1. Condiciones de reacción

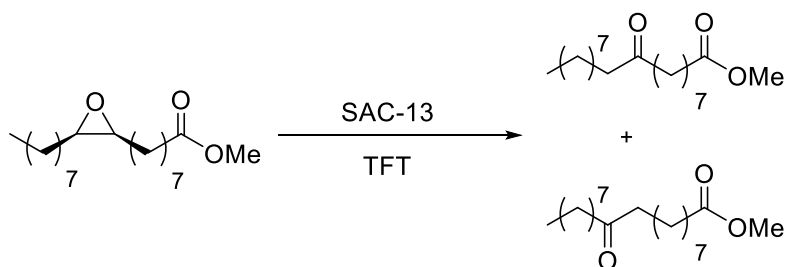
En un matraz de dos bocas de 25 mL, se introducen 1,0 mmol del epóxido derivado del éster graso insaturado correspondiente, 42,5 mg de benzonitrilo como patrón interno (0,41 mmol) y se disuelven en 5 mL de α,α,α -trifluorotolueno. A continuación, se añaden 58,8 mg de SAC-13 (0,01 mmol, 1,0 mol%, secado previamente a 120 °C y a vacío durante 20 h). La reacción se agita a reflujo (120 °C) bajo atmósfera inerte (Ar) y se monitoriza por cromatografía de gases hasta conversión total del epóxido.

Una vez finalizada la reacción, se filtra el catalizador y se lava con CH_2Cl_2 . El disolvente se evapora a vacío en el rotavapor.

4.3.1.2. Reutilización del SAC-13

En los primeros 7 ciclos, después de llevar a cabo la reacción de transposición, se filtra el catalizador y se lava con diclorometano. A continuación, se seca en un desecador a 120 °C y a vacío durante 20 h antes de su siguiente uso. Para el octavo ciclo de reacción, la actividad del SAC-13 se recupera agitándolo en 5 mL de una disolución de HCl 1,0 M durante 3 horas. A continuación, se filtra y se lava con agua destilada hasta pH neutro. Finalmente, se seca en un desecador a 120 °C y a vacío durante 20 h antes de su siguiente uso.

4.3.2. Reacción de transposición del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo

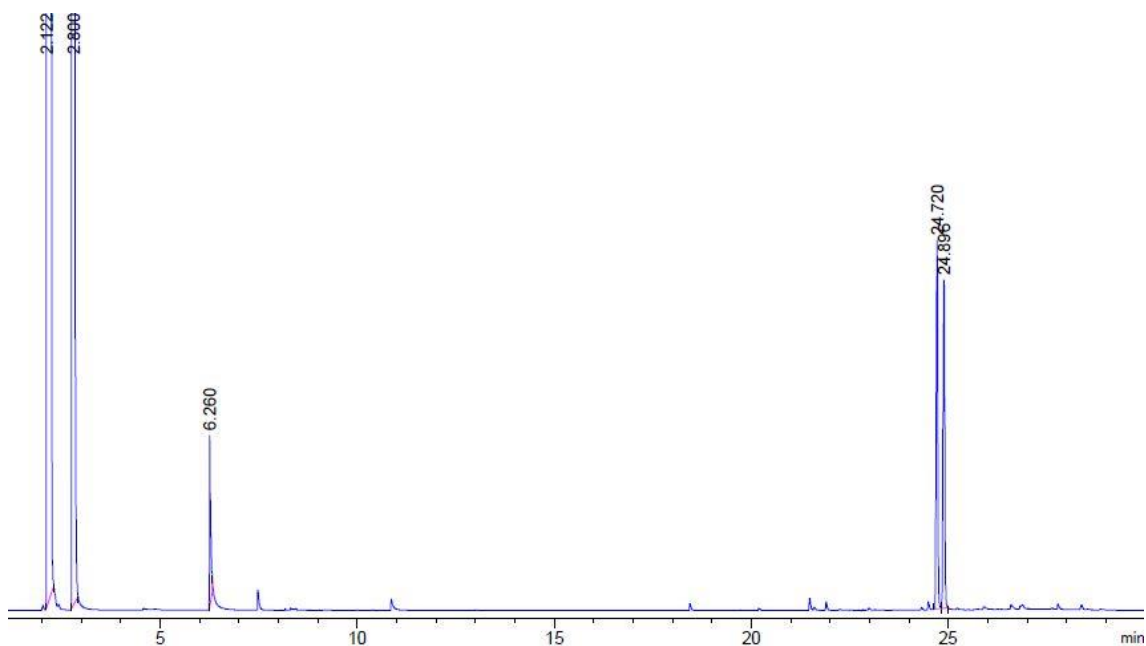


Tras 1 hora de reacción se observa por cromatografía de gases una conversión total del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de 9 y 10-oxoestearato de metilo es superior al 99%.

4.3.2.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

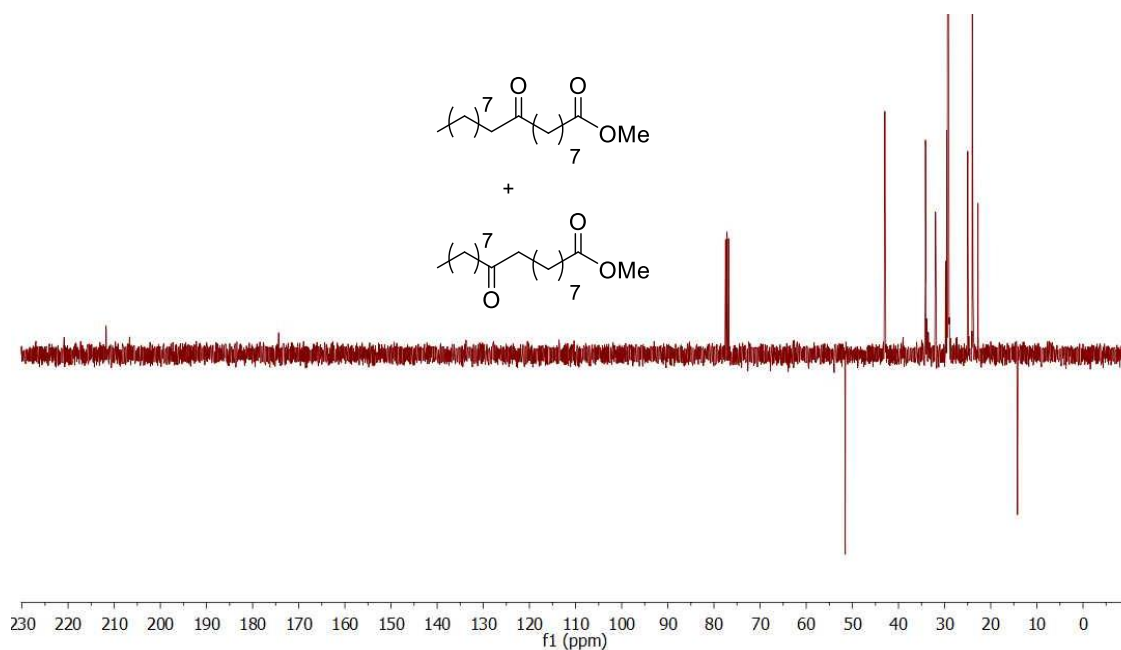
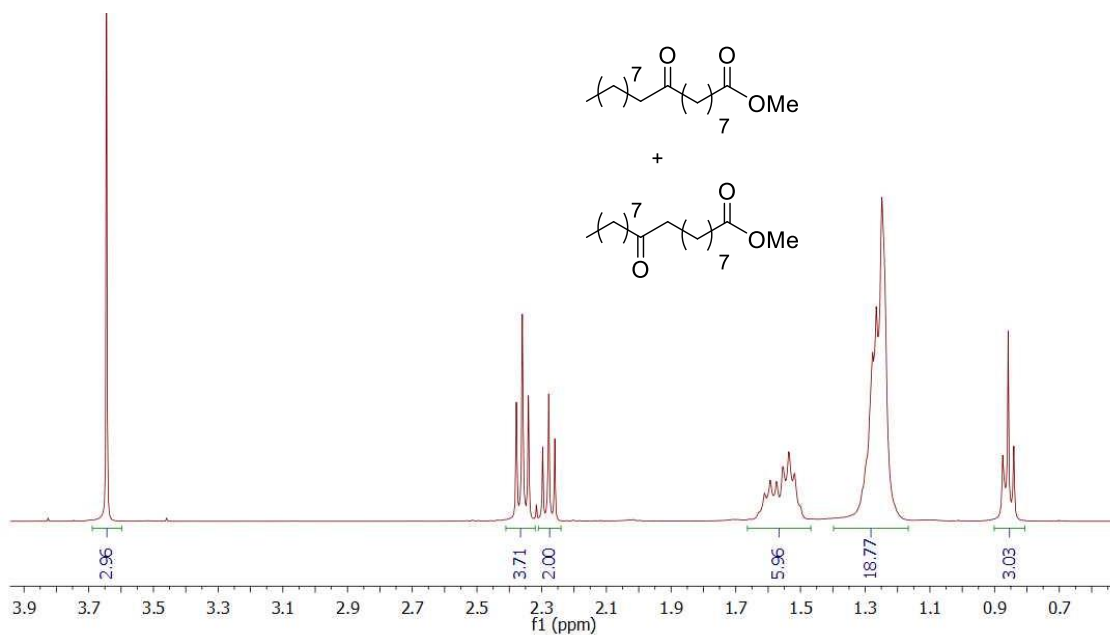
- Benzonitrilo: $t_R=6,2$ min
- *cis*-9,10-Epoxiestearato de metilo: $t_R=24,7$ min
- 9(10)-Oxoestearato de metilo: $t_R=24,9$ min



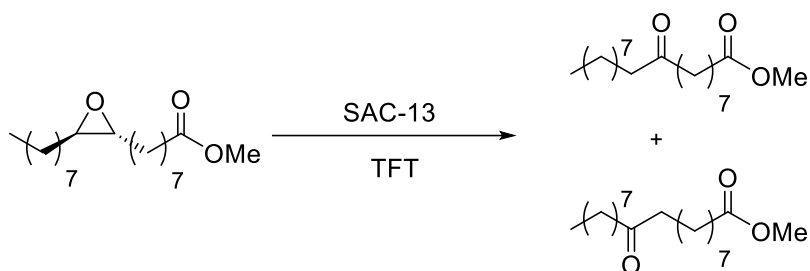
4.3.2.2. Caracterización de 9(10)-oxoestearato de metilo por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,64 (s, 3H, OCH₃), 2,36 (t, 4H, *J*=8 Hz, -CH₂-CO-CH₂-), 2,28 (t, 2H, *J*=7,6 Hz, -CH₂-COO-), 1,61-1,52 (m, 6H, -CH₂-CH₂-CO-CH₂-CH₂- + -CH₂-CH₂-COO-), 1,28-1,25 (m, 18H), 0,86 (t, 3H, CH₃-CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 211,78; 211,72 (2 × -CH₂-C=O-CH₂-); 174,36; 174,34 (2 × -CH₂-C=O-); 51,5 (OCH₃); 42,95; 42,94; 42,86; 42,81 (4 × -CO-CH₂-); 34,17; 34,15; 31,97; 31,93; 29,8; 29,7; 29,54; 29,53; 29,48; 29,38; 29,31; 29,28; 29,25; 29,17; 29,15; 29,05; 29,98; 25,01; 24,97; 24,0; 23,92; 23,86; 22,76; 22,74; 14,19 (CH₃-CH₂).



4.3.3. Reacción de transposición del *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo

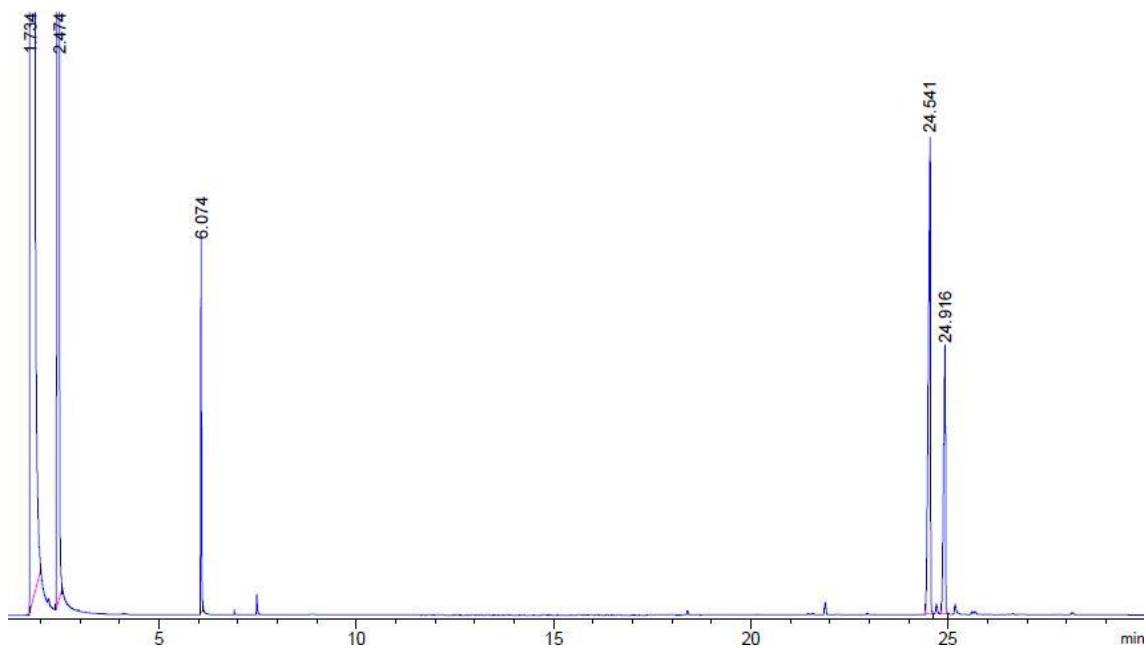


Tras 2 horas de reacción se observa por cromatografía de gases una conversión total del *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de 9 y 10-oxoestearato de metilo es superior al 99%.

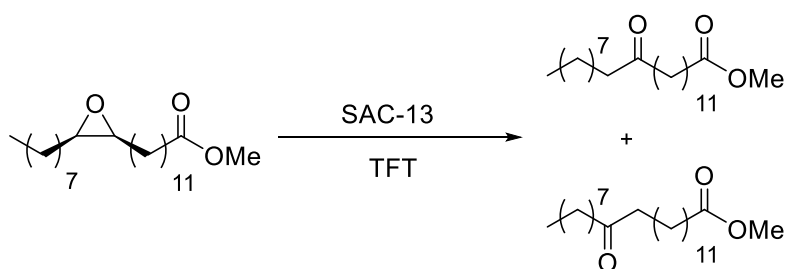
4.3.3.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

- Benzonitrilo: $t_R=6,1$ min
- *trans*-9,10-Epoxiestearato de metilo: $t_R=24,5$ min
- 9(10)-Oxoestearato de metilo: $t_R=24,9$ min



4.3.4. Reacción de transposición del *cis*-13,14-epoxidocosanoato de metilo

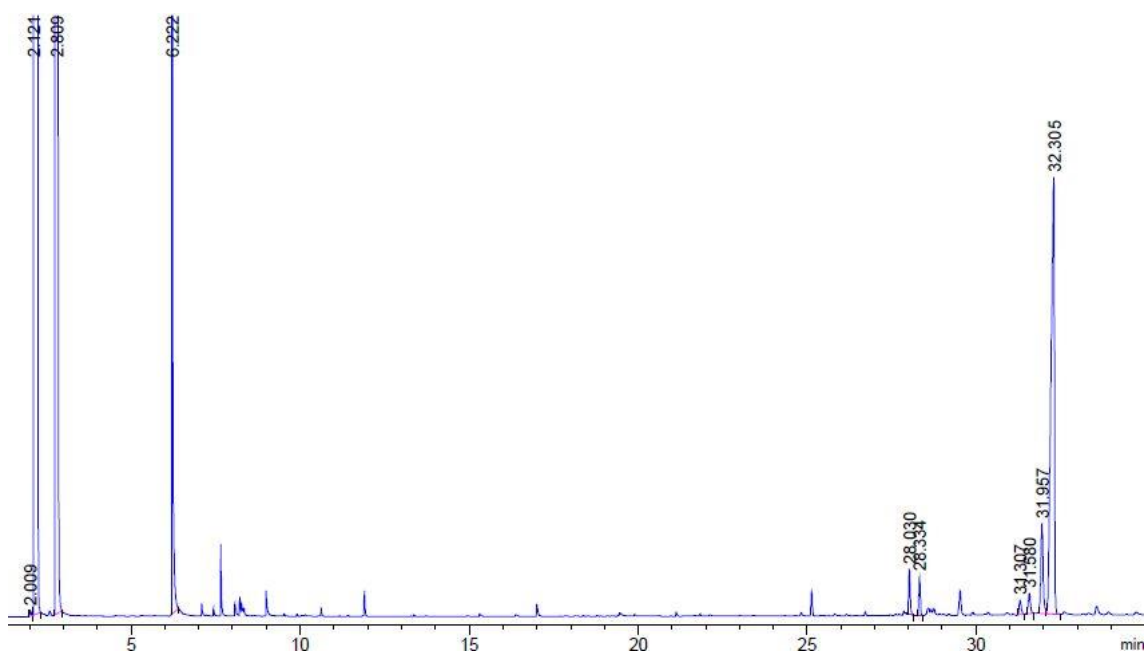


Tras 2 hora de reacción se observa por cromatografía de gases una conversión total del *cis*-13,14-epoxidocosanoato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de 13 y 14-oxodocosanoato de metilo es superior al 99%.

4.3.4.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

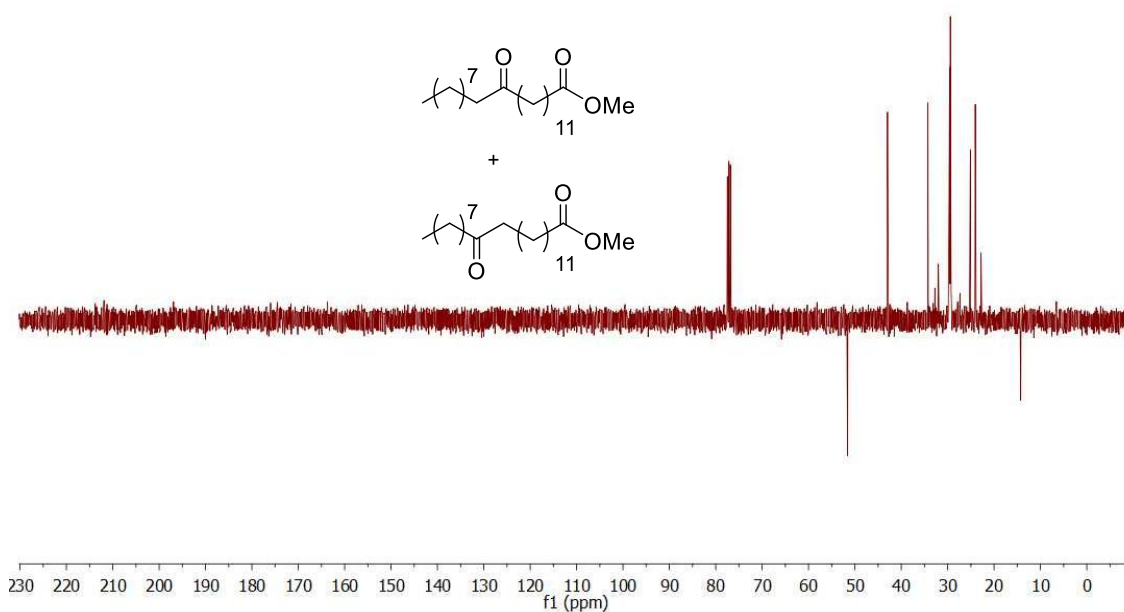
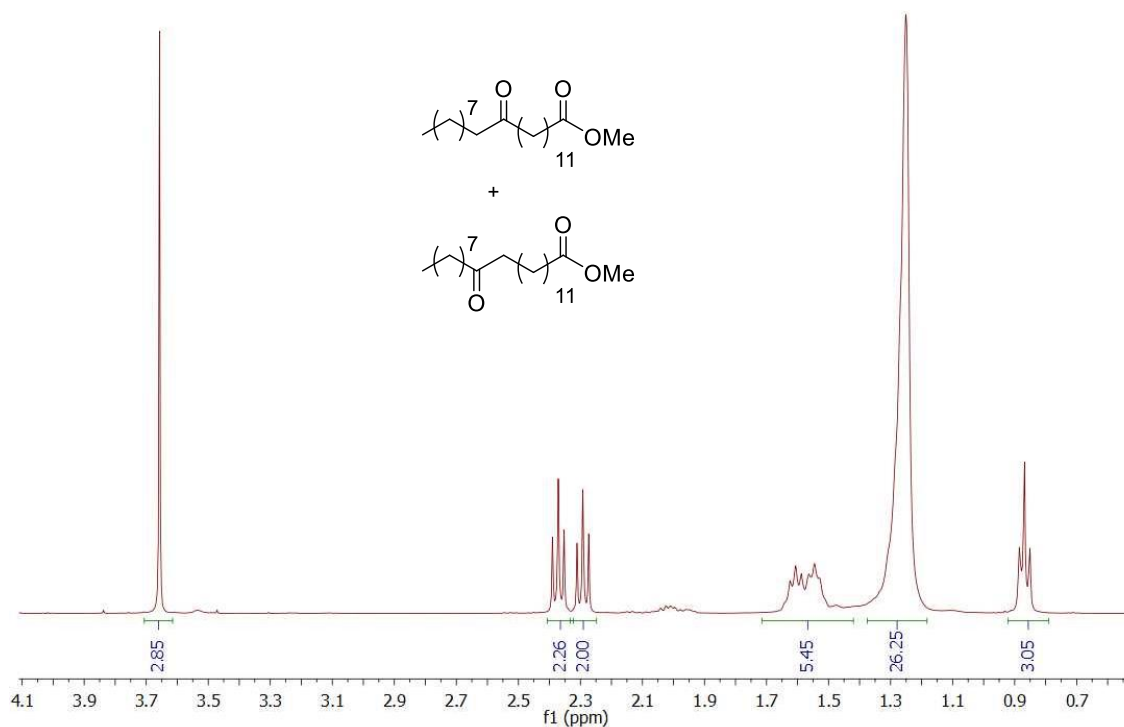
- Benzonitrilo: $t_R=6,2$ min
- Impurezas del erucato de partida: $t_R=28,0$ y $28,3$ min
- Impurezas epoxidadas o con grupos cetona: $t_R=31,3$ y $31,6$ min
- *cis*-13,14-Epoxidocosanoato de metilo: $t_R=31,9$ min
- 13(14)-Oxodocosanoato de metilo: $t_R=32,3$ min



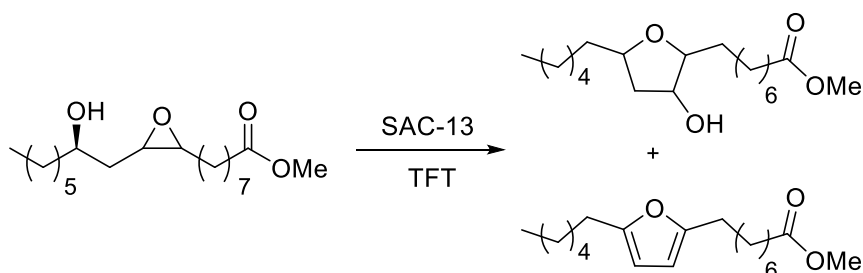
4.3.4.2. Caracterización de 13(14)-oxodocosanoato de metilo por RMN

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,65 (s, 3H, OCH_3), 2,37 (t, 4H, $J=7,5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2-$), 2,29 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-COO-}$), 1,66-1,50 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2-$ + $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$), 1,34-1,20 (m, 26H), 0,86 (t, 3H, $J=6,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2-$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 211,2 ($-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2-$); 174,5 ($-\text{CH}_2\text{-COO-}$); 51,5 (OCH_3); 42,9 ($-\text{CO-CH}_2$); 34,2; 32,7; 32,0; 31,9; 29,9; 29,7; 29,65; 29,57; 29,4; 29,3; 27,3; 25,1; 24,0; 22,8; 14,2 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2-$).



4.3.5. Reacción de transposición del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo

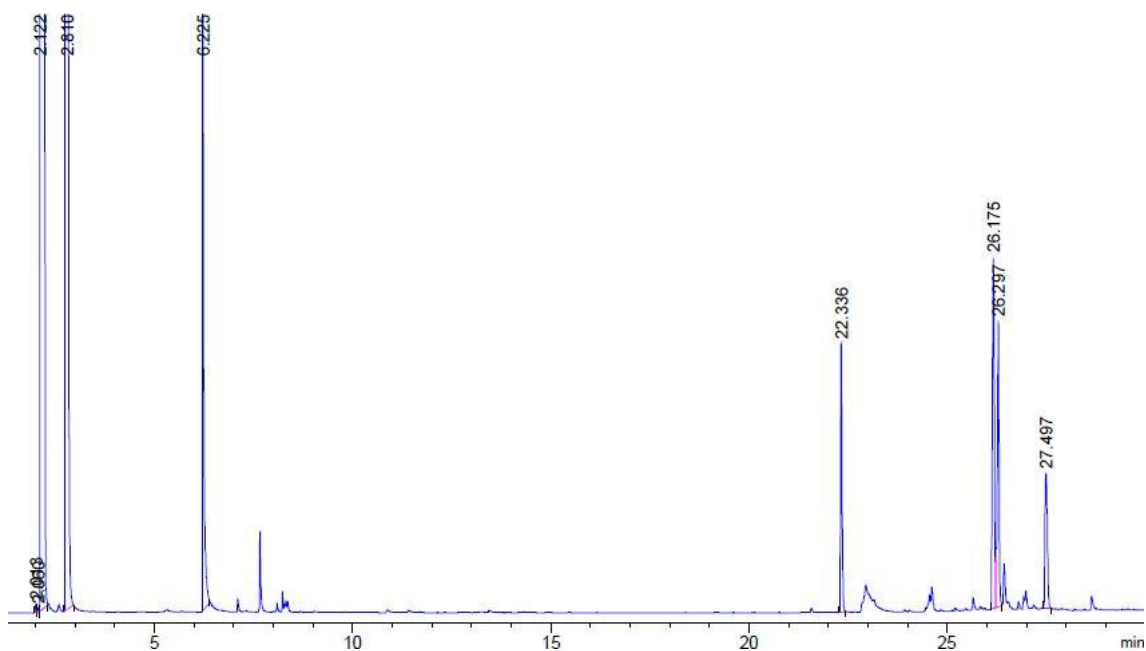


Tras 2 horas de reacción se observa por cromatografía de gases una conversión total del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de isómeros del 8-(5-hexil-3-hidroxitetrahydrofuran-2-il)octanoato de metilo es del 73%, mientras que hacia el 8-(5-hexil-2-furil)octanoato de metilo es del 27%. Los productos de la reacción se separan por cromatografía de columna empleando como eluyente acetato de etilo/hexano (1:9).

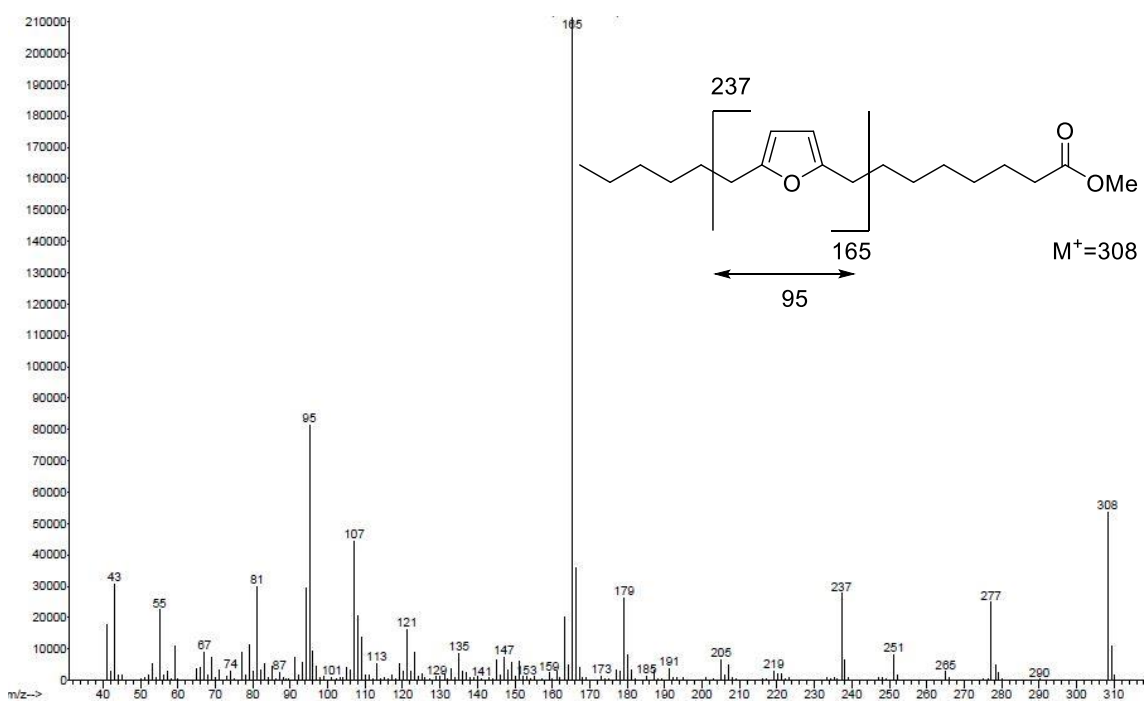
4.3.5.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

- Benzonitrilo: $t_R=6,2$ min
- 8-(5-Hexil-2-furil)octanoato de metilo: $t_R=22,3$ min
- 8-(5-Hexil-3-hidroxitetrahydrofuran-2-il)octanoato de metilo (mezcla de isómeros): $t_R=26,1-26,4$ min
- *cis*-9,10-Epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo: $t_R=27,5$ min



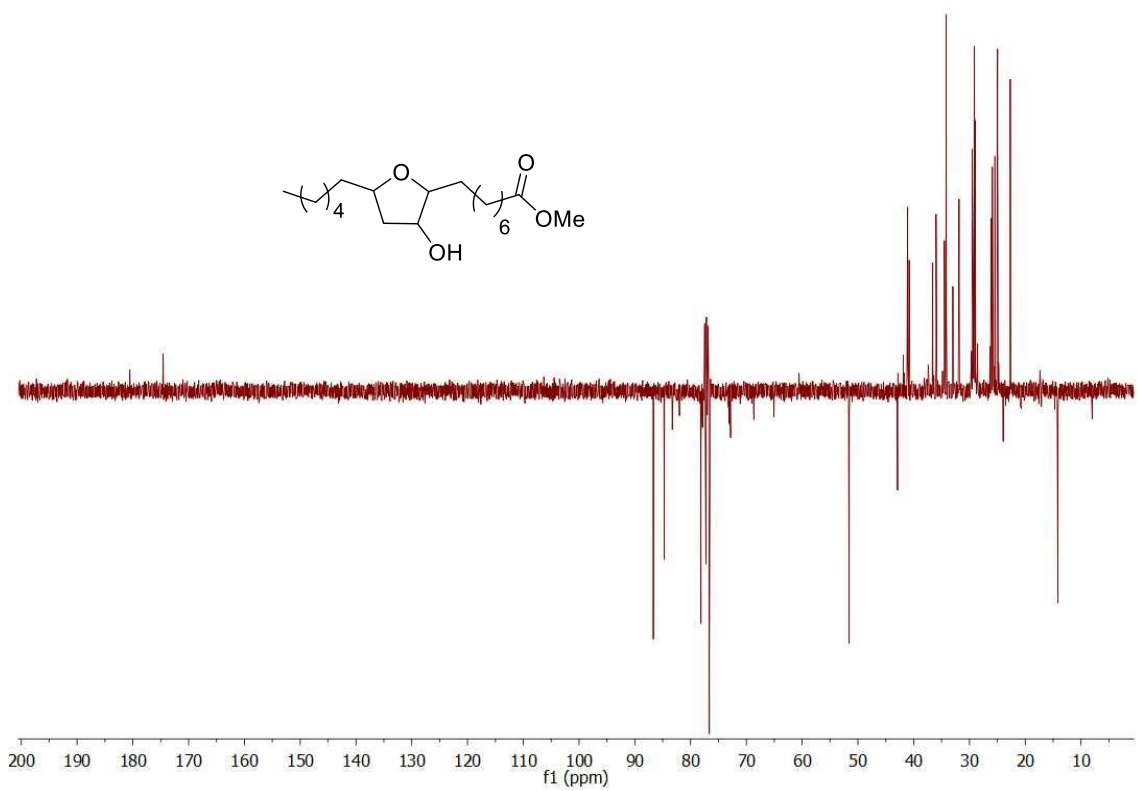
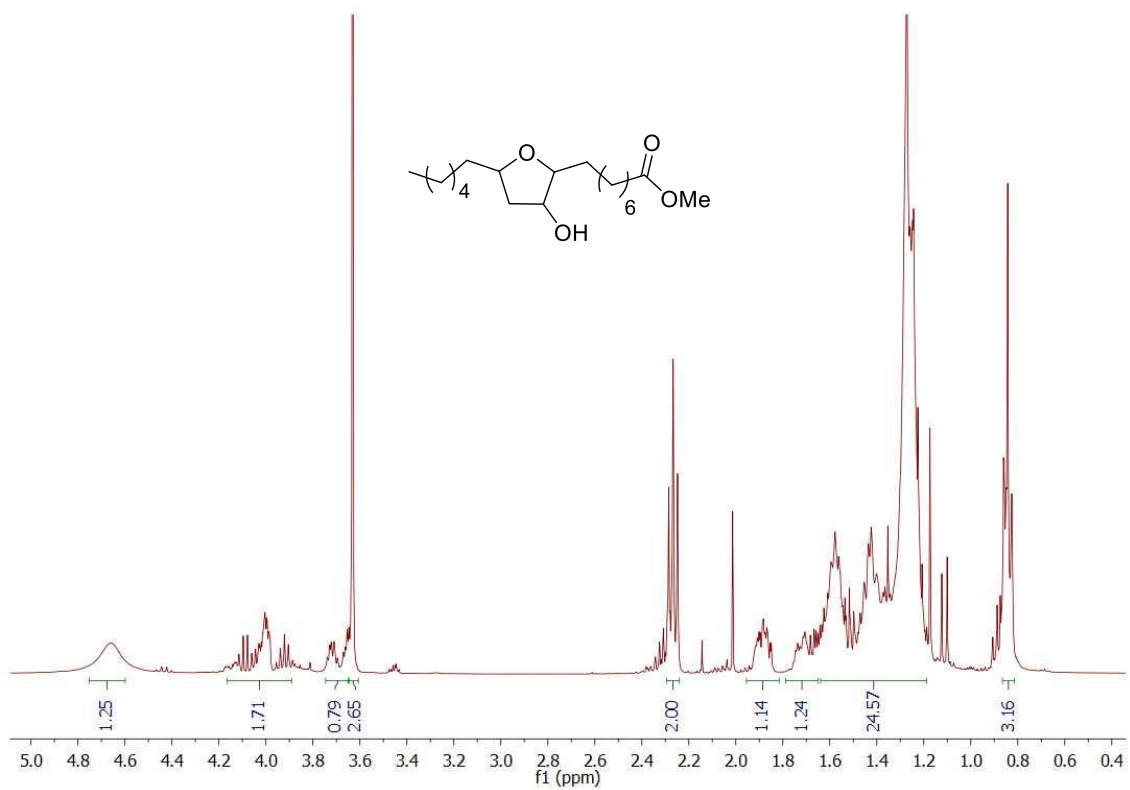
4.3.5.2. Espectro de masas de 8-(5-hexil-2-furil)octanoato de metilo



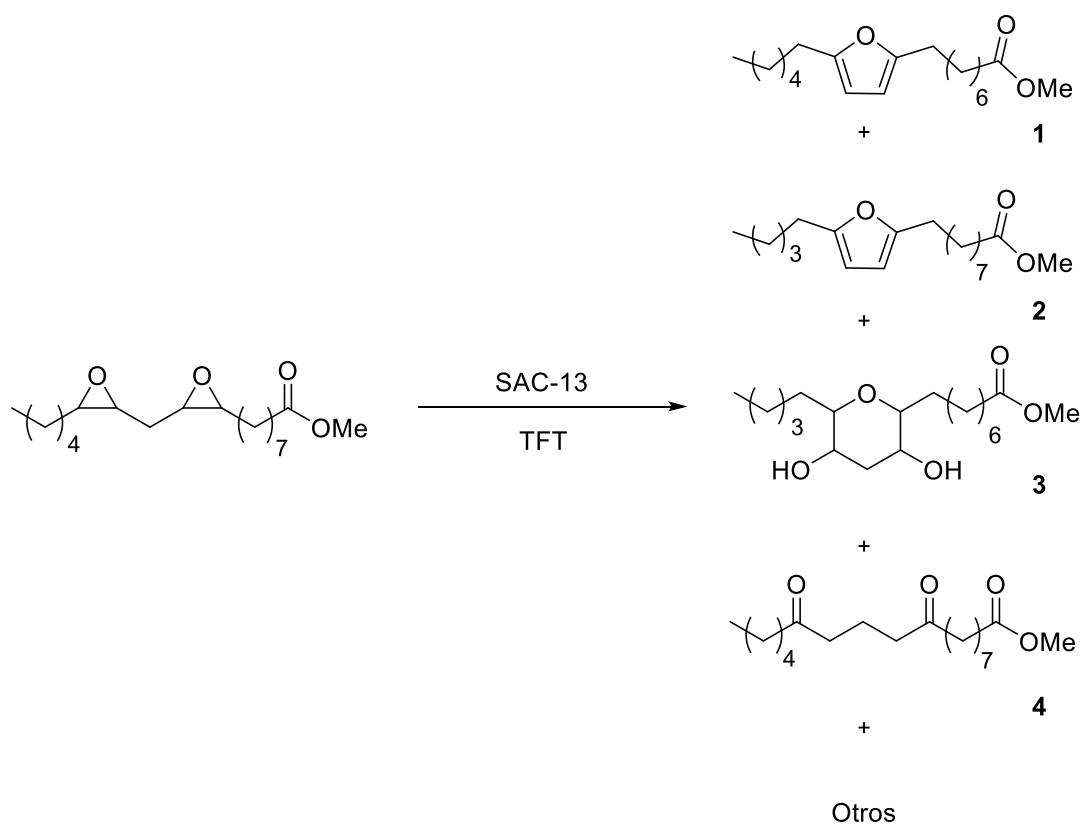
4.3.5.3. Caracterización de 8-(5-hexil-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)octanoato de metilo (mezcla de isómeros) por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 4,75-4,60 (sa, 1H, OH), 4,10-3,90 (m, 2H, OH-CH-CH-O-C), 3,74-3,64 (m, 1H, -CH₂-CH-O-C), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 2,26 (t, 2H, *J*=7,6 Hz, -CH₂-COO-), 1,95-1,85 (m, 1H, -CHH-CH(OH)-), 1,76-1,65 (m, 1H, -CHH-CH(OH)-), 1,65-1,20 (m, 22H), 0,86 (t, 3H, *J*=8 Hz, CH₃-CH₂-).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174,56 (C=O); 86,7; 84,7 (-CH-O-CH-); 78,1; 77,2; (-CH-O-CH-); 76,6 (HO-CH-); 51,5 (OCH₃); 42,9; 41,08; 41,01; 40,8; 36,7; 36,6; 36,4; 35,9; 34,5; 34,1; 32,9; 31,89; 31,87; 29,65; 29,50; 29,45; 29,39; 29,34; 29,19; 29,11; 28,9; 26,29; 26,13; 26,10; 26,01; 25,9; 25,8; 25,54; 25,45; 24,9; 24,7; 22,6; 14,1 (CH₃-CH₂).



4.3.6. Reacción de transposición del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo

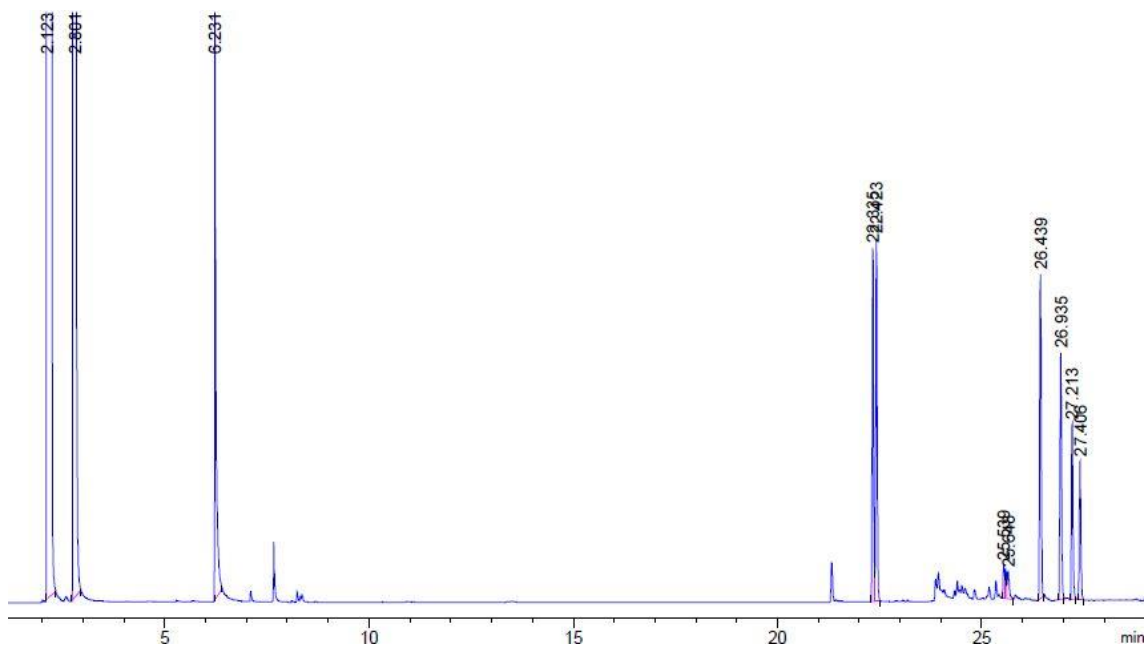


Para la transposición del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo se emplean 117,6 mg de SAC-13 (2,0 mol%). Tras 2 horas de reacción se observa por cromatografía de gases una conversión total del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo. Los productos mayoritarios de la reacción son **1** y **2** con una selectividad del 15 y 26%, respectivamente. La selectividad hacia la mezcla de isómeros del producto **3** es del 23%, mientras que hacia el producto **4** es del 16%. Los productos de la reacción se separan por cromatografía de columna empleando como eluyente acetato de etilo/hexano (1:9).

4.3.6.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

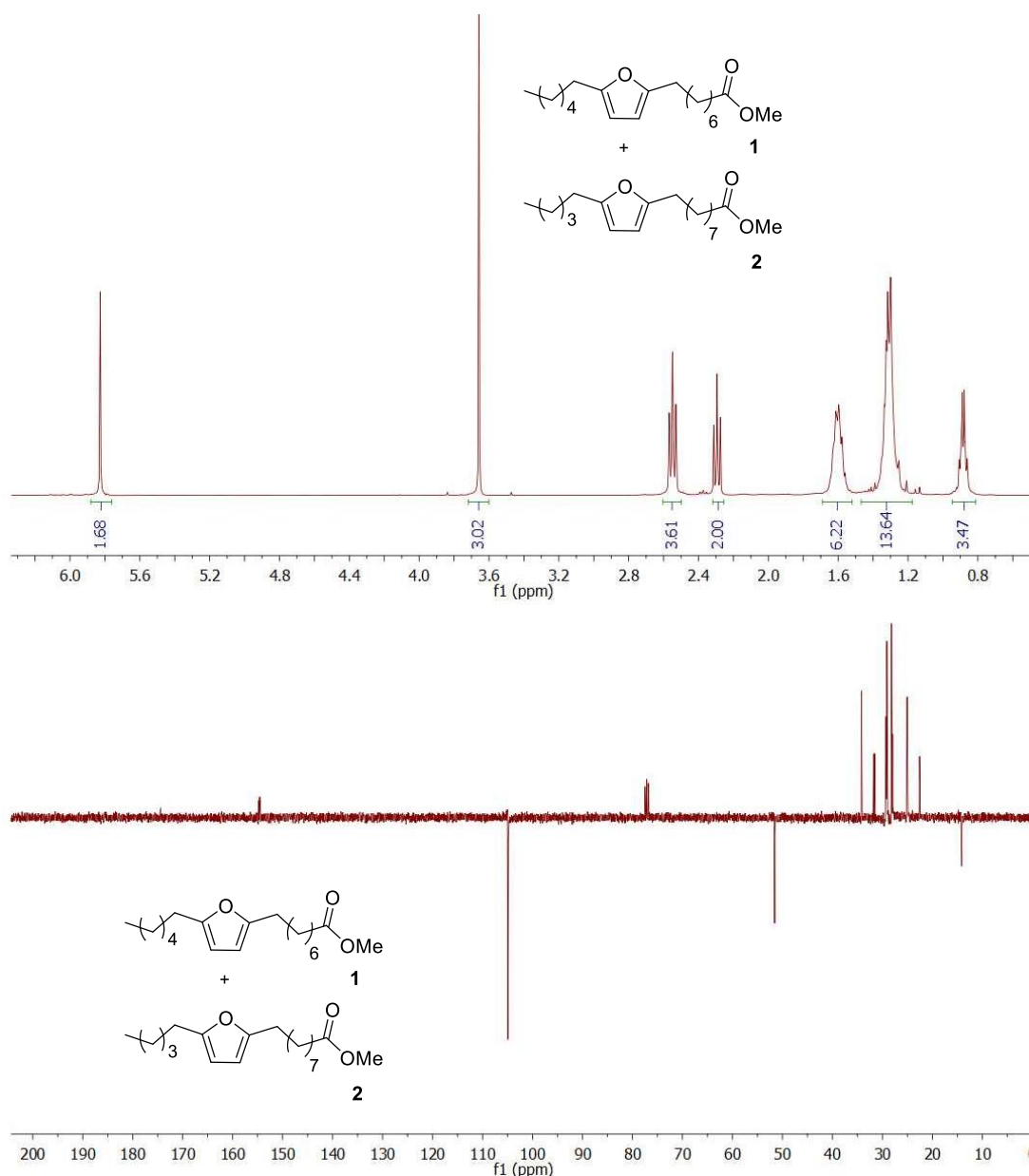
- Benzonitrilo: $t_R=6,2$ min
- 8-(5-Hexil-2-furil)octanoato de metilo (**1**): $t_R=22,3$ min
- 9-(5-Pentil-2-furil)nonanoato de metilo (**2**): $t_R=22,4$ min
- Otros: $t_R=25,1-25.6$ min
- 8-(6-Hexil-3,5-dihidroxitetrahidro-2H-piran-2-il)octanoato de metilo (**3**) (mezcla de isómeros): $t_R=26,4$ min
- 9,13-Dioxoestearato de metilo (**4**): $t_R=27,2$ min
- *cis,cis*-9,10:12,13-Diepoxiestearato de metilo: $t_R=26,9$ y $27,4$ min



4.3.6.2. Caracterización de la mezcla de 8-(5-hexil-2-furil)octanoato de metilo (**1**) y 9-(5-pentil-2-furil)nonanoato de metilo (**2**) por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 5,82 (s, 2H, -C=CH-CH=C-), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 2,54 (t, 4H, *J*=7,6 Hz, -CH₂-C-O-C-CH₂), 2,29 (t, 2H, *J*=7,6 Hz, -CH₂-COO-), 1,65-1,55 (m, 6H, -CH₂-CH₂-C-O-C-CH₂-CH₂- + -CH₂-CH₂-COO-), 1,40-1,24 (m, 12H), 0,86 (t, 3H, *J*=7,6 Hz, CH₃-CH₂-).

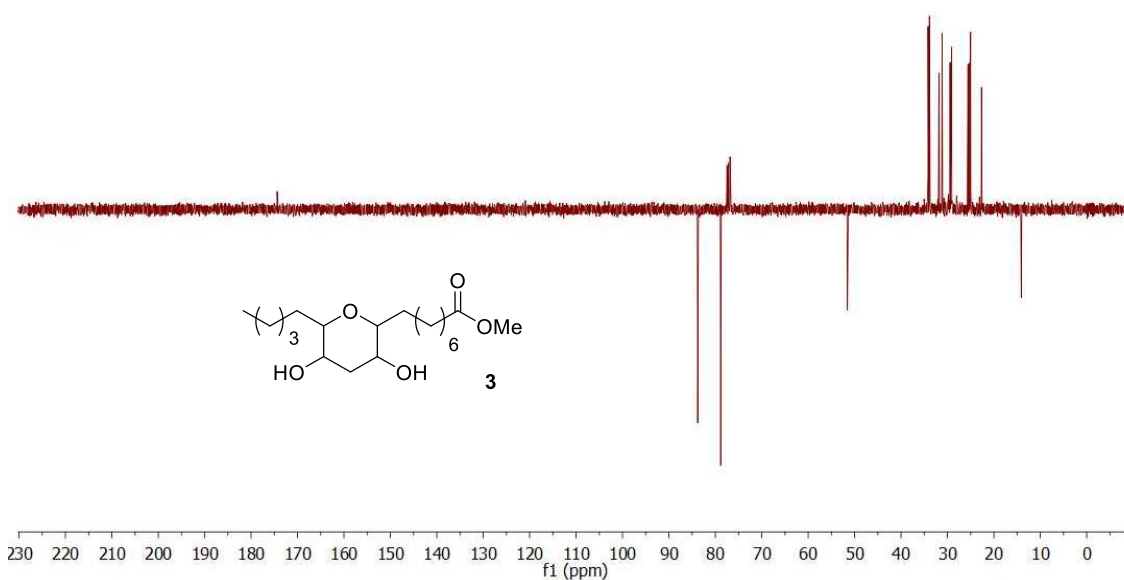
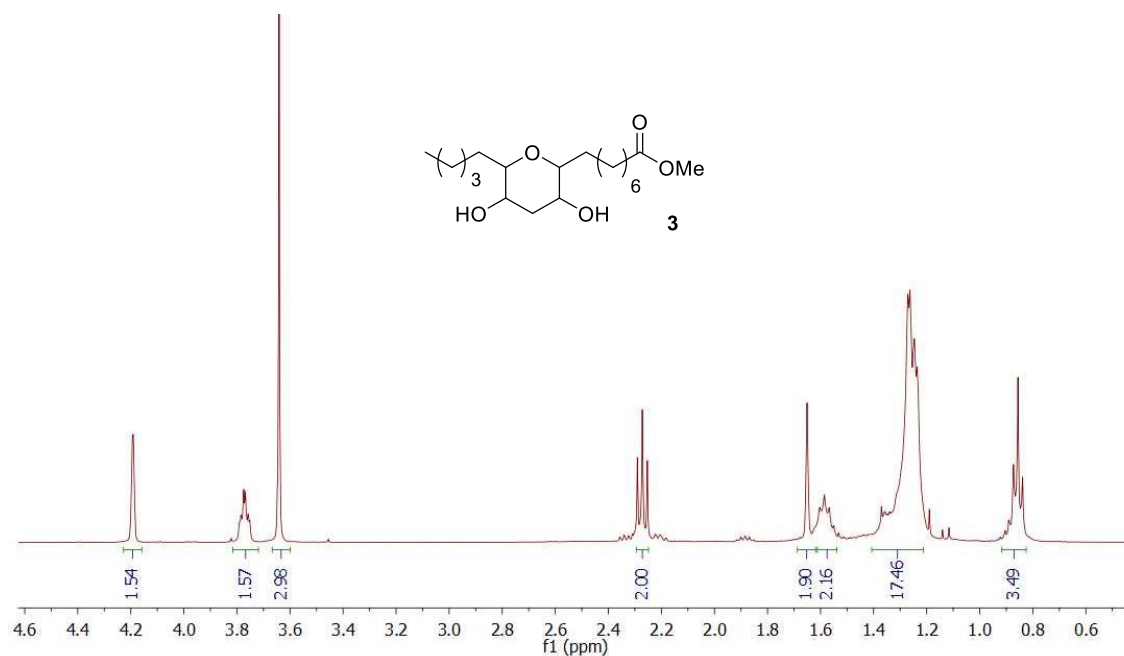
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174,4 (C=O); 154,78; 154,76; 154,65; 154,57 (2 × -C-O-C-); 104,97; 104,94; 104,91; 104,82 (2 × -C=CH-CH=C-); 51,5 (OCH₃); 34,22; 34,20; 31,7; 31,5; 29,30; 29,28; 29,24; 29,18; 29,12; 28,23; 28,2; 28,17; 28,15; 25,06; 25,05; 22,7; 22,5; 14,19; 14,14 (2 × CH₃-CH₂-).



4.3.6.3. Caracterización de la mezcla de isómeros de 8-(6-hexil-3,5-dihidroxitetrahydro-2H-piran-2-il)octanoato de metilo (**3**) por RMN

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 4,19 (dd, 2H, $J=2,3$ Hz, 1,4 Hz, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$), 3,77 (td, 2H, $J=6,5$, 2,3 Hz, $-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}-$) 3,64 (s, 3H, OCH_3), 2,27 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 1,65 (t, 2H, $J=1,2$ Hz, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$), 1,62-1,54 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 1,40-1,22 (m, 18H), 0,86 (t, 3H, $J=7,4$ Hz, CH_3-CH_2).

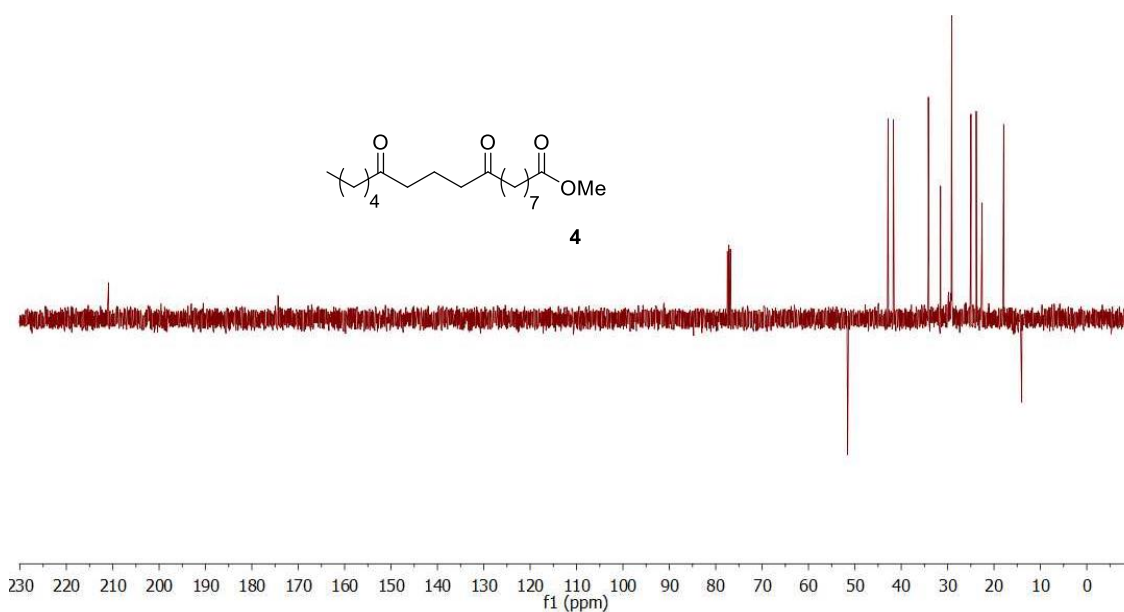
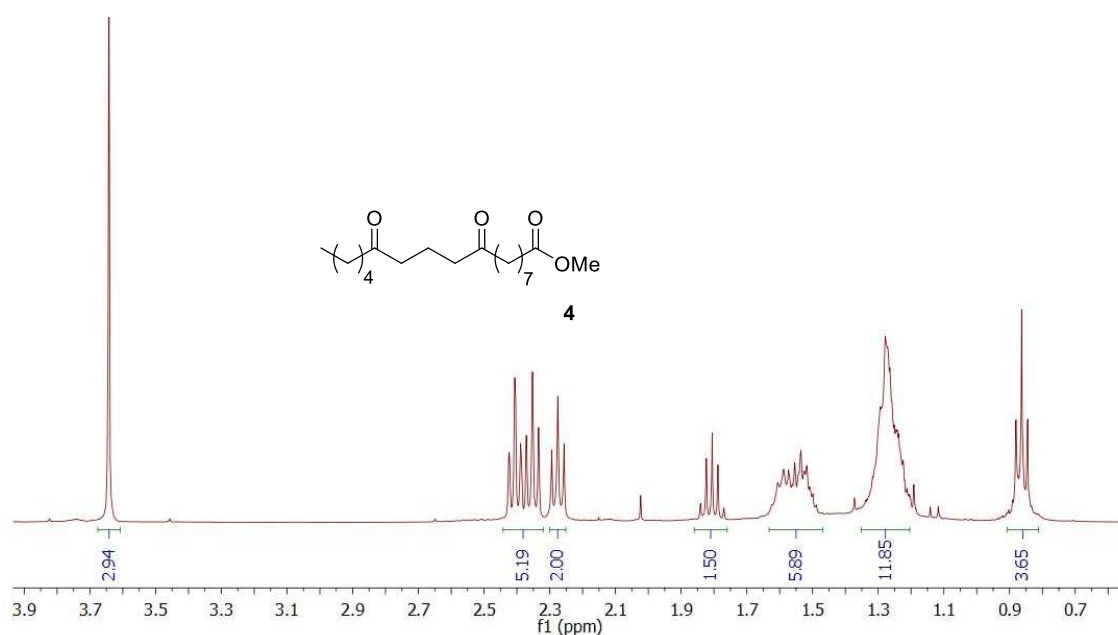
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,3 ($\text{C}=\text{O}$); 83,8; 83,7 ($-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}-$); 78,86; 78,85 ($2 \times \text{HO}-\text{CH}$); 51,5 (OCH_3); 34,1; 33,89; 33,88; 31,84; 31,14; 29,8; 29,4; 29,2; 29,1, 28,0; 25,5; 25,3; 25,0; 23,1; 22,6; 14,1 (CH_3-CH_2).



4.3.6.4. Caracterización de 9,13-dioxoestearato de metilo (**4**) por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,64 (s, 3H, OCH₃), 2,40 (t, 4H, $J=7,2$ Hz, -CO-CH₂-CH₂-CH₂-CO-), 2,35 (t, 4H, $J=7,2$ Hz, -CH₂-CO-CH₂-CH₂-CH₂-CO-CH₂-), 2,27 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, -CH₂-COO-), 1,81 (q, 2H, $J=7,1$ Hz, -CO-CH₂-CH₂-CH₂-CO-), 1,63-1,47 (m, 6H, -CH₂-CH₂-COO- + -CH₂-CH₂-CO-), 1,34-1,20 (m, 10H), 0,86 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, CH₃-CH₂-).

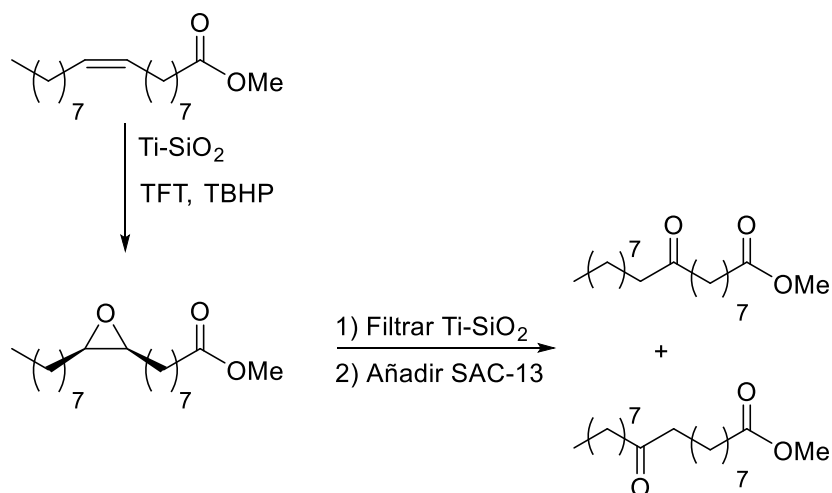
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 211,0; 210,8 (2 × -CH₂-C(=O)-CH₂-); 174,3 (-CH₂-C(=O)-O-); 51,5 (OCH₃); 42,9; 42,8; 41,7; 41,6 (2 × -CH₂-CO-CH₂-); 34,1; 31,5; 29,8; 29,1; 29,0; 24,9; 23,8; 23,6; 22,5; 17,9; 14,0 (CH₃-CH₂-).



4.4. Combinación epoxidación-transposición

4.4.1. Reacción combinada epoxidación-transposición del oleato de metilo

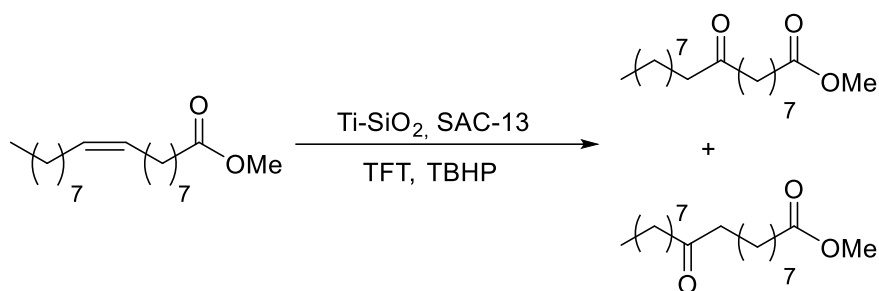
4.4.1.1. Reacción en tándem: Condiciones de reacción



En un matraz de dos bocas de 25 mL, se disuelven 296,5 mg de oleato de metilo (1,0 mmol) en 5 mL de α,α,α -trifluorotolueno. A continuación, se añaden 0,28 mL de una disolución de TBHP 5,5 M en decano (1,5 mmol) y Ti-SiO₂ (0,015 mmol Ti, secado previamente a 120 °C y a vacío durante 20 h). La mezcla de reacción se agita a reflujo (120 °C) durante 2 horas. Después, se filtra el catalizador de Ti-SiO₂ y a la disolución se añaden 58,8 mg de SAC-13 (0,01 mmol, 1,0 mol%, secado previamente a 120 °C y a vacío durante 20 h) y 42,5 mg de benzonitrilo (0,41 mmol) como patrón interno. La mezcla de reacción se agita a reflujo (120 °C) durante 1 hora.

Finalmente, se filtra el catalizador y se lava con CH₂Cl₂. El disolvente se evapora en el rotavapor, primero a vacío y luego por arrastre para eliminar el decano. La selectividad hacia la mezcla de 9 y 10-oxoestearato de metilo es superior al 99%.

4.4.1.2. Reacción en one-pot: Condiciones de reacción



En un matraz de dos bocas de 25 mL, se disuelven 296,5 mg de oleato de metilo (1,0 mmol) en 5 mL de α,α,α -trifluorotolueno. A continuación, se añaden Ti-SiO₂ (0,015 mmol Ti, secado previamente a 120 °C y a vacío durante 20 h), 58,8 mg de SAC-13 (0,01 mmol, 1,0 mol%, secado previamente a 120 °C y a vacío durante 20 h), 0,84 mL de una disolución de TBHP 5,5 M en decano (4,5 mmol) repartidos en 3 adiciones (t=0, t=1h y t=2h) y 42,5 mg de benzonitrilo (0,41 mmol) como patrón interno. La mezcla de reacción se agita a reflujo (120 °C) en atmósfera inerte (Ar). La reacción se monitoriza por cromatografía de gases hasta conversión total del oleato de metilo (3 horas).

Una vez ha transcurrido el tiempo de reacción, se filtran los catalizadores y se lavan con CH₂Cl₂. El disolvente se evapora en el rotavapor, primero a vacío y luego por arrastre para eliminar el decano. La selectividad hacia la mezcla de 9 y 10-oxoestearato de metilo es superior al 99%.

4.5. Oxidación de Baeyer-Villiger de cetoésteres derivados de ésteres grasos

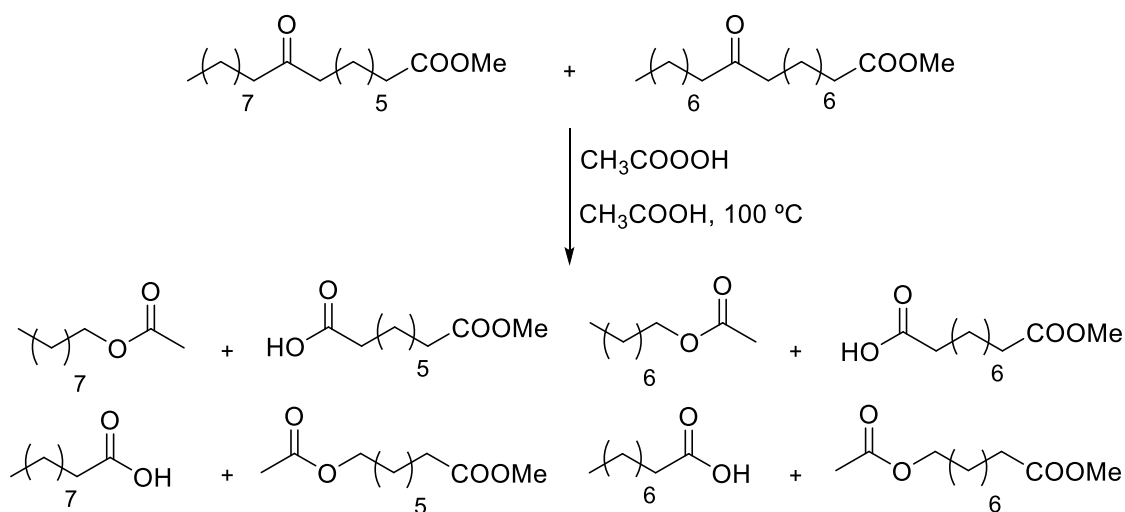
4.5.1. Preparación y análisis de los catalizadores de Sn soportados en diferentes arcillas^{164,166}

La preparación del catalizador Sn(IV)-Laponita se realiza dentro de una caja seca. Se añaden a un matraz de 10 mL 500 mg de Laponita (previamente secada a 120 °C y a vacío durante 20 horas) y 156 mg de Sn(OTf)₄ (0,75 mmol). A continuación, se añaden 3 mL de metanol y la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte (Ar). Después, se filtra el sólido y se lava con metanol. Finalmente, el sólido se seca a 120 °C y a vacío antes de su uso.

Para la preparación de los catalizadores de Sn(II)-Laponita/Bentonita/Montmorillonita, se añade a un matraz 1,0 g de la arcilla deseada (previamente secada a 120 °C y a vacío durante 20 h). A continuación, se añaden 20 mL de una disolución de HCl 1,0 M y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añaden 2,0 g de SnCl₂·2H₂O (8,86 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido el tiempo, el sólido se filtra y se lava con agua y etanol. Finalmente, el sólido se seca a 120 °C y a vacío antes de su uso.

La determinación de la cantidad de estaño presente en los sólidos de estaño soportados en arcillas, se llevó a cabo mediante espectrometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo ICP-OES, en un espectrómetro Thermo Elemental Iris Intrepid Radial del Servicio de Análisis Químico de la Universidad de Zaragoza. La muestra se trata con varios ácidos y mediante radiación de microondas para disolver completamente la muestra antes de la determinación de estaño.

4.5.2. Oxidación de Baeyer-Villiger del 9(10)-oxoestearato de metilo



4.5.2.1. Condiciones de reacción¹⁶⁷

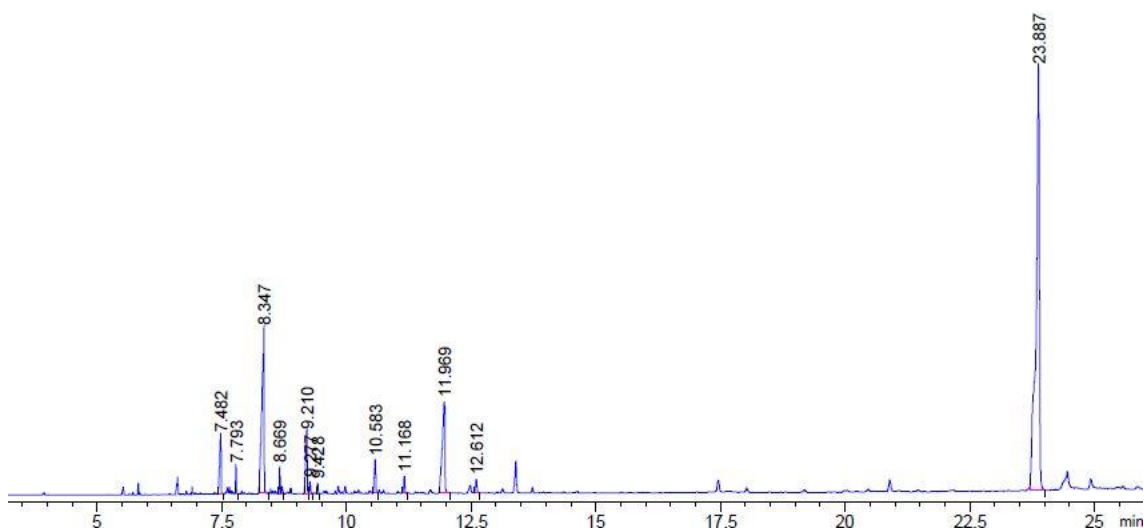
En un matraz de dos bocas de 25 mL, se disuelven 312,5 mg de 9(10)-oxoestearato de metilo (1,0 mmol) y 100 mg de acetato de sodio (1,22 mmol) en 2 mL de ácido acético. A continuación, se añade 1,0 mL de ácido peracético al 35% (v/v) en ácido acético (4,3 mmol) y la mezcla se agita a reflujo (100 °C) en ausencia de luz. Después de 24 horas de reacción, se añaden 1,0 mL de ácido peracético al 35% (v/v) y se repite la adición tres veces más cada 24 h. La mezcla de reacción se monitoriza por cromatografía de gases hasta conversión total del 9(10)-oxoestearato de metilo (7 días de reacción).

Una vez finalizada la reacción, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden 10 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 5 mL). A continuación, se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor.

4.5.2.2. Determinación de resultados

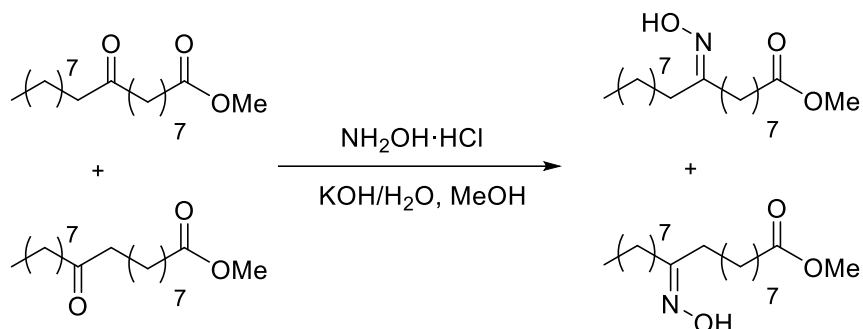
El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

- Ácido octanoico: $t_R=7,4$ min
- Acetato de octilo: $t_R=7,8$ min
- Ácido nonanoico: $t_R=8,3$ min
- Acetato de nonilo: $t_R=8,6$ min
- Ácido decanoico: $t_R=9,2$ min
- Monometil éster del ácido subérico: $t_R=10,5$ min
- Monometil éster del ácido azelaico: $t_R=11,9$ min
- 9(10)-Oxoestearato de metilo: $t_R=23,8$ min



4.6. Transposición de Beckmann de cetoésteres derivados de ésteres grasos

4.6.1. Síntesis de la oxima derivada del 9(10)-oxoestearato de metilo



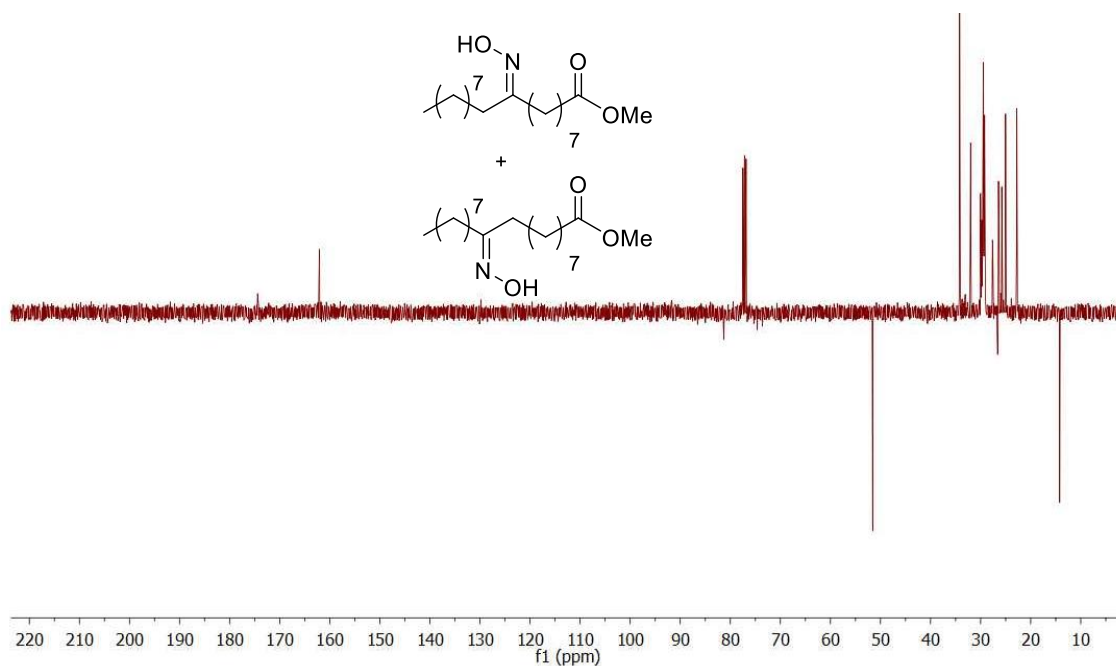
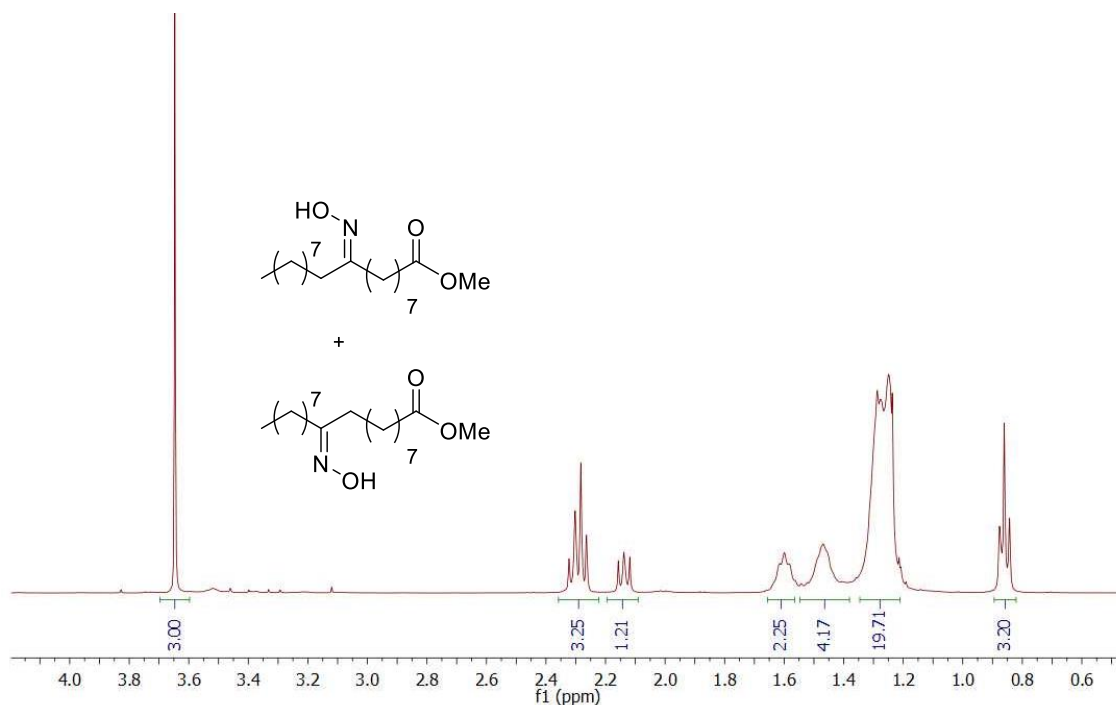
4.6.1.1. Condiciones de reacción

En un matraz de dos bocas de 25 mL, se disuelven 312,5 mg de 9(10)-oxoestearato de metilo (1,0 mmol) y 103,5 mg de clorhidrato de hidroxilamina (1,5 mmol) en 5 mL de metanol. A continuación, se añaden 0,5 mL de una disolución acuosa de KOH 3,0 M. La reacción se agita a reflujo (80 °C) durante 6 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se evapora el disolvente a vacío en el rotavapor. A continuación, se añaden 5 mL de diclorometano y se filtra el residuo sólido (restos de KOH y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$). Finalmente, se evapora el disolvente a vacío en el rotavapor. Por RMN se observa una selectividad hacia la mezcla de 9 y 10-(hidroxiimino)estearato de metilo superior al 99%.

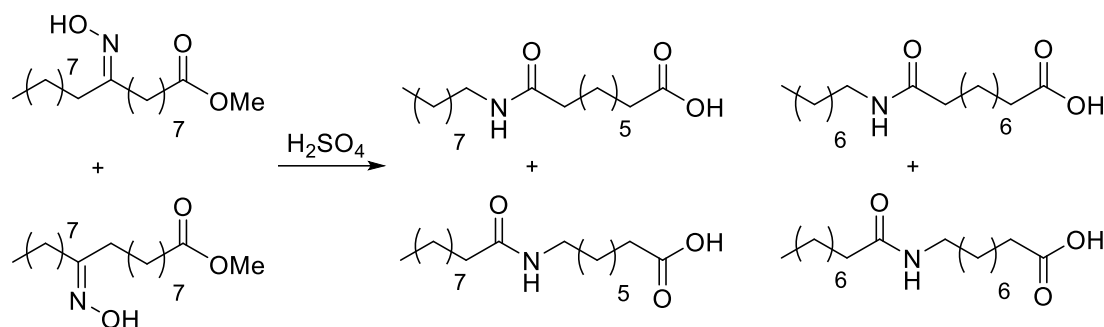
4.6.1.2. Caracterización de 9(10)-(hidroxiimino)estearato de metilo por RMN

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,65 (s, 3H, OCH_3), 2,32-2,36 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$ + $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{N}-\text{OH})-$), 2,15-2,11 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{C}(\text{NOH})-\text{CH}_2-$), 1,65-1,54 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 1,52-1,40 (m, 4H, $2 \times -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{NOH})-$), 1,36-1,20 (m, 18H), 0,86 (t, 3H, $J=6,8$ Hz, $-\text{CH}_3-\text{CH}_2-$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,4 (C=O); 162,10; 162,05 ($2 \times \text{C}=\text{N}-\text{OH}$); 51,5 (OCH_3); 34,19; 34,17; 34,14; 34,12 ($4 \times \underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}(\text{N}-\text{OH})\text{-}$); 33,1; 30,0; 29,9; 29,77; 29,7; 29,6; 29,50; 29,45; 29,41; 29,37; 29,31; 29,26; 29,22; 29,20; 29,18; 29,12; 29,08; 29,06; 27,63; 27,57; 26,43; 26,35; 26,30; 25,97; 25,78; 25,73; 25,69; 25,01; 24,99; 22,7; 14,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-}$).



4.6.2. Transposición de Beckmann del 9(10)-(hidroxiimino)estearato de metilo



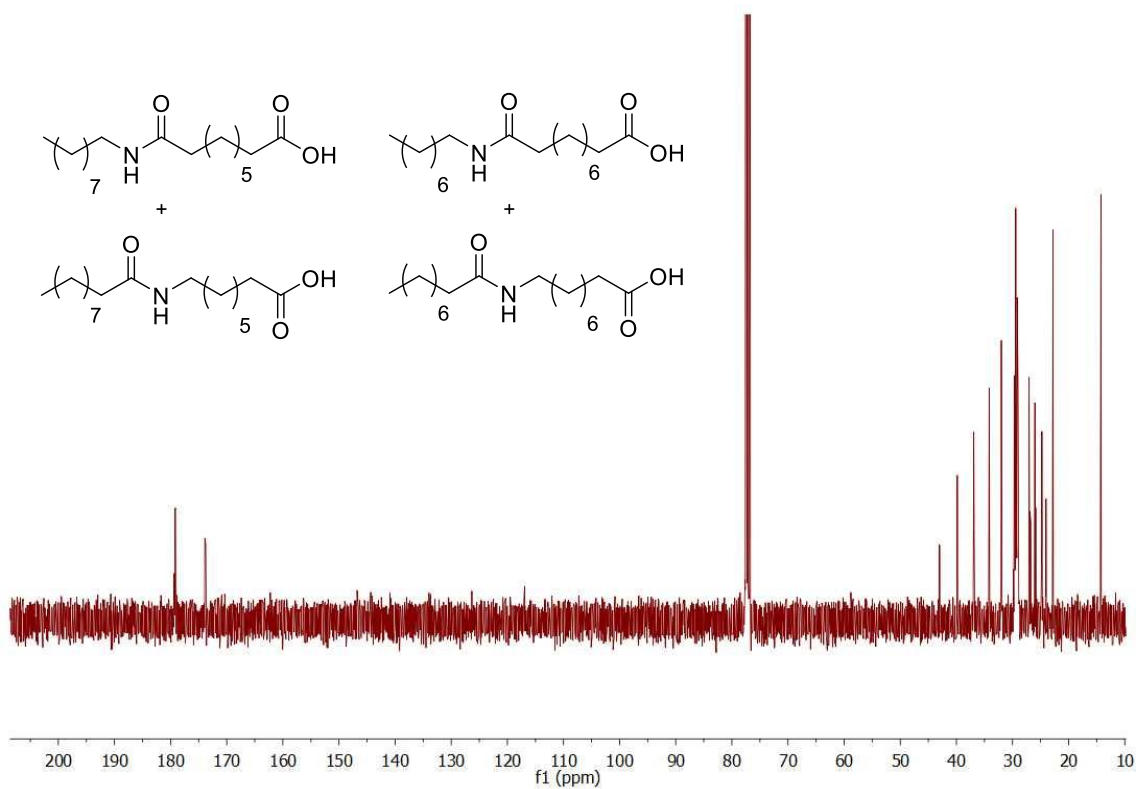
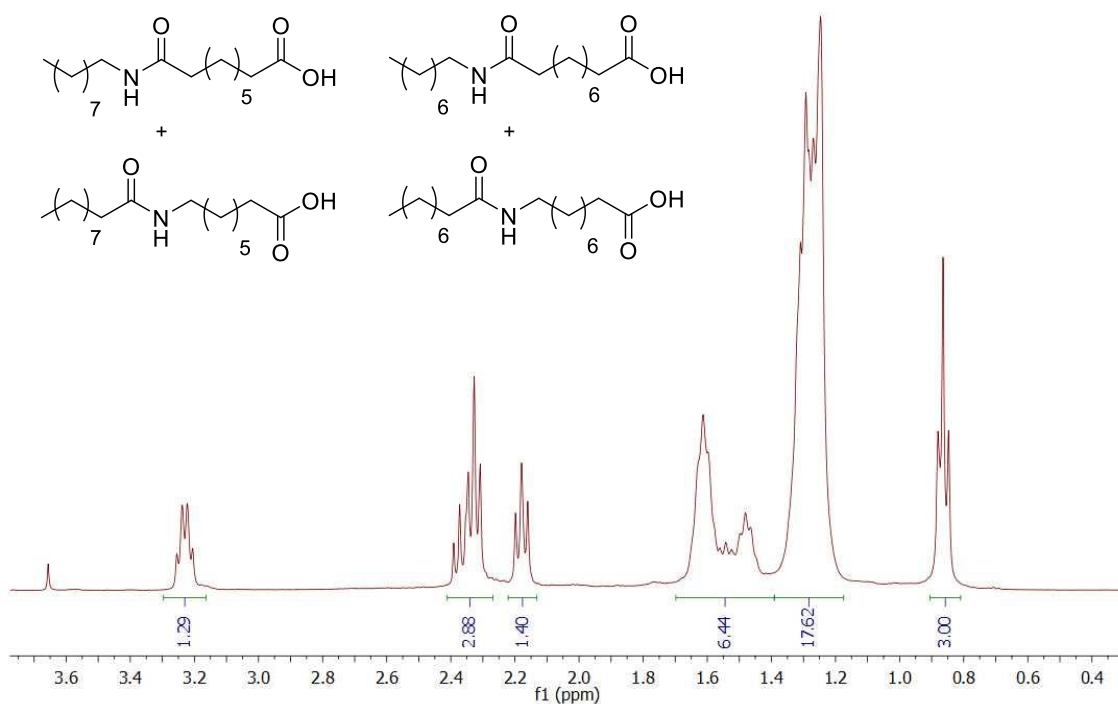
4.6.2.1. Condiciones de reacción¹⁴⁵

En un matraz de dos bocas de 25 mL, se pesan 128,1 mg de 9(10)-(hidroxiimino)estearato de metilo (0,4 mmol) y se disuelven en 3 mL de H₂SO₄ concentrado. La reacción se agita a reflujo (90 °C) durante 3 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se vierte la disolución en hielo. A continuación, se extrae el producto de la reacción con diclorometano (3x10 mL). El conjunto de extractos orgánicos se seca con MgSO₄ anhidro y se filtra. Finalmente, se evapora el disolvente a vacío en el rotavapor. Por RMN se observa una selectividad hacia las amidas correspondientes superior al 99%.

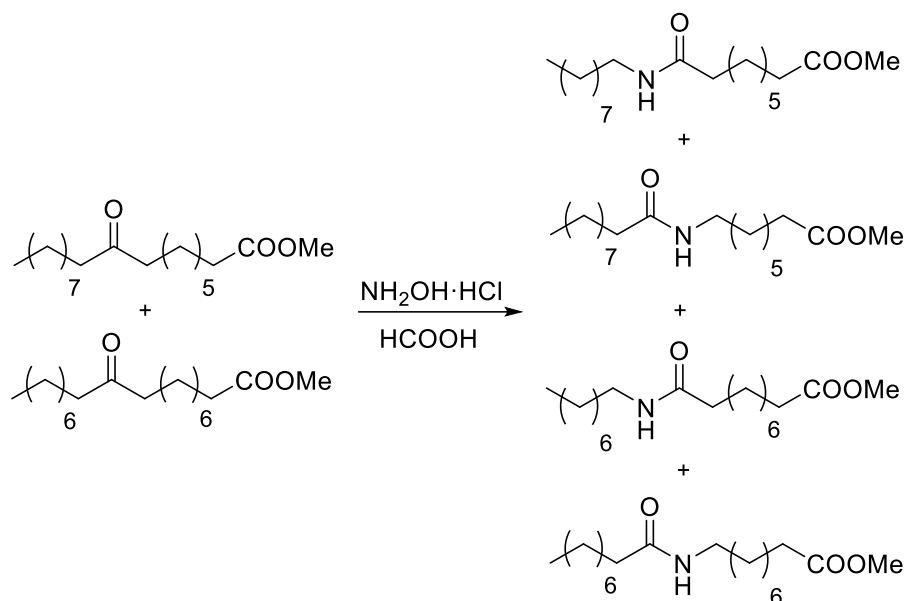
4.6.2.2. Caracterización de la mezcla de ácidos 9-(nonanilamino)-9-oxononanoico, 10-(octilamino)-10-oxodecanoico, 8-decanoamido-octanoico y 9-nonanoamido-nonanoico por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,23 (c, 2H, *J*=6,4 Hz, -CH₂-NH-C(O)-), 2,39-2,31 (m, 3H, -NH-C(O)-CH₂- + -CH₂-COO-), 2,18 (t, 1H, *J*=7,6 Hz, -NH-C(O)-CH₂-), 1,70-1,43 (m, 6H, -CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂- + -CH₂-CH₂-COO-), 1,40-1,18 (m, 16H), 0,87 (t, 3H, *J*=7,2 Hz, CH₃-CH₂-).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 179,23; 179,20; 179,17; 179,12 (4 × -COOH); 173,90; 173,89; 173,81; 173,4 (4 × -NH-C(O)-); 43,0; 42,98; 42,90; 42,85 (4 × -CH₂-NH-C(O)-); 39,81; 39,82; 39,74; 39,69 (4 × -NH-C(O)-CH₂-); 36,92; 36,90; 36,83; 36,78 (4 × -CH₂-COO-); 34,15; 34,12; 31,99; 31,95; 31,92; 29,7; 29,6; 29,42; 29,40; 29,38; 29,16; 29,11; 27,0; 26,8; 26,0; 25,9; 25,8; 24,76; 24,70; 24,0; 23,9; 23,80; 22,78; 14,2 (-CH₃-CH₂-).



4.6.3. Transposición de Beckmann en 'one-pot' a partir del 9(10)-oxoestearato de metilo



4.6.3.1. Condiciones de reacción

En un matraz de dos bocas de 25 mL, se disuelven 312,5 mg de 9(10)-oxoestearato de metilo y 207 mg de clorhidrato de hidroxilamina (3,0 mmol) en 5 mL de ácido fórmico. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 80 °C. A continuación, se extraen los productos de la reacción con diclorometano (3×10 mL). El conjunto de extractos orgánicos se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. El análisis por RMN de la mezcla de los productos de la reacción muestra la conversión total del 9(10)-oxoestearato de metilo, pero solo un 50% de selectividad hacia las amidas (el resto se debe a las oximas intermedias).

4.7. Reacción de hidrogenólisis de epóxidos de ésteres grasos

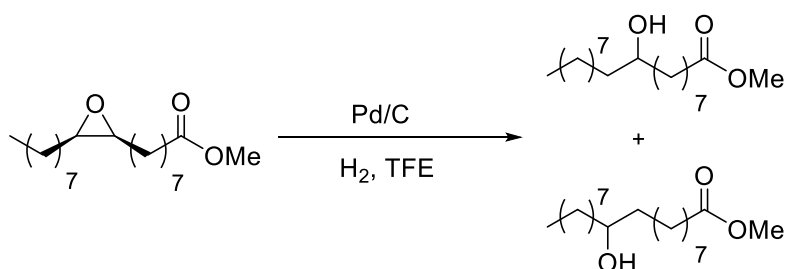
4.7.1. Método general

4.7.1.1. Condiciones de reacción

En un reactor de presión con una capacidad de 10 mL, se disuelven 1,6 mmol del epóxido derivado del éster graso correspondiente en 5 mL de 2,2,2-trifluoroetanol. A continuación, se añaden 120,0 mg de Pd/C (50% contenido de agua, 10% Pd en peso seco, 0,056 mmol, 3,5 mol%). La mezcla de reacción se deja agitando a 65 °C con una presión de 5 bar de H₂ y se monitoriza por cromatografía de gases hasta conversión total del epóxido.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se filtra el catalizador y se lava con CH₂Cl₂. El disolvente se evapora a vacío en el rotavapor. La mezcla alcohol/cetona se separa por cromatografía de columna empleando como eluyente acetato de etilo/hexano (1:9).

4.7.2. Reacción de hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo

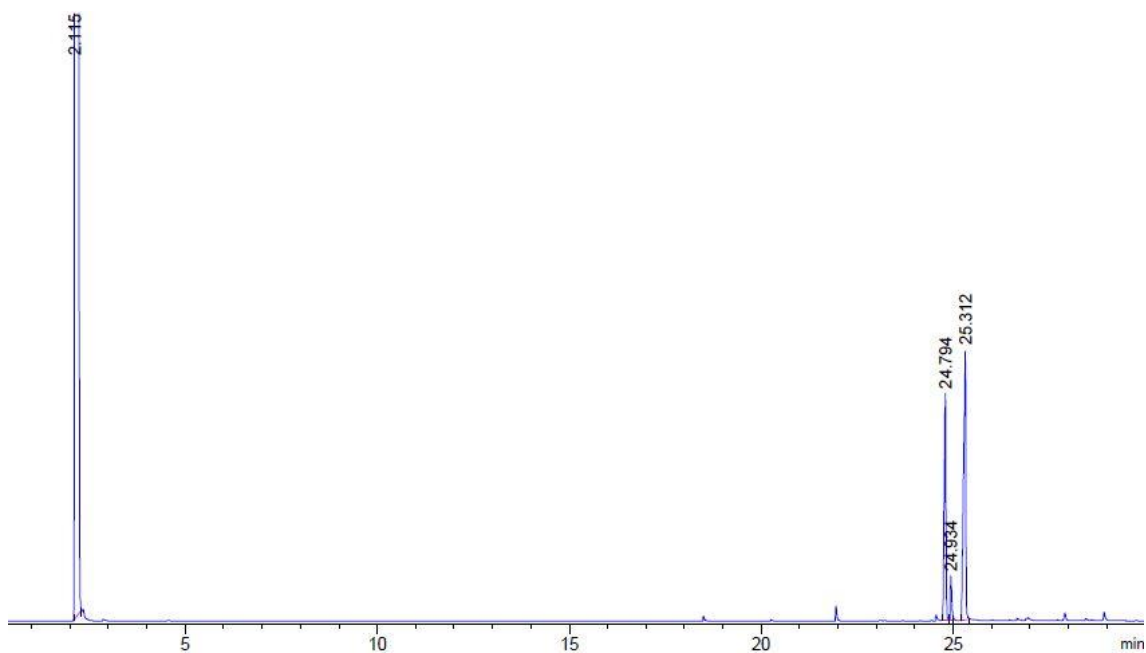


Tras 6 horas de reacción por cromatografía de gases se observa una conversión total del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de 9 y 10-hidroxiestearato de metilo es del 89%.

4.7.2.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

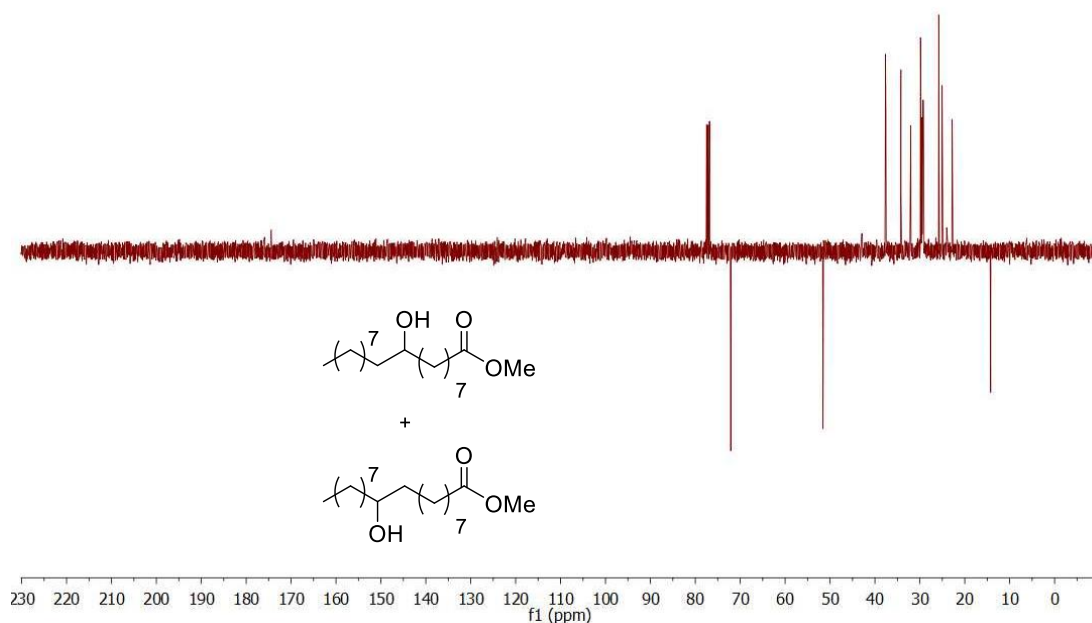
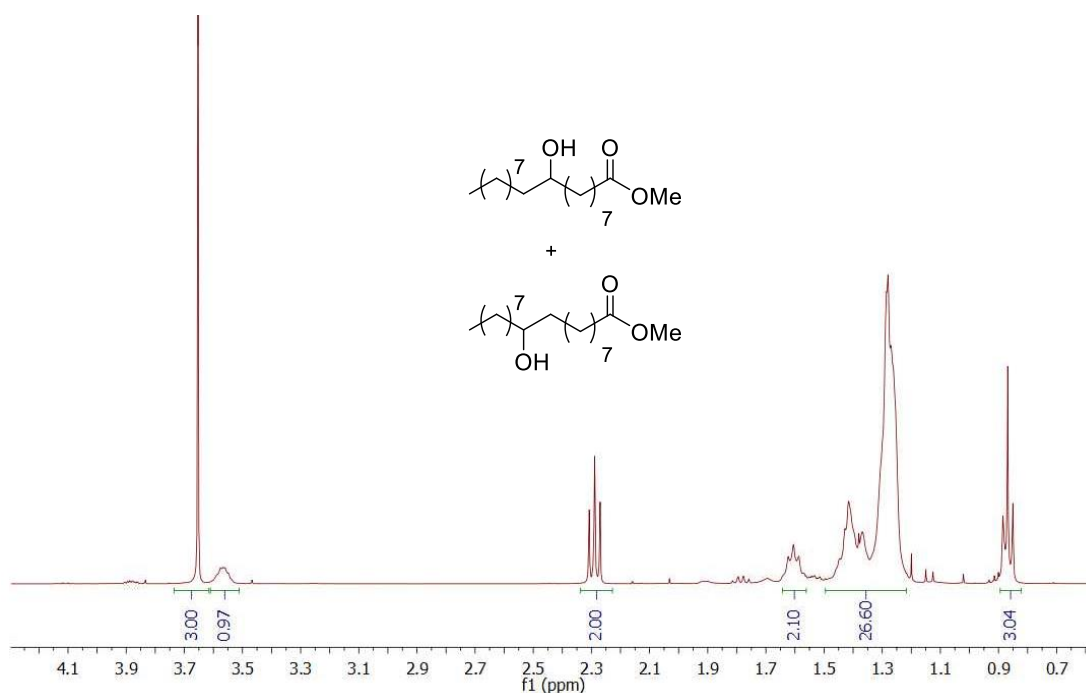
- *cis*-9,10-Epoxiestearato de metilo: $t_R=24,7$ min
- 9(10)-Oxoestearato de metilo: $t_R=24,9$ min
- 9(10)-Hidroxiestearato de metilo: $t_R=25,3$ min



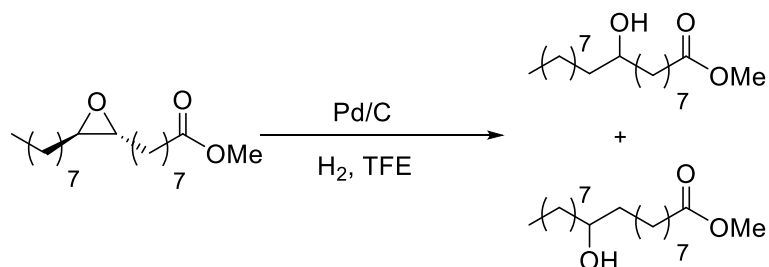
4.7.2.2. Caracterización de 9(10)-hidroxiestearato de metilo por RMN

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,65 (s, 3H, OCH_3), 3,62-3,54 (m, 1H, HO-CH), 2,29 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 1,64-1,57 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 1,45-1,27 (m, 26H), 0,87 (t, 3H, $J=7,6$ Hz, CH_3-CH_2-).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,4 (C=O); 71,11; 71,09 ($2 \times \text{HO-CH}$); 51,56 (OCH_3); 37,64; 37,59; 37,56; 34,23; 34,21; 32,02; 29,85; 29,77; 29,75; 29,73; 29,71; 29,61; 29,53; 29,45; 29,41; 29,34; 29,31; 29,24; 29,20; 25,79; 25,74; 25,69; 25,06; 25,04; 24,0; 22,8; 14,2 (CH_3-CH_2-).



4.7.3. Reacción de hidrogenólisis del *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo de metilo

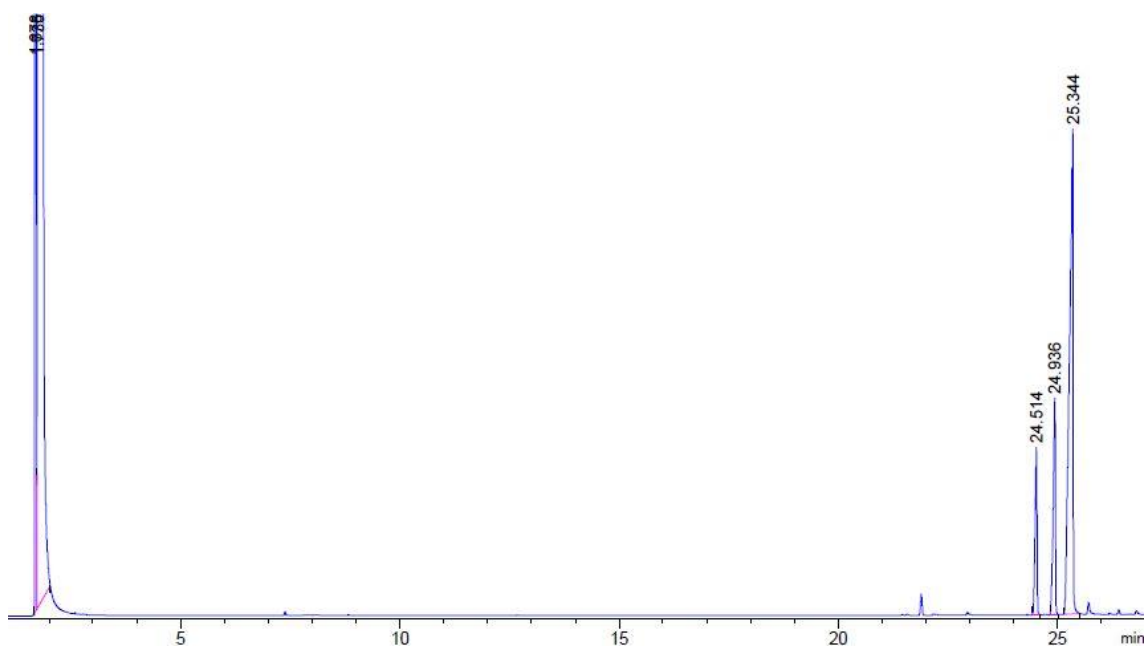


Tras 24 horas de reacción por cromatografía de gases se observa una conversión total del *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de 9 y 10-hidroxiestearato de metilo es del 79%.

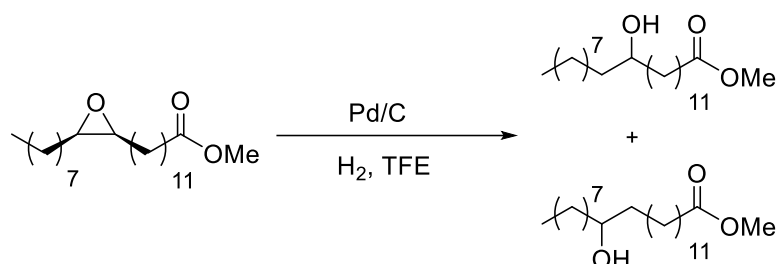
4.7.3.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

- *trans*-9,10-Epoxiestearato de metilo: $t_R=24,5$ min
- 9(10)-Oxoestearato de metilo: $t_R=24,9$ min
- 9(10)-Hidroxiestearato de metilo: $t_R=25,3$ min



4.7.4. Reacción de hidrogenólisis del *cis*-13,14-epoxidocosanoato de metilo

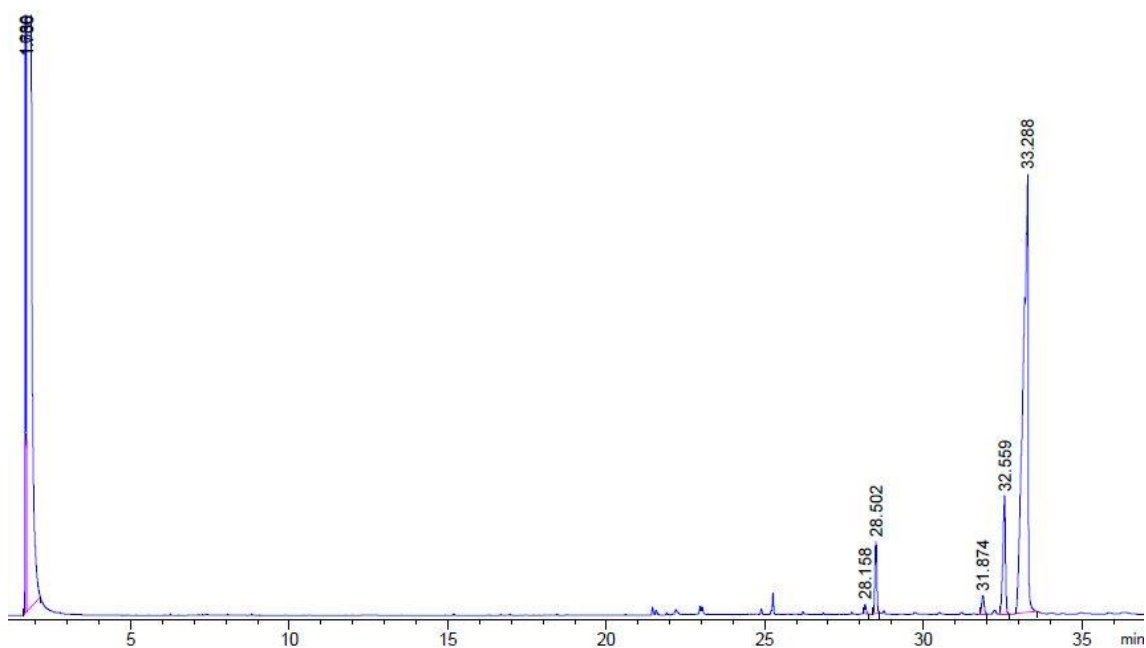


Tras 6 horas de reacción por cromatografía de gases se observa una conversión total del *cis*-13,14-epoxidocosanoato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de 13 y 14-hidroxidocosanoato de metilo es del 88%.

4.7.4.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

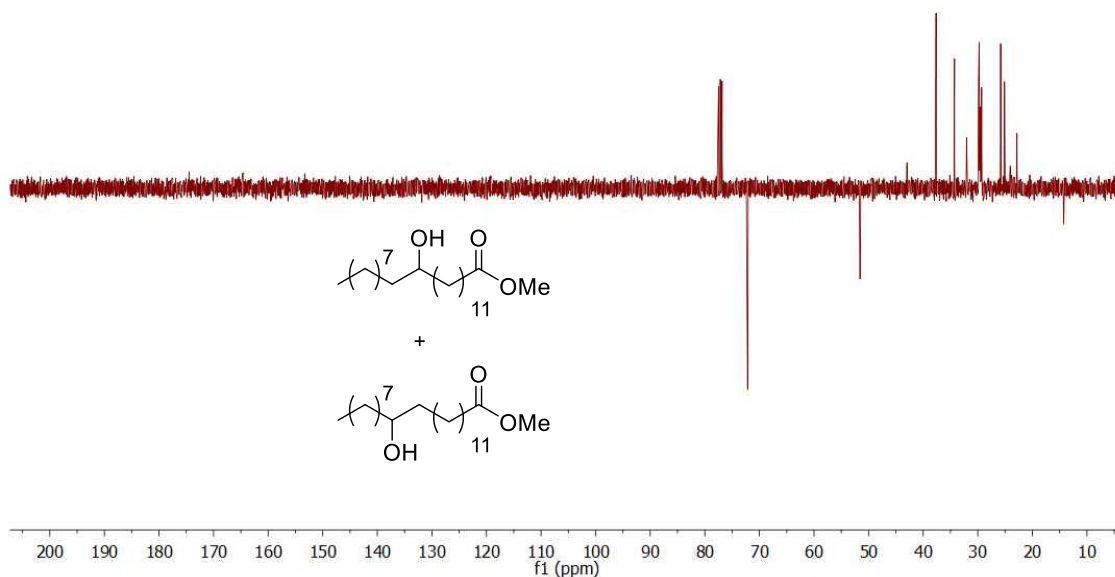
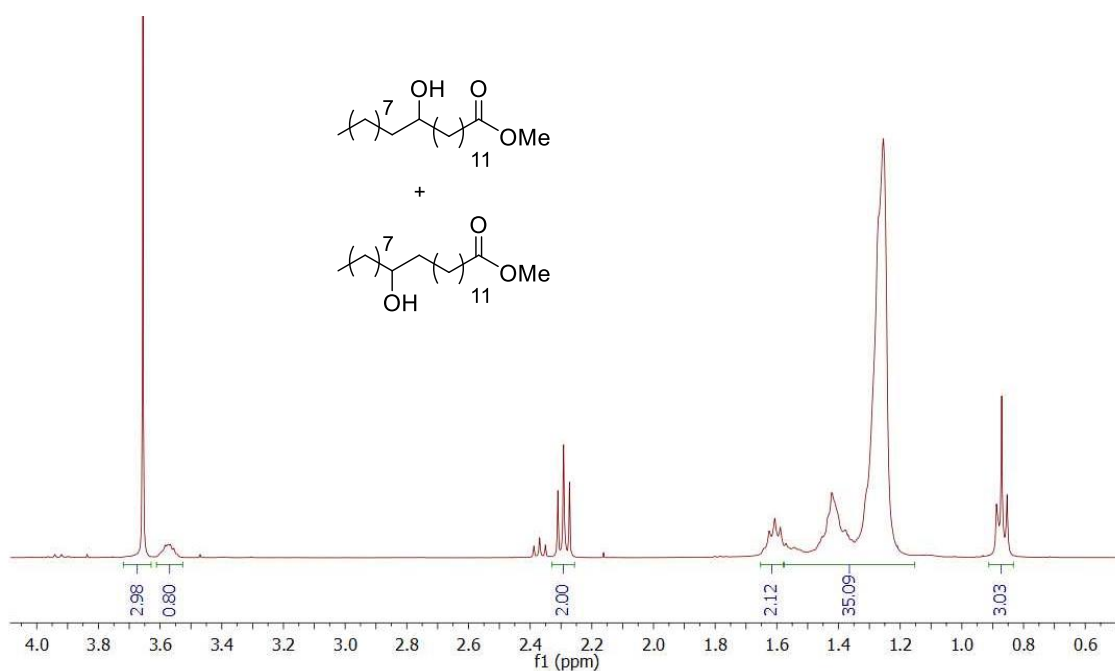
- Impurezas del erucato de metilo comercial: $t_R=28,1$ y $28,5$ min
- *cis*-13,14-Epoxidocosanoato de metilo: $t_R=31,8$ min
- 13(14)-Oxodocosanoato de metilo: $t_R=32,5$ min
- 13(14)-Hidroxidocosanoato de metilo: $t_R=33,2$ min



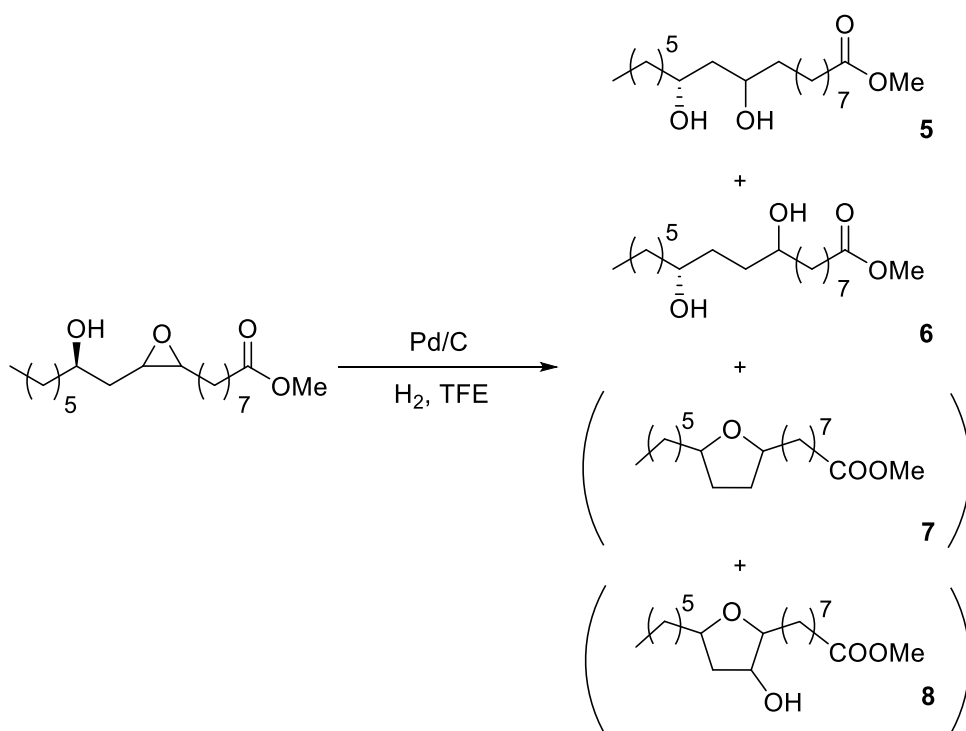
4.7.4.2. Caracterización de 13(14)-hidroxidocosanoato de metilo (80% de pureza) por RMN

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,65 (s, 3H, OCH_3), 3,61-3,54 (m, 1H, HO-CH_2 -), 2,29 (t, 2H, $J=8,0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-COO-}$), 1,65-1,58 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$), 1,57-1,21 (m, 36H), 0,87 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,5 (C=O); 71,2 (HO-CH); 51,6 (OCH_3); 37,6; 34,2; 32,0; 29,86; 29,78; 29,74; 29,70; 29,57; 29,47; 29,42; 29,38; 29,29; 25,8; 25,1; 24,0; 22,8; 14,2 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -).



4.7.5. Reacción de hidrogenólisis del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo

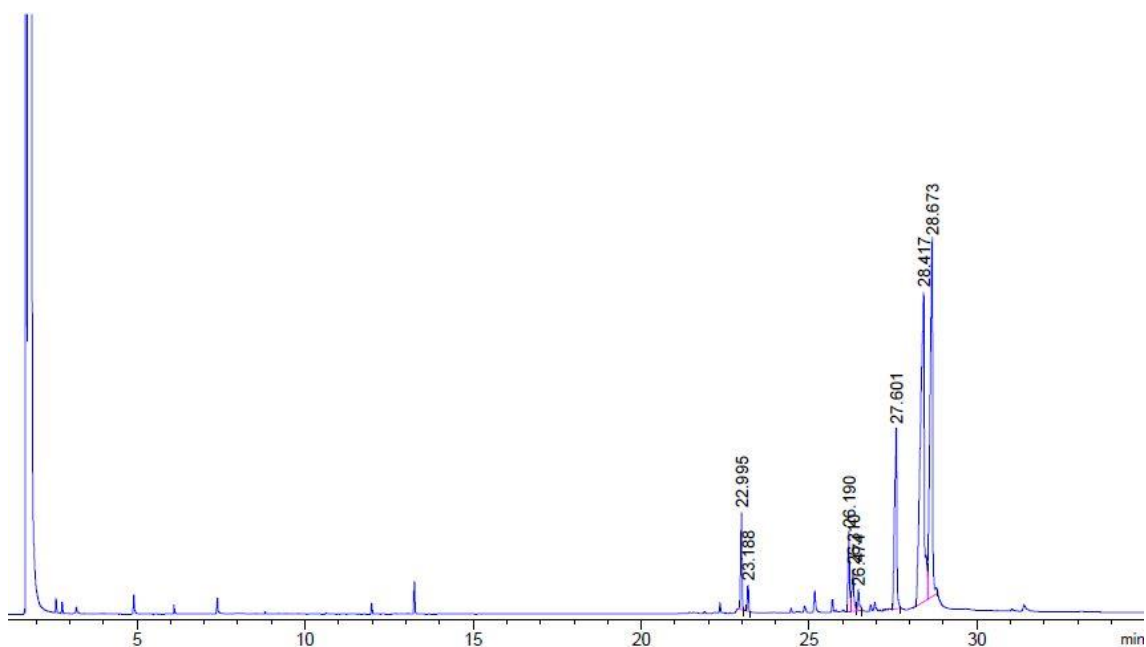


Tras 6 horas de reacción por cromatografía de gases se observa una conversión máxima del 87% del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo. Los productos mayoritarios de la reacción son los dioles **5** y **6** con selectividad del 47 y 28%, respectivamente. Los diferentes productos de la mezcla de reacción se separan por cromatografía de columna empleando como eluyente acetato de etilo/hexano (1:9).

4.7.5.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

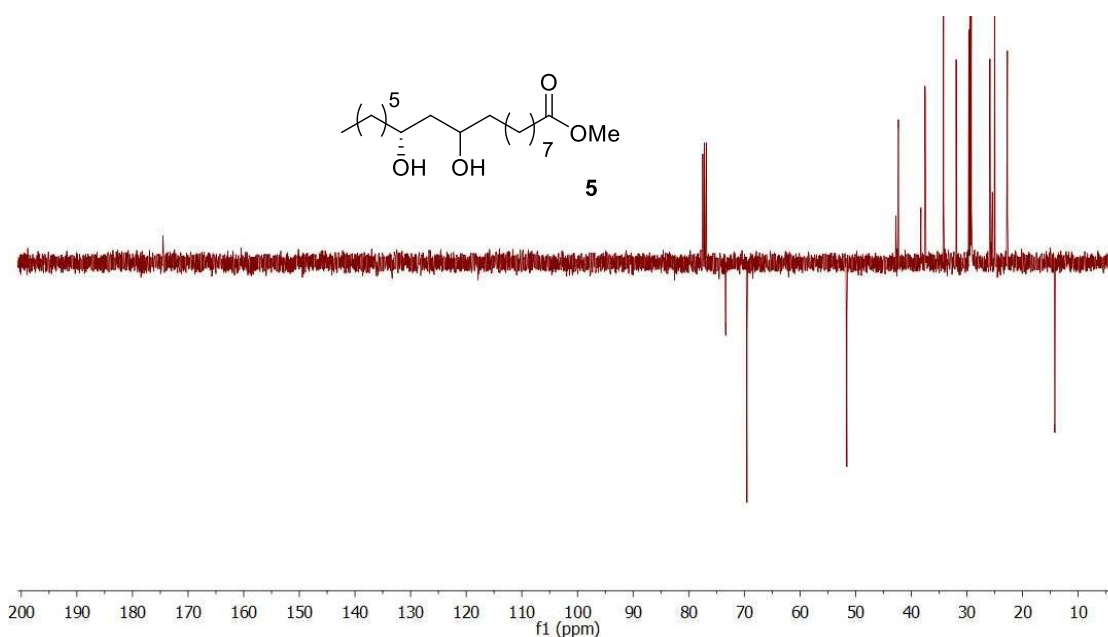
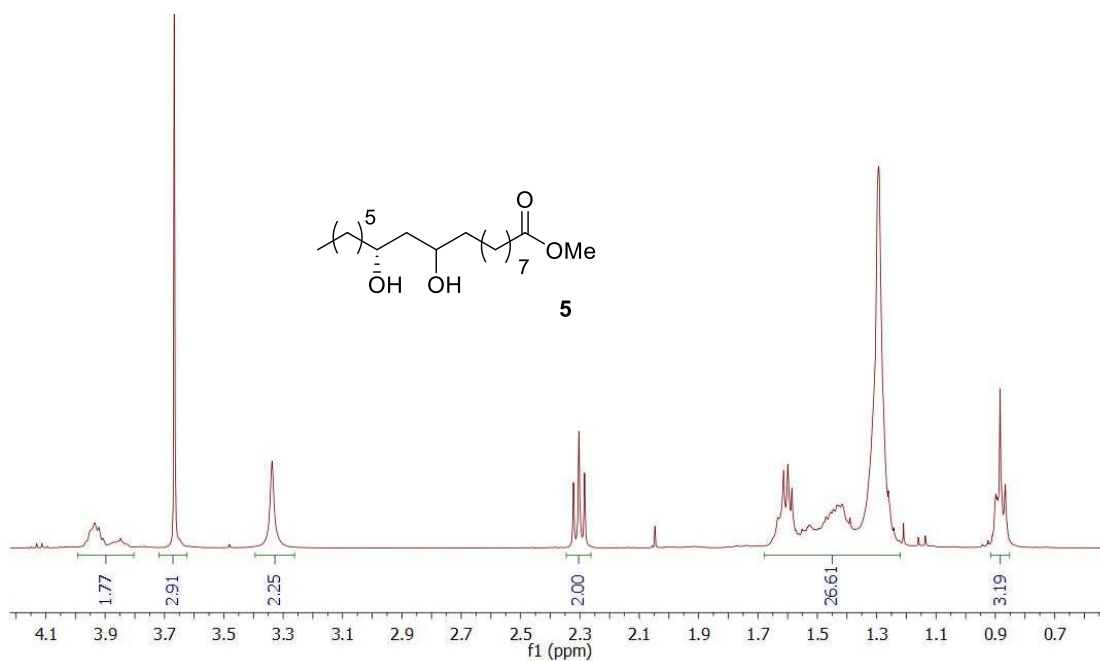
- 8-(5-Hexiltetrahidrofuran-2-il)octanoato de metilo (**7**): $t_R=22,9$ y $23,1$ min
- 8-(5-Hexil-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)octanoato de metilo (**8**): $t_R=26,1-26,4$ min
- *cis*-9,10-Epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo: $t_R=27,6$ min
- 10,12(*R*)-Dihidroxiestearato de metilo (**5**): $t_R=28,4$ min
- -9,12(*R*)-Dihidroxiestearato de metilo (**6**): $t_R=28,6$ min



4.7.5.2. Caracterización de 10,12(*R*)-dihidroxiestearato de metilo (**5**) por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,98-3,81 (m, 2H, 2 × HO-CH), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,33 (sa, 2H, 2 × OH), 2,30 (t, 2H, *J*=7,6 Hz, -CH₂-COO-), 1,68-1,24 (m, 26H), 0,88 (t, 3H, *J*=7,2 Hz, CH₃-CH₂-).

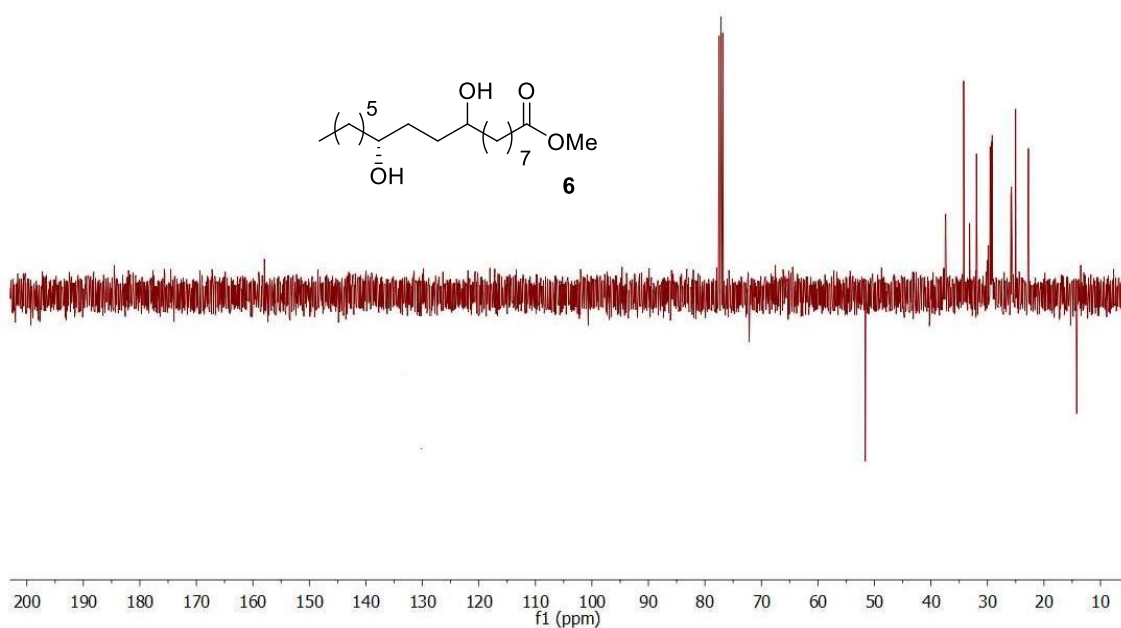
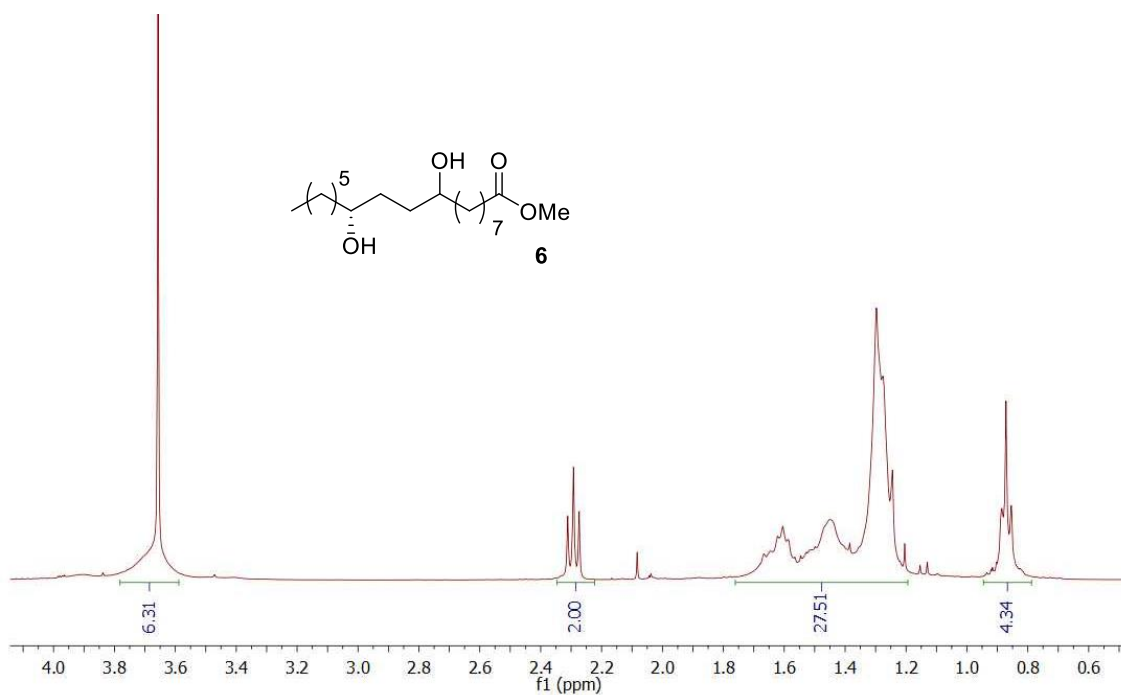
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174,5 (C=O); 73,41; 73,36; 69,59; 69,54 (4 × HO-CH); 51,5 (OCH₃); 42,8; 42,3; 38,3; 38,2; 37,54; 37,5; 34,2; 31,9; 29,6; 29,47; 29,43; 29,27; 29,2; 25,87; 25,85; 25,4; 25,0; 22,7; 14,1 (CH₃-CH₂-).



4.7.5.3. Caracterización de 9,12(*R*)-dihidroxiestearato de metilo (**6**) por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,83-3,58 (m, 4H, 2 × OH + 2 × HO-CH₂-), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 2,29 (t, 2H, *J*=7,2 Hz, -CH₂-COO-), 1,72-1,24 (m, 26H), 0,87 (t, 3H, *J*=7,2 Hz, CH₃-CH₂-).

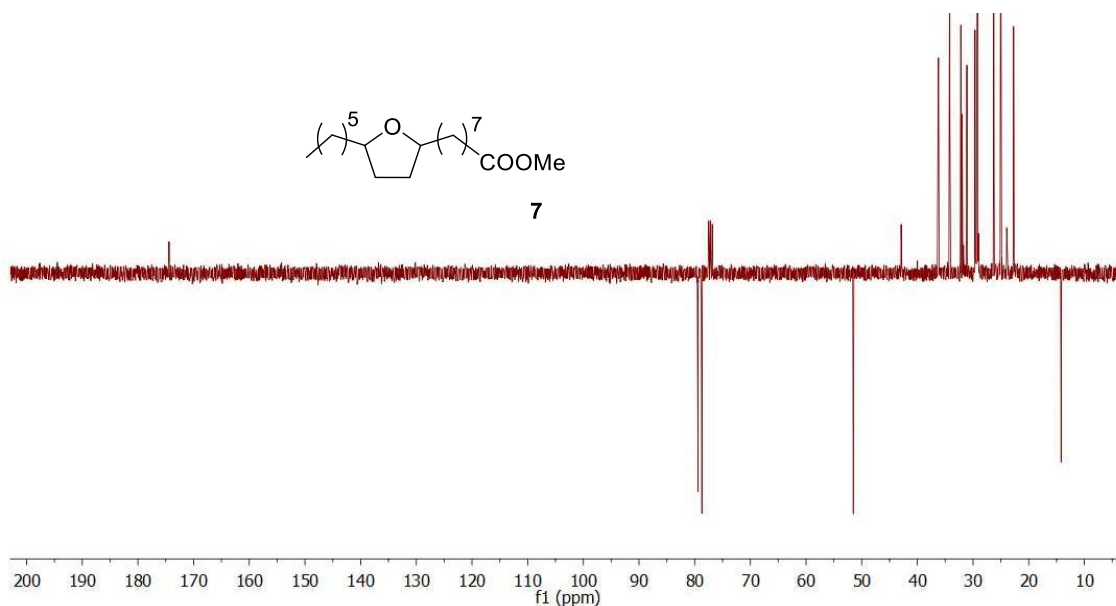
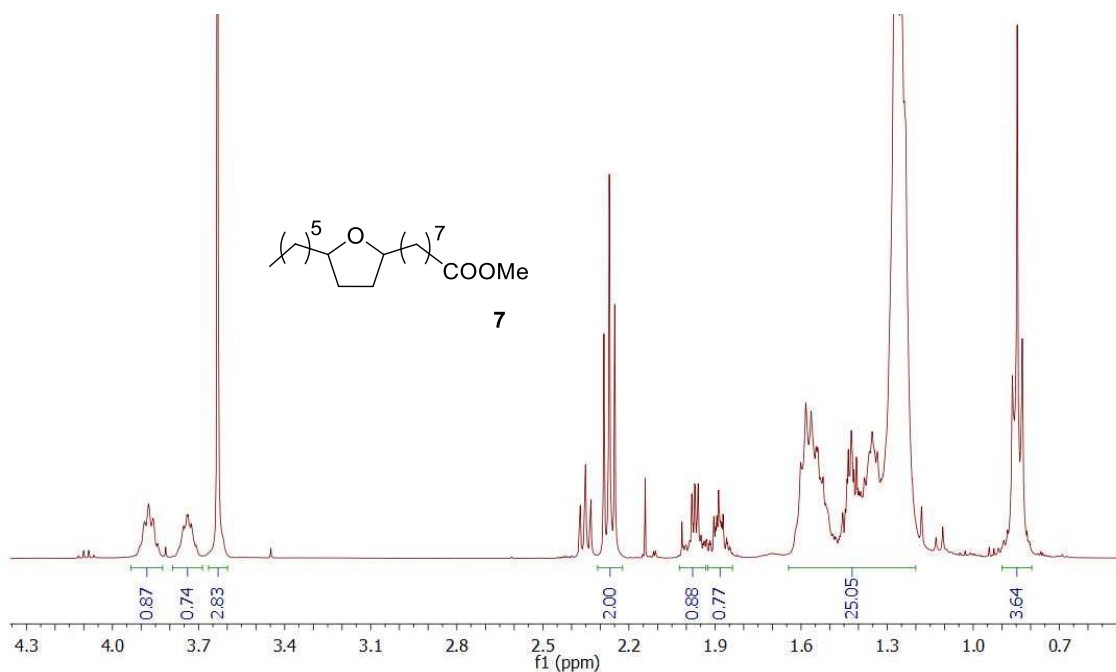
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174,2 (C=O); 72,19; 72,17; 72,10; 72,09; (4 × HO-CH); 51,6 (OCH₃); 37,5; 37,4; 34,2; 33,15; 33,12; 31,9; 29,8; 29,5; 29,46; 29,41; 29,3; 29,1; 25,83; 25,75; 25,0; 22,7; 14,2 (CH₃-CH₂).



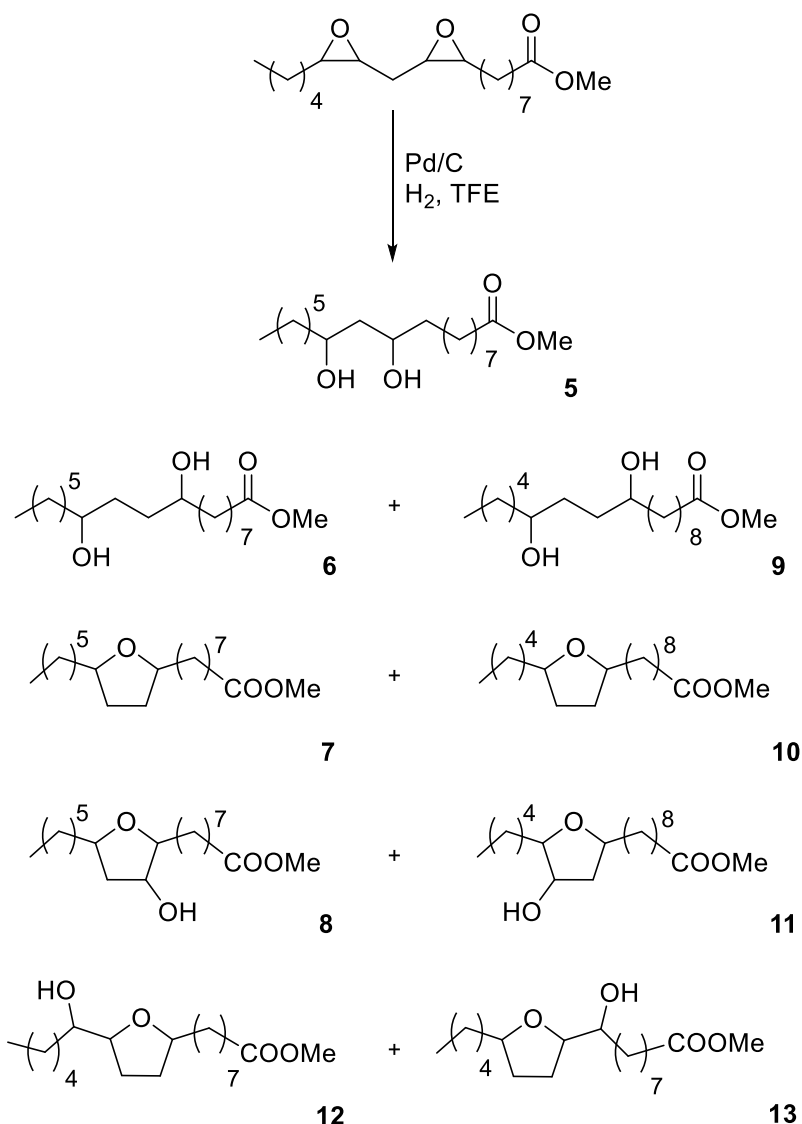
4.7.5.4. Caracterización de 8-(5-hexiltetrahidrofuran-2-il)octanoato de metilo (**7**) (85% de pureza) por RMN

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,92-3,80 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}-$, mayoritario), 3,78-3,68 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}-$, minoritario), 3,63 (s, 3H, OCH_3), 2,26 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-COO}-$), 2,1-1,93 (m, 2H, $-\text{O-CH-CH}_2-$, mayoritario), 1,92-1,84 (m, 2H, $-\text{O-CH-CH}_2-$, minoritario), 1,63-1,21 (m, 24H), 0,84 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2-$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,4 ($\text{C}=\text{O}$); 78,8; 78,7 ($2 \times -\text{CH-O}-$); 51,5 (OCH_3); 36,3; 36,23; 36,21; 36,17; 34,2; 32,22; 32,2; 31,13; 31,11; 29,65; 29,54; 29,48; 29,31; 29,29; 29,18; 29,0; 26,31; 26,29; 26,25; 25,0; 22,7; 14,1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2-$).



4.7.6. Reacción de hidrogenólisis del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo

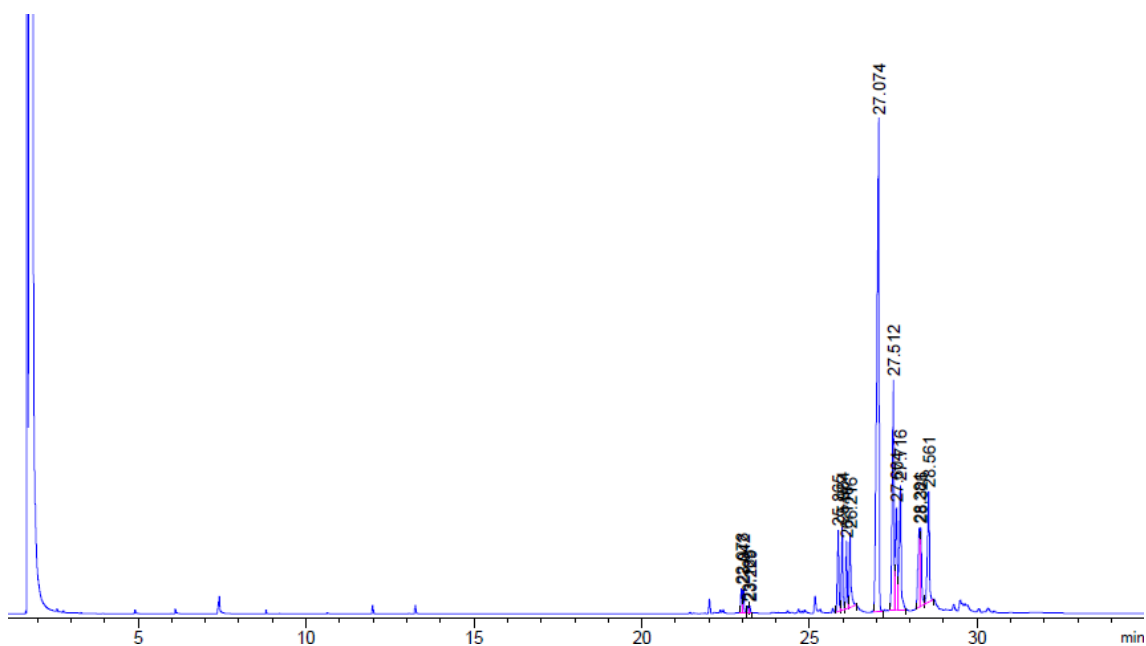


Tras 30 horas de reacción por cromatografía de gases se observa una conversión total del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo. Los productos mayoritarios de la reacción son los dioles **5**, **6** y **9** con una selectividad del 59%. Los diferentes productos de la mezcla de reacción se separan por cromatografía de columna empleando como eluyente acetato de etilo/hexano (1:9).

4.7.6.1. Determinación de resultados

Los tiempos de retención (t_R) del reactivo y de los productos:

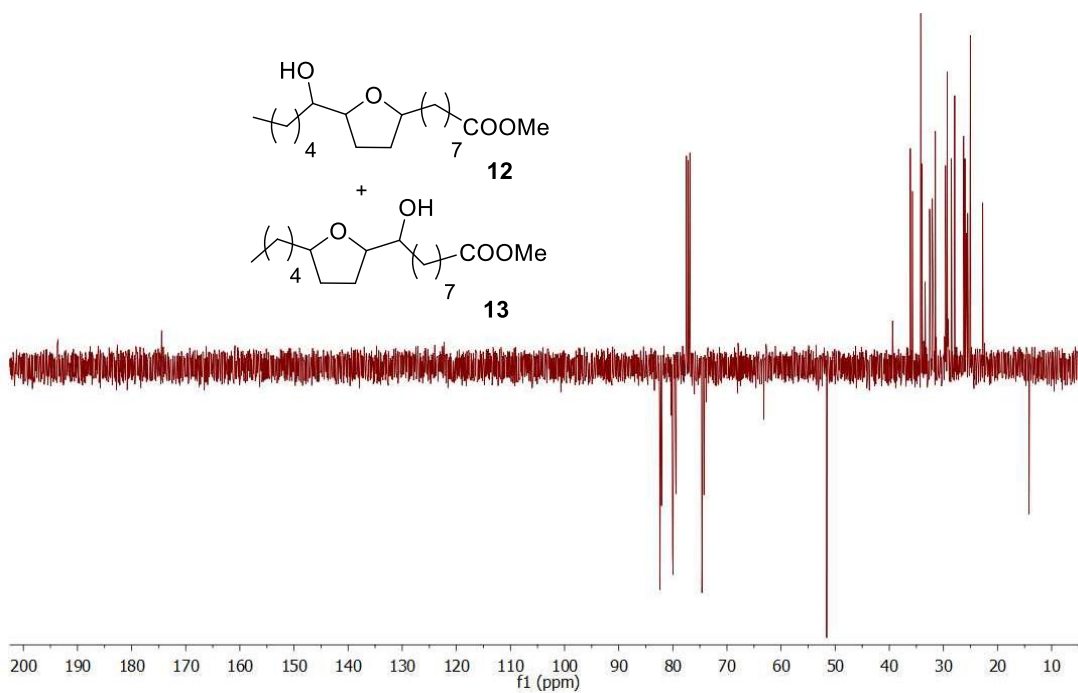
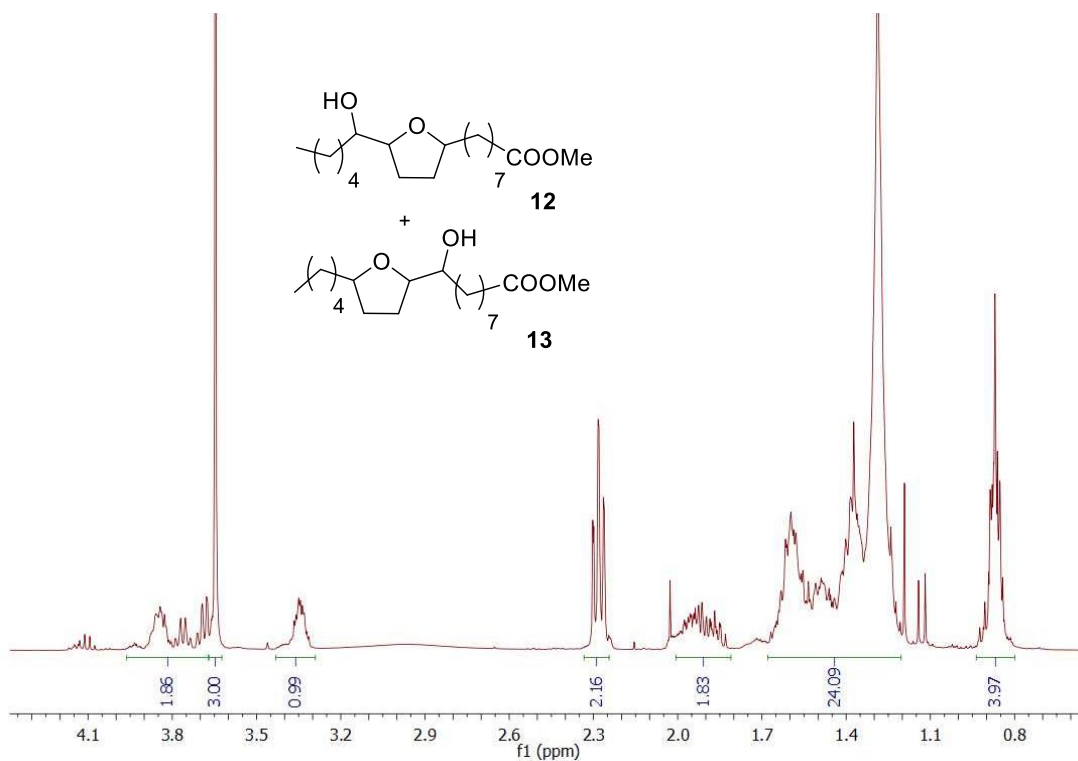
- 8-(5-Hexiltetrahidrofuran-2-il)octanoato de metilo (**7**): $t_R=22,9$ y $23,0$ min
- 9-(5-Pentiltetrahidrofuran-2-il)nonanoato de metilo (**10**): $t_R=23,1$ y $23,2$ min
- 8-(5-(1-Hidroxihexil)tetrahidrofuran-2-il)octanoato de metilo (**12**) y 9-hidroxioctanoato de metilo (**13**): $t_R=25,8$ y $25,9$ min.
- 8-(5-Hexil-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)octanoato de metilo (**8**) y 9-(4-hidroxioctanoato de metilo) (**11**): $t_R=26,1$ y $26,2$ min
- *cis,cis*-9,10:12,13-Diepoxiestearato de metilo: $t_R=27,0$ y $27,5$ min
- *cis*-9,10-Epoxi-12(13)-hidroxiestearato de metilo y *cis*-12,13-epoxi-9(10)-hidroxiestearato de metilo: $t_R=27,6$ y $27,7$ min
- 10,12-Dihidroxiestearato de metilo (**5**): $t_R=28,4$ min
- 9,12-Dihidroxiestearato de metilo (**6**) y 10,13-dihidroxiestearato de metilo (**9**): $t_R=28,6$ min



4.7.6.2. Caracterización de la mezcla de 8-(5-(1-hidroxihexil)tetrahydrofuran-2-il)octanoato de metilo (**12**) y 9-hidroxi-9-(5-pentiltetrahydrofuran-2-il)nonanoato de metilo (**13**) (mezcla de isómeros) por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,96-3,66 (m, 2H, 2 × -CH-O-), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 3,42-3,29 (m, 1H, HO-CH-), 2,28 (t, 2H, J=7,6 Hz, -CH₂-COO-), 2,0-1,8 (m, 2H, -O-CH-CH₂-CH₂-CH-O-), 1,68-1,21 (m, 22H), 0,87 (t, 3H, J=6,8 Hz, CH₃-CH₂-).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174,4 (C=O); 82,37; 82,33; 82,08; 82,05 (4 × HO-CH-CH-O-); 80,04; 79,95; 79,45; 79,38 (4 × -CH₂-CH-O-); 74,63; 74,57; 74,29; 74,24 (4 × HO-CH-); 51,5 (OCH₃); 39,4; 36,1; 36,7; 34,2; 33,9; 33,4; 32,6; 32,05; 32,02; 31,5; 29,6; 29,5; 29,3; 29,19; 29,17; 29,0; 28,5; 27,9; 26,3; 26,0; 25,75; 25,7; 25,0; 22,74; 22,72; 14,18; 14,14 (2 × CH₃-CH₂-).



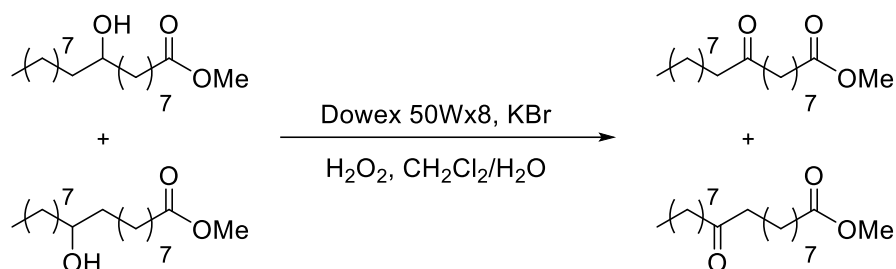
4.8. Reacción de oxidación de alcoholes derivados de ésteres grasos

4.8.1. Activación del catalizador Aquivion P98-SO₂F

En un matraz de 50 mL se mezclan 5,0 g de Aquivion P98-SO₂F (5,1 mmol -SO₂F, 1,02 mmol -SO₂F/g resina seca), 30 mL de una disolución acuosa de KOH 2,0 M y 5 mL de DMSO. La mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 3 días. Transcurrido este tiempo, se filtra el sólido y se lava con agua destilada hasta pH neutro. Después, a un matraz de 50 mL se añaden el sólido sin secar y 30 mL de una disolución acuosa de H₂SO₄ 2,0 M. La mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 24 horas. Finalmente, se filtra el sólido y se lava con agua destilada hasta pH neutro.

La resina resultante se valora de forma indirecta siguiendo el siguiente procedimiento. En primer lugar, se pesa 1,0 g de resina seca y se compacta en una columna de cromatografía. A continuación, se intercambian los sitios ácidos por cationes Na⁺ haciendo pasar a través de la columna una disolución de NaCl 2,0 M, hasta que la disolución saliente tiene pH neutro. Por último, la disolución recogida que contiene HCl se valora con una disolución de NaOH 1,0x10⁻³ M y usando fenoftaleína como indicador. La funcionalidad de la resina Aquivion P98-H⁺ es de 0,98 mmol H⁺/g resina seca (96% de los sitios activos intercambiados).

4.8.2. Reacción de oxidación del 9(10)-hidroxiestearato de metilo



4.8.2.1. Condiciones de reacción

En un matraz de una boca de 10 mL se disuelven 157,3 mg de 9(10)-hidroxiestearato de metilo (0,5 mmol) en 1 mL de CH₂Cl₂/H₂O (9:1 v/v). A continuación, se añaden a la disolución 12,0 mg de KBr (0,1 mmol), 22,2 mg de Dowex 50Wx8 (0,1 mmol, 20 mol%, secado previamente a 120 °C y a vacío durante 20 h) y 34,0 μL de H₂O₂ 60% (0,75 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente y se monitoriza por cromatografía de gases hasta conversión total del 9(10)-hidroxiestearato de metilo (24 horas).

Una vez ha finalizado la reacción, se filtra el catalizador y se lava con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con agua destilada (3x10 mL). A continuación, se seca con MgSO₄ anhidro y se filtra. El disolvente se evapora a vacío en el rotavapor. La selectividad hacia la mezcla de 9 y 10-oxoestearato de metilo es superior al 99%.

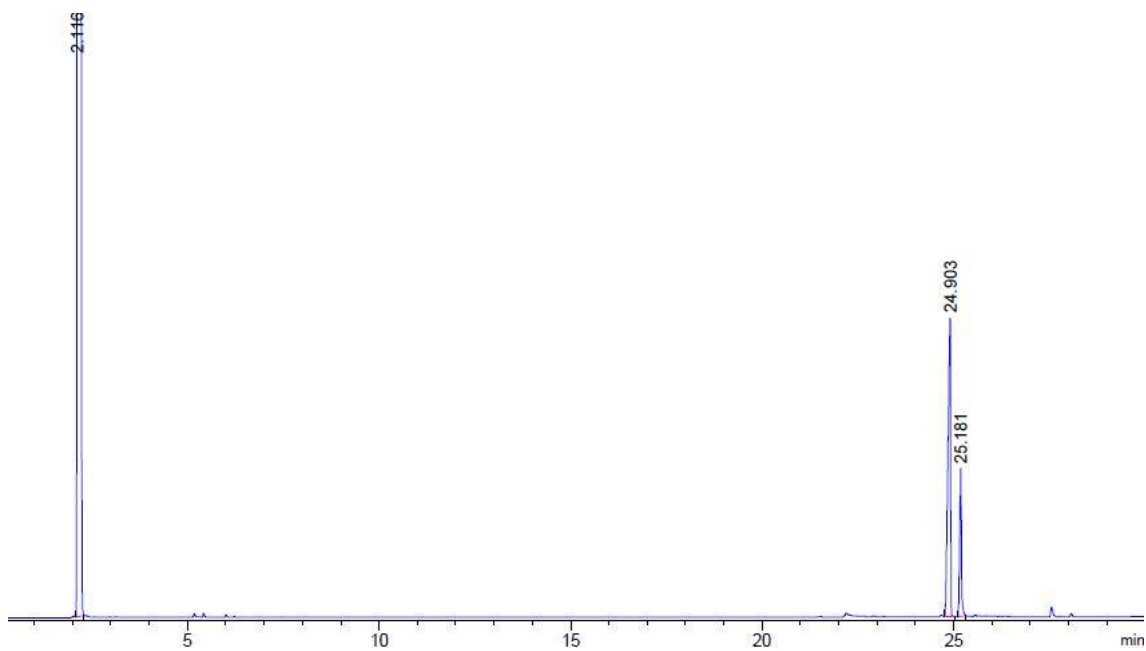
4.8.2.2. Reutilización de la Dowex 50Wx8

Después de cada ciclo de reacción, se deja decantar el catalizador y la disolución de separa utilizando una pipeta Pasteur y se lava exhaustivamente con diclorometano. A continuación, se seca en un desecador a 120 °C y a vacío durante la noche previa a su uso del siguiente ciclo. Después de los ciclos 3 y 6, el catalizador ácido se separa de la disolución, se lava con diclorometano y se regenera su actividad agitándolo durante 4 horas a 80 °C en 3 mL de HCl concentrado. Una vez transcurrido el tiempo, se separa la disolución del catalizador con una pipeta Pasteur y se lava con agua destilada. Finalmente, se seca en un desecador a 120 °C y a vacío durante la noche previa a su siguiente uso.

4.8.2.3. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

- 9(10)-Oxoestearato de metilo: $t_R=24,9$ min
- 9(10)-Hidroxiestearato de metilo: $t_R=25,1$ min



4.9. Reacción de hidrólisis ácida de epóxidos de ésteres grasos

4.9.1. Método general

4.9.1.1. Condiciones de reacción

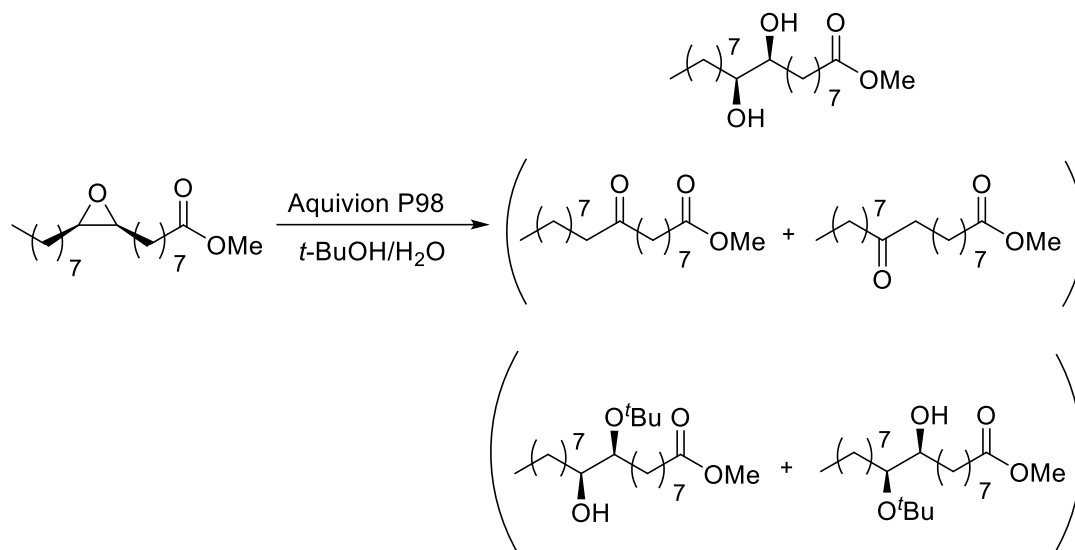
En un matraz de dos bocas de 25 mL, se disuelven 1,6 mmol del epóxido derivado del éster graso en 10 mL de *t*-BuOH/H₂O (3:1 v/v) y se añaden 163,3 mg de Aquivion P98 (0,16 mmol, 10 mol%, secado previamente a 120 °C y a vacío durante 20 h). La mezcla de reacción se agita a reflujo (80 °C) y se monitoriza por cromatografía de gases hasta conversión total del epóxido.

Una vez finalizada la reacción, se filtra el catalizador y se lava con CH₂Cl₂. El disolvente se evapora a vacío en el rotavapor. Finalmente, el diol se purifica por recristalización en ciclohexano.

4.9.1.2. Reutilización del Aquivion P98

Después de cada ciclo de reacción, se filtra y se lava el catalizador exhaustivamente con diclorometano. A continuación, se seca en un desecador a vacío y a 120 °C durante la noche previa a su uso en el siguiente ciclo.

4.9.2. Reacción de hidrólisis del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo

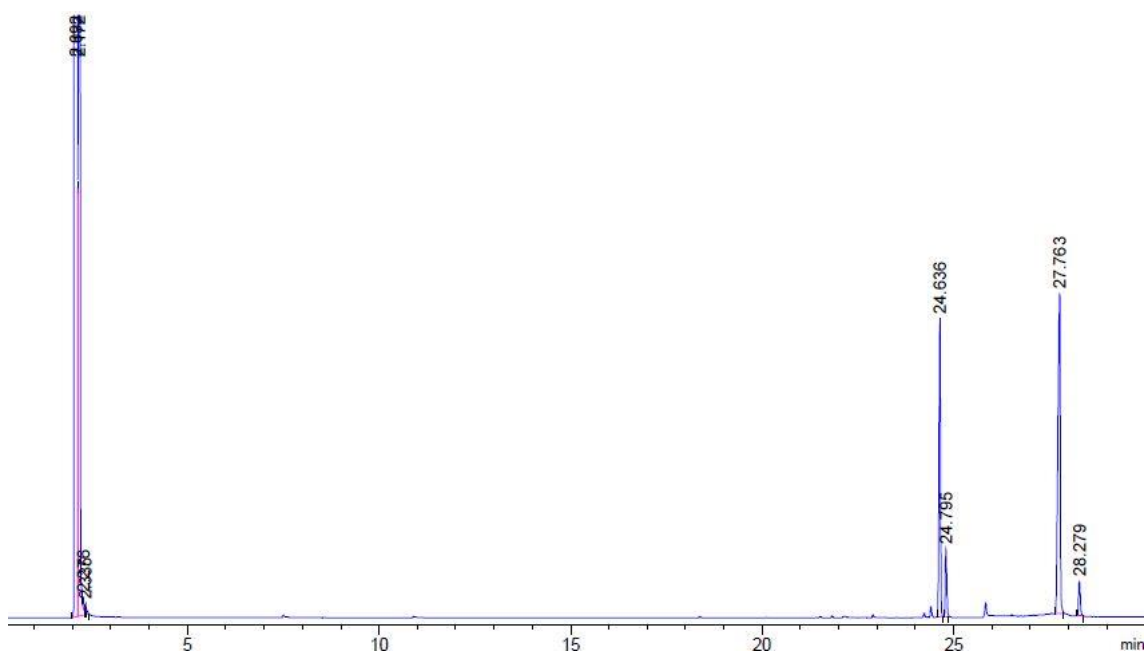


Tras 16 horas de reacción por cromatografía de gases se observa una conversión total del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo. La selectividad hacia el *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo es del 90%.

4.9.2.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

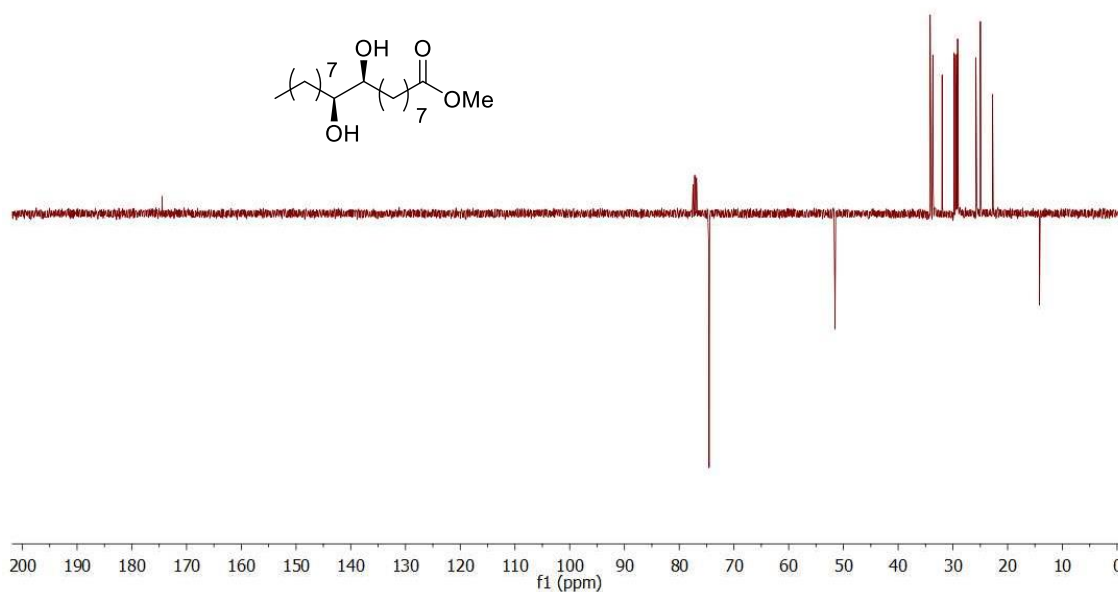
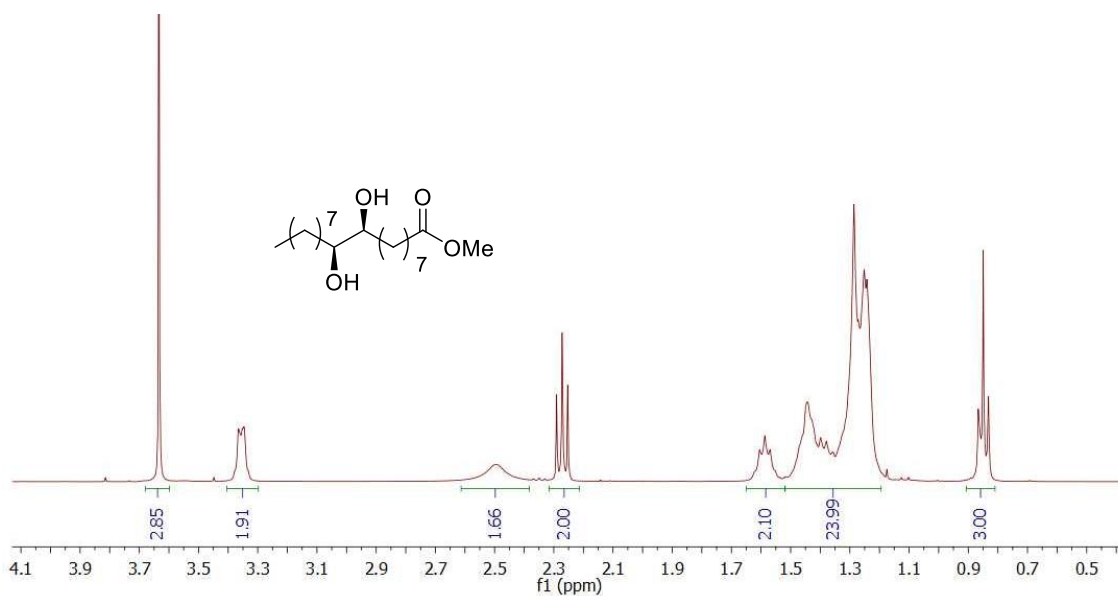
- *cis*-9,10-Epoxiestearato de metilo: $t_R=24,6$ min
- 9(10)-Oxoestearato de metilo: $t_R=24,8$ min
- *sin*-9,10-Dihidroxiestearato de metilo: $t_R=27,7$ min
- *sin*-9(10)-Hidroxi-10(9)-*terc*-butoxiestearato de metilo: $t_R=28,3$ min



4.9.2.2. Caracterización de *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo por RMN

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,63 (s, 3H, OCH_3), 3,40-3,35 (m, 2H, $2 \times \text{HO-CH}$), 2,60-2,38 (sa, 2H, OH), 2,27 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 1,66-1,53 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 1,51-1,24 (m, 24H), 0,85 (t, 3H, $J=7,6$ Hz, CH_3-CH_2-).

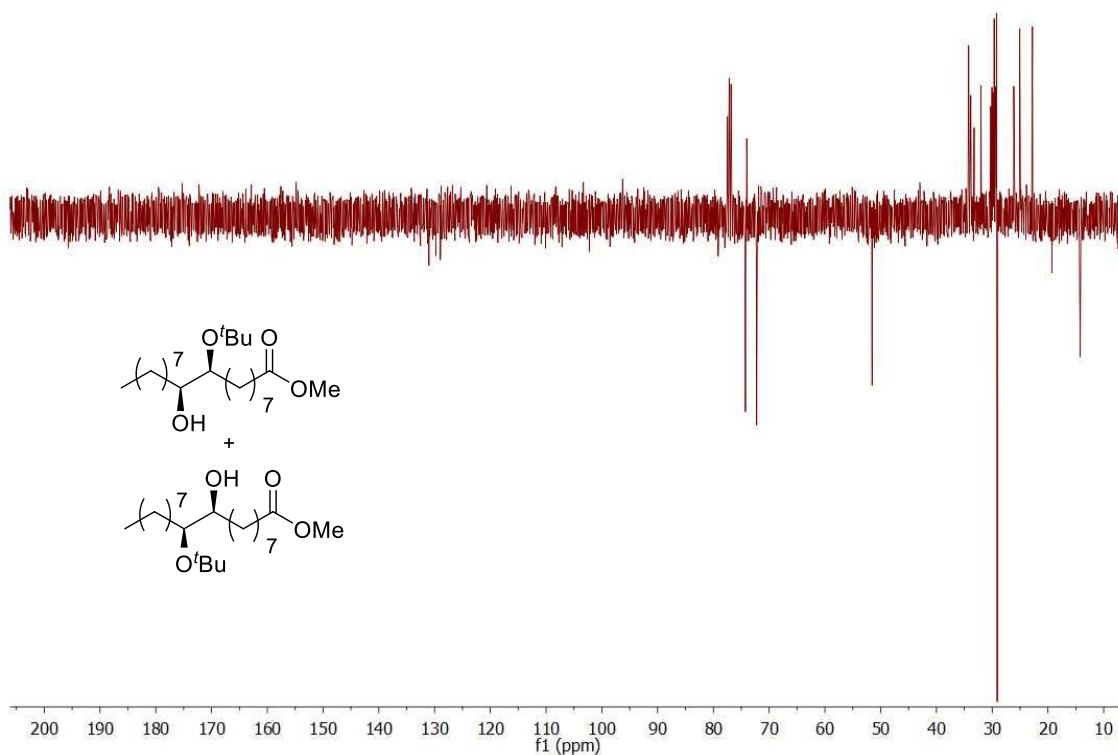
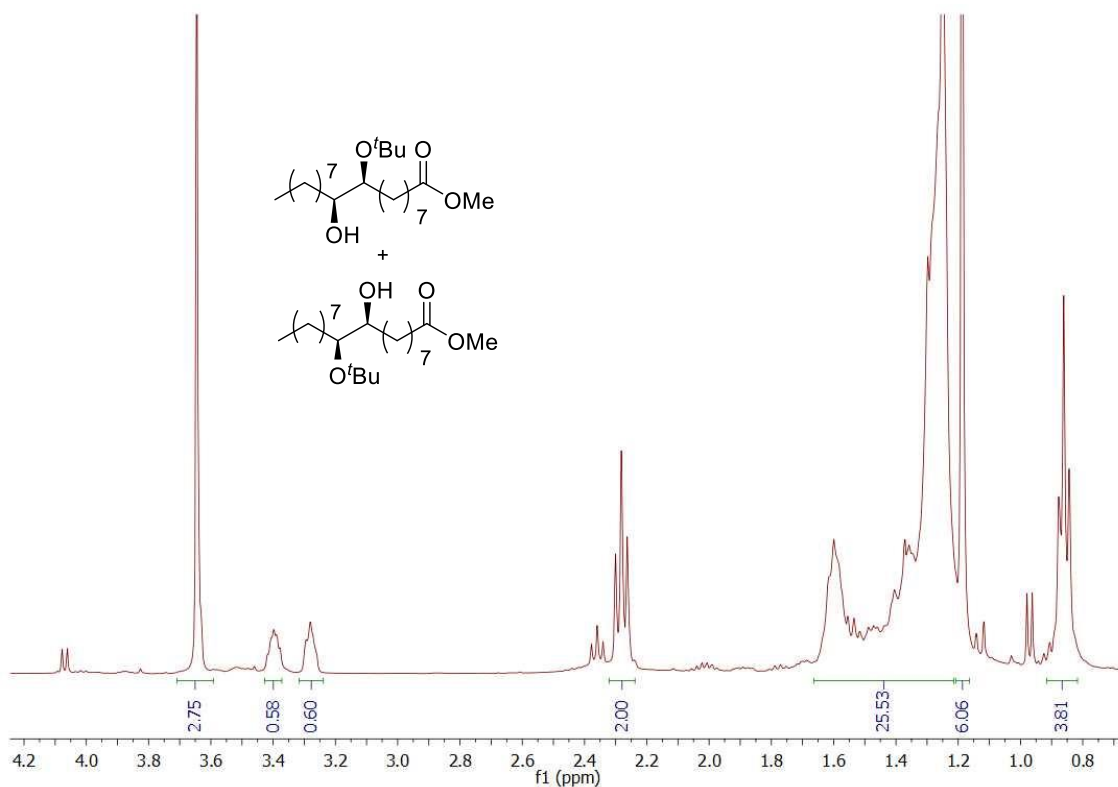
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,4 ($\text{C}=\text{O}$); 74,59; 74,53 ($2 \times \text{HO-CH}$); 51,5 (OCH_3); 34,1; 33,72; 33,66; 32,0; 29,8; 29,66; 29,53; 29,4; 29,2; 29,1; 25,8; 25,6; 25,0; 22,7; 14,2 (CH_3-CH_2-).



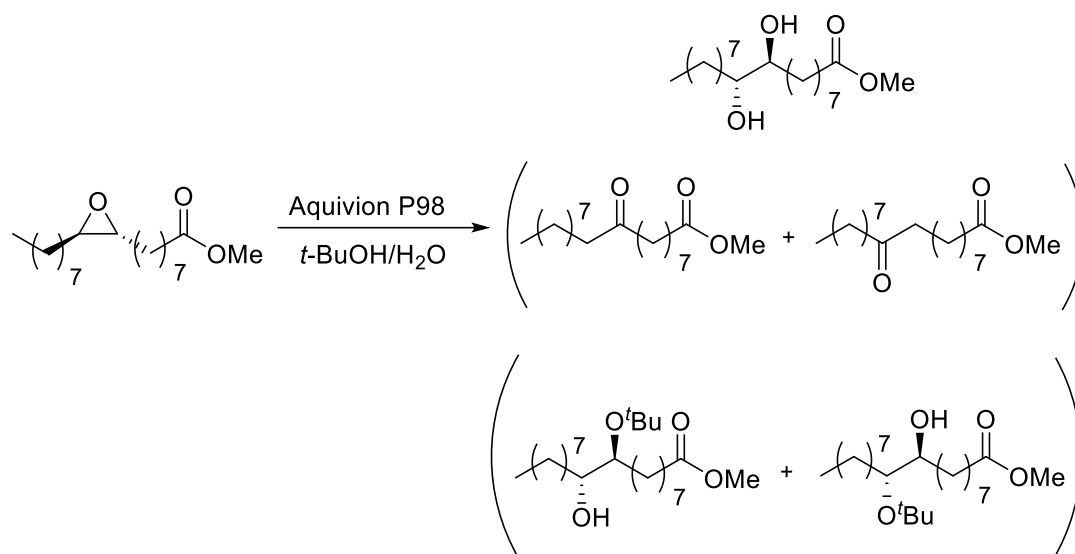
4.9.2.3. Caracterización de *sin*-9(10)-hidroxi-10(9)-*tert*-butoxiestearato de metilo (65% de pureza) por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,64 (s, 3H, OCH₃), 3,42-3,35 (m, 1H, HO-CH), 3,32-3,24 (m, 1H, -CH-O^tBu), 2,28 (t, 2H, *J*=7,6 Hz, -CH₂-COO-), 1,66-1,22 (m, 26H), 1,18 (s, 9H, -O-C(CH₃)₃), 0,86 (t, 3H, *J*=6,8 Hz, CH₃-CH₂-).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174,4 (C=O); 74,32; 74,25 (2 × HO-CH-); 74,0 (-O-C(CH₃)₃); 72,22; 74,23 (2 × -CH-O(CH₃)₃); 51,5 (OCH₃); 34,2; 33,8; 33,29; 33,24; 32,0; 30,2; 30,0; 29,8; 29,7; 29,6; 29,42; 29,39; 29,36; 29,31; 29,2; 29,1 (-O-C(CH₃)₃); 26,12; 26,06; 25,06; 24,99; 24,94; 22,8; 14,2 (CH₃-CH₂-).



4.9.3. Reacción de hidrólisis del *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo

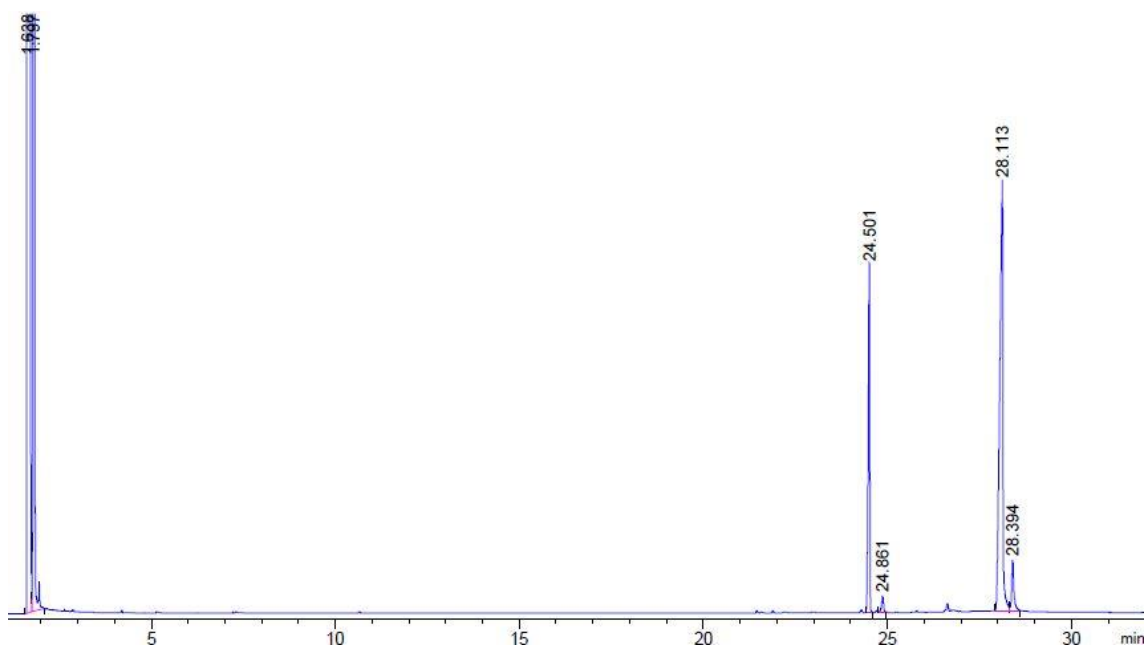


Tras 16 horas de reacción por cromatografía de gases se observa una conversión total del *trans*-9,10-epoxiestearato de metilo. La selectividad hacia el *anti*-9,10-dihidroxiestearato de metilo es del 92%.

4.9.3.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

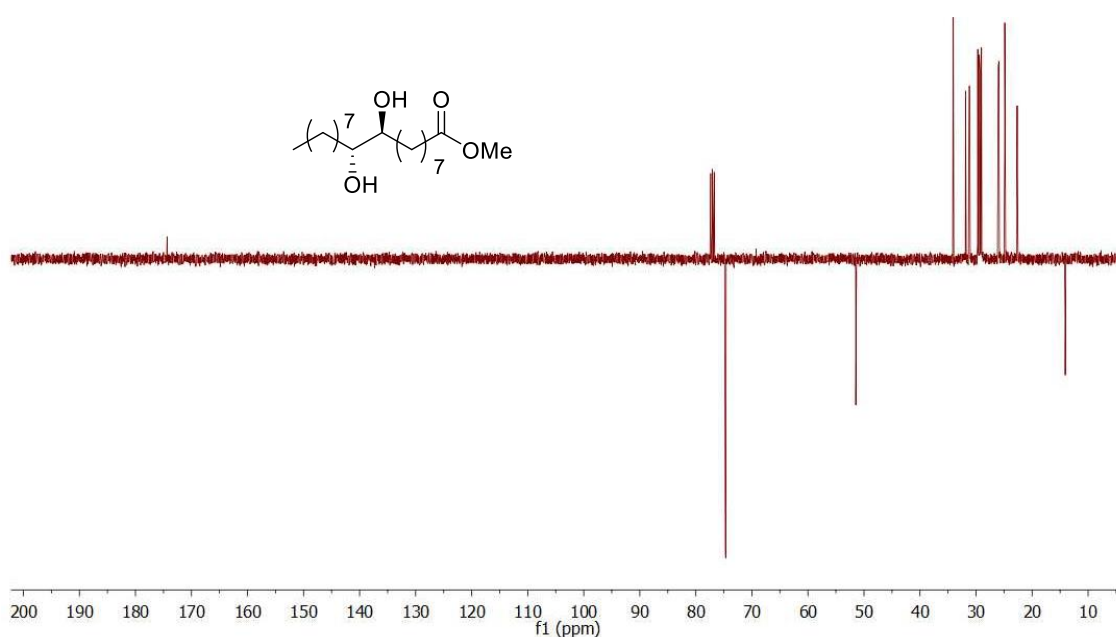
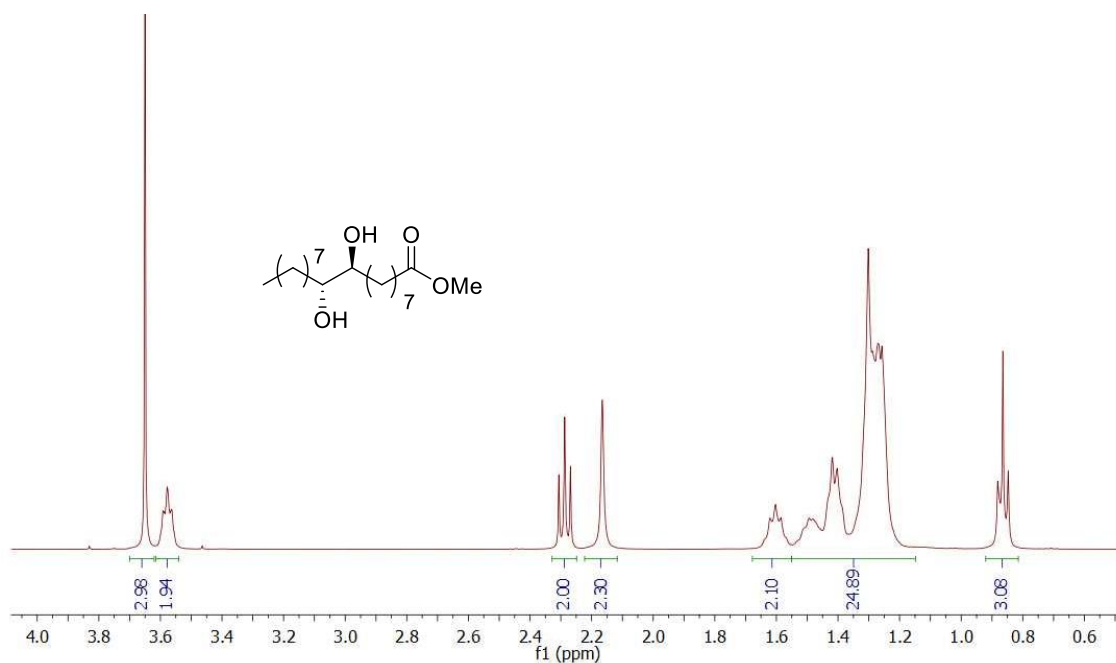
- *trans*-9,10-Epoxiestearato de metilo: $t_R=24,5$ min
- 9(10)-Oxoestearato de metilo: $t_R=24,8$ min
- *anti*-9,10-Dihidroxiestearato de metilo: $t_R=28,1$ min
- *anti*-9(10)-Hidroxi-10(9)-*terc*-butoxiestearato de metilo: $t_R=28,4$ min



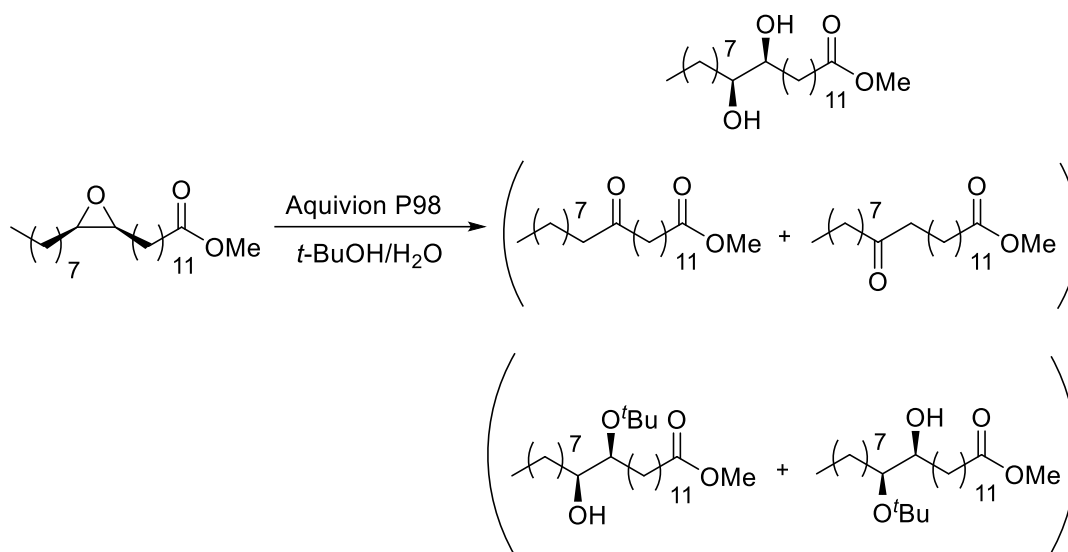
4.9.3.2. Caracterización de *anti*-9,10-dihidroxiestearato de metilo por RMN

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,65 (s, 3H, OCH_3), 3,60-3,55 (m, 2H, $2 \times \text{HO-CH}$), 2,28 (t, 2H, $J=7,2$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 2,16 (sa, 2H, OH), 1,65-1,57 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}$), 1,55-1,20 (m, 24H), 0,86 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, CH_3-CH_2-).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,3 ($\text{C}=\text{O}$); 74,7; 74,6 ($2 \times \text{HO-CH}$); 51,4 (OCH_3); 34,0; 31,8; 31,2; 31,1; 29,7; 29,5; 29,4; 29,2; 29,1; 29,0; 26,0; 25,9; 24,8; 22,6; 14,0 (CH_3-CH_2-).



4.9.4. Reacción de hidrólisis del *cis*-13,14-epoxidocosanoato de metilo

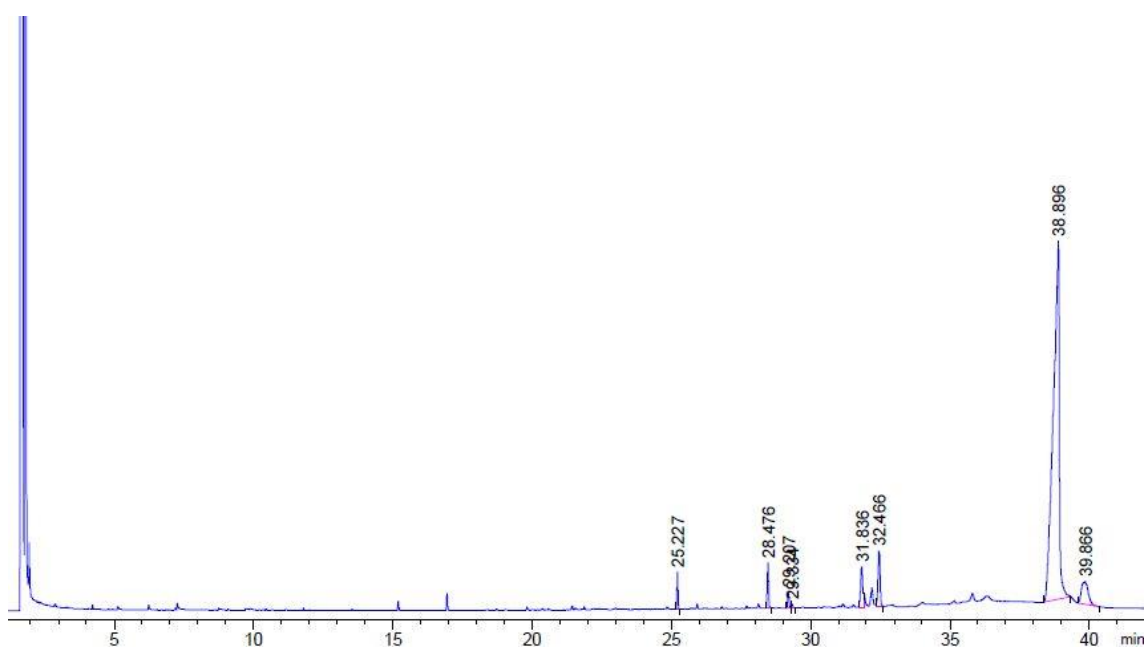


Tras 16 horas de reacción por cromatografía de gases se observa una conversión total del *cis*-13,14-epoxidocosanoato de metilo. La selectividad hacia el *sin*-13,14-dihidroxidocosanoato de metilo es del 90%.

4.9.4.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

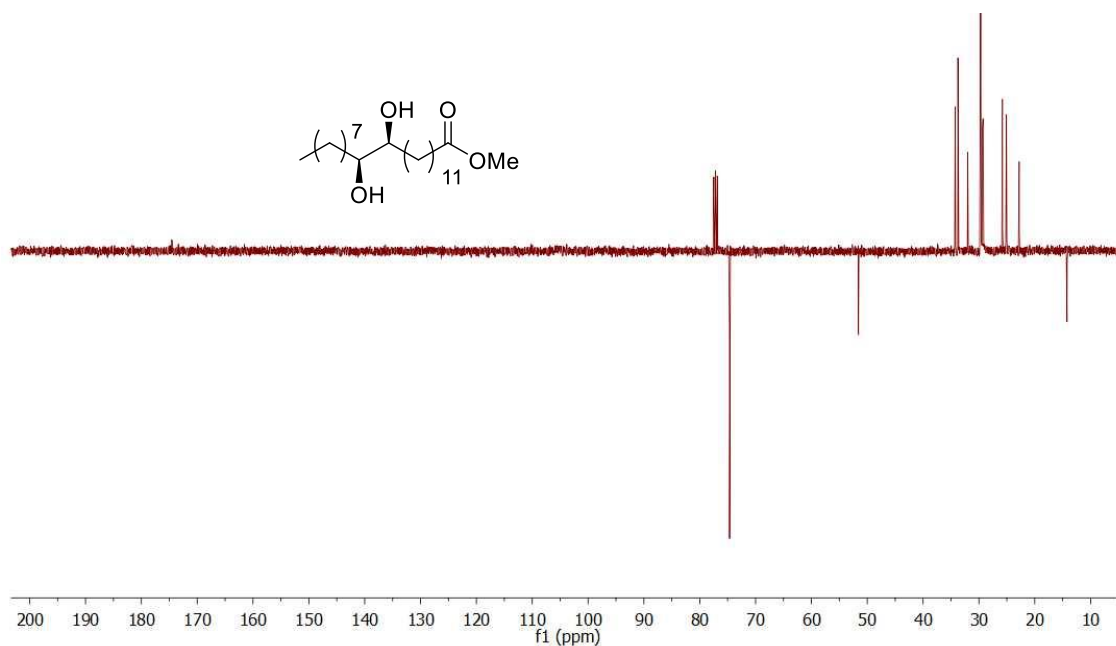
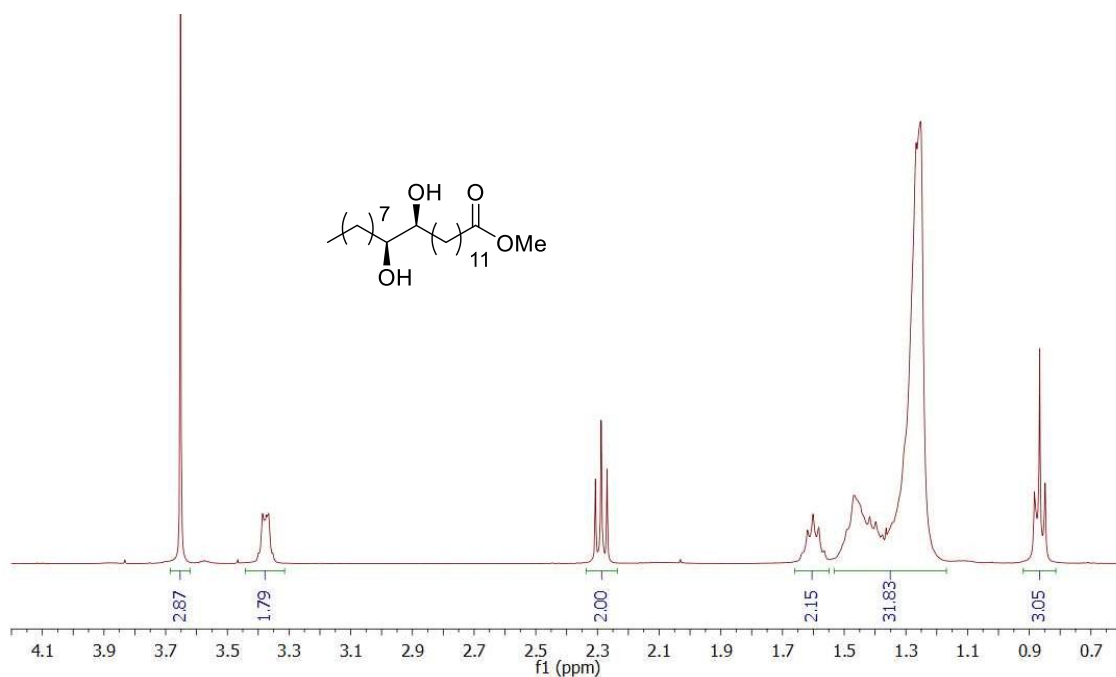
- Impurezas del erucato de metilo comercial: $t_R=25$ y $29,3$ min.
- *cis*-13,14-Epoxidocosanoato de metilo: $t_R=31,8$ min
- 13(14)-Oxoestearato de metilo: $t_R=32,4$ min
- *sin*-13,14-Dihidroxidocosanoato de metilo: $t_R=38,9$ min
- *sin*-13(14)-Hidroxi-14(13)-*terc*-butoxidocosanoato de metilo: $t_R=39,8$ min



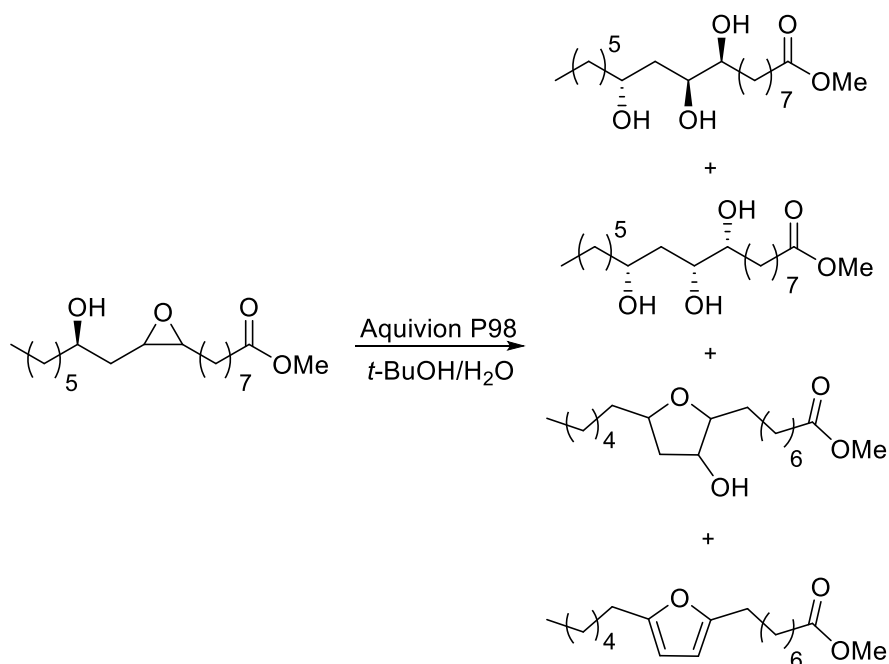
4.9.4.2. Caracterización de *sin*-13,14-dihidroxidosanoato de metilo por RMN

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,65 (s, 3H, OCH_3), 3,40-3,35 (m, 2H, $2\times \text{HO-CH}$), 2,28 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-COO-}$), 1,65-1,55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$), 1,50-1,20 (m, 32H), 0,86 (t, 3H, $J=6,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,5 (C=O); 74,66 (HO-CH); 51,5 (OCH_3); 34,2; 33,7; 32,0; 29,82; 29,79; 29,69; 29,67; 29,53; 29,4; 29,36; 29,2; 25,7; 25,0; 22,8; 14,2 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).



4.9.5. Reacción de hidrólisis del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo

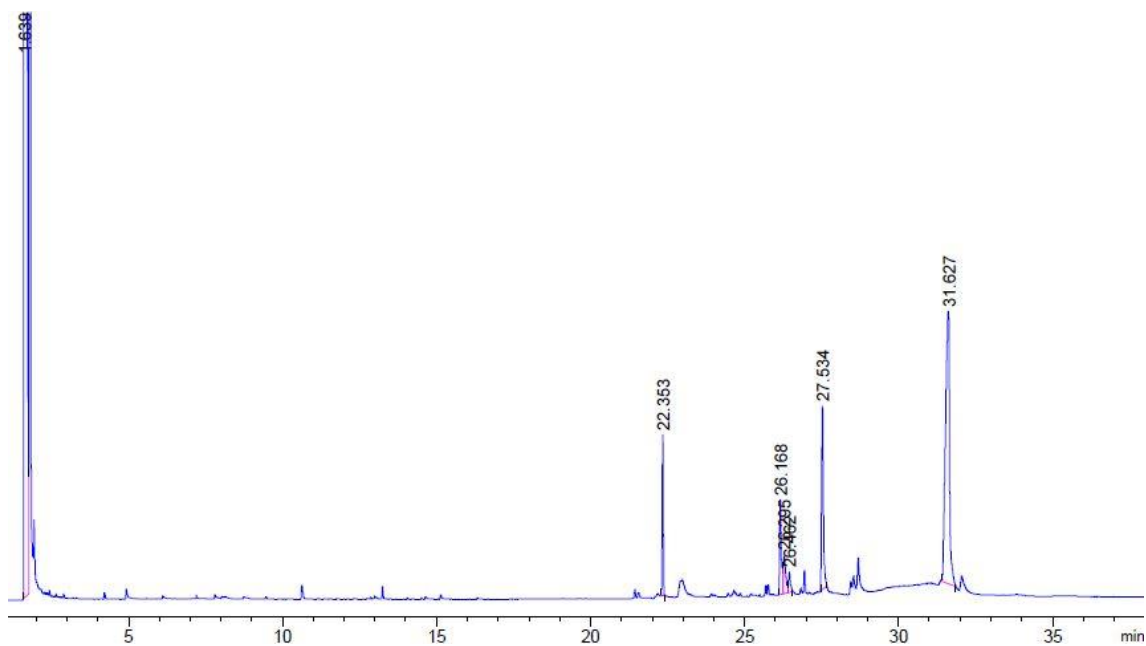


Tras 24 horas de reacción por cromatografía de gases se observa una conversión total del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de diastereoisómeros del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo es del 75%.

4.9.5.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

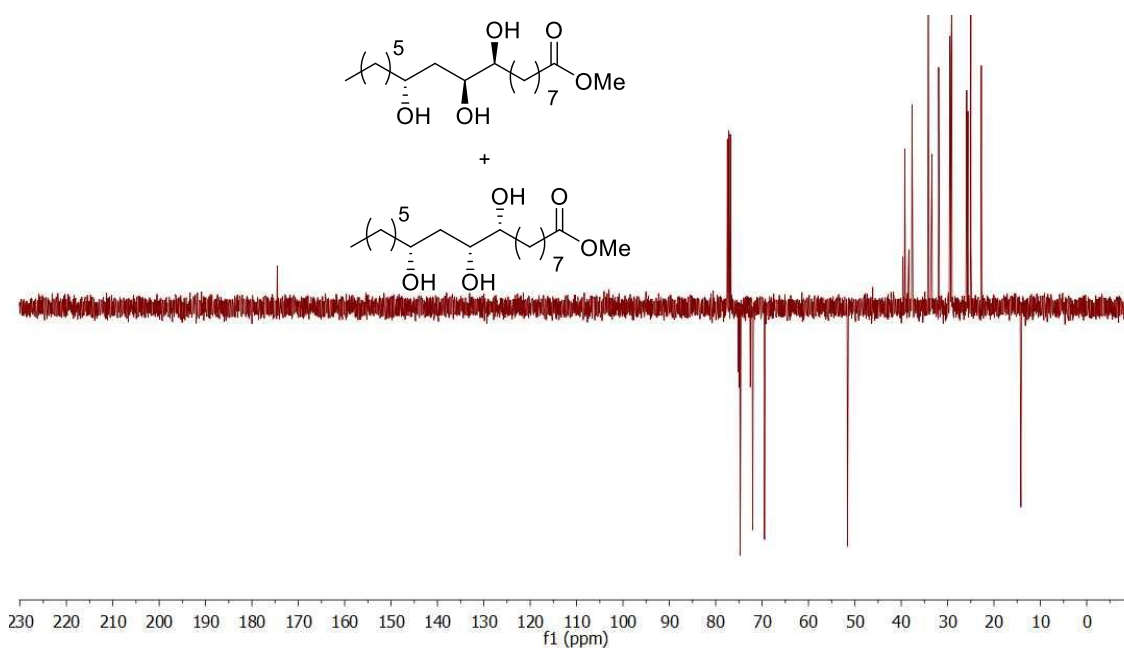
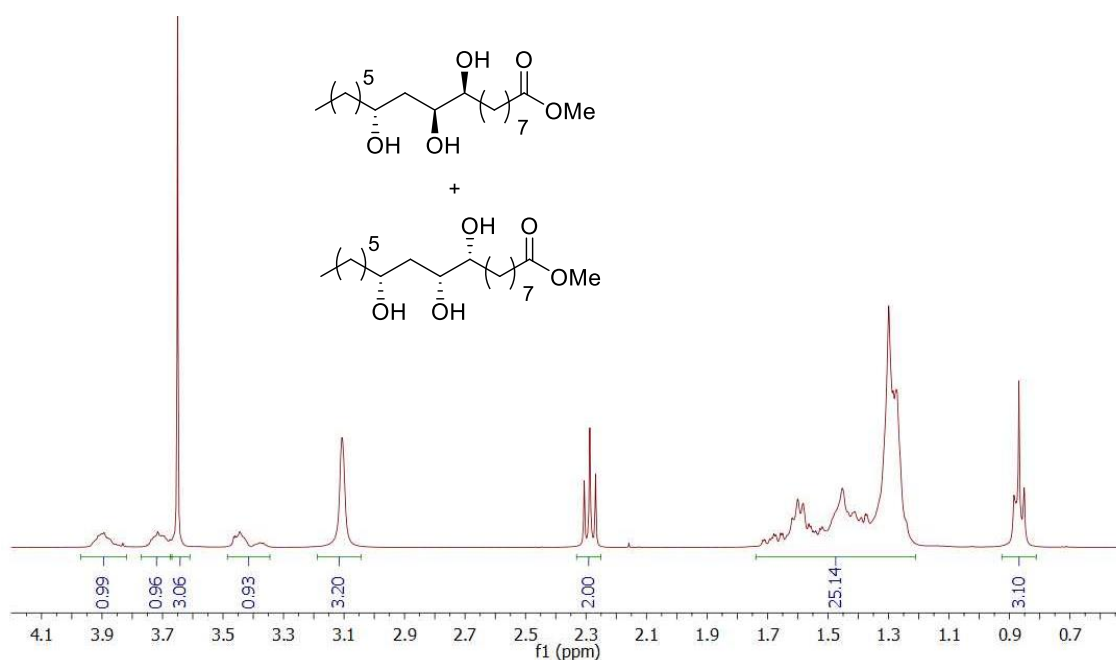
- 8-(5-Hexil-2-furil)octanoato de metilo: $t_R=22,3$ min
- 8-(5-Hexil-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)octanoato de metilo: $t_R=26,1-26,4$ min
- *cis*-9,10-Epoxi-12(*R*)-hidroxiestearato de metilo: $t_R=27,5$ min
- *sin*-9,10,12(*R*)-Trihidroxiestearato de metilo: $t_R=31,6$ min



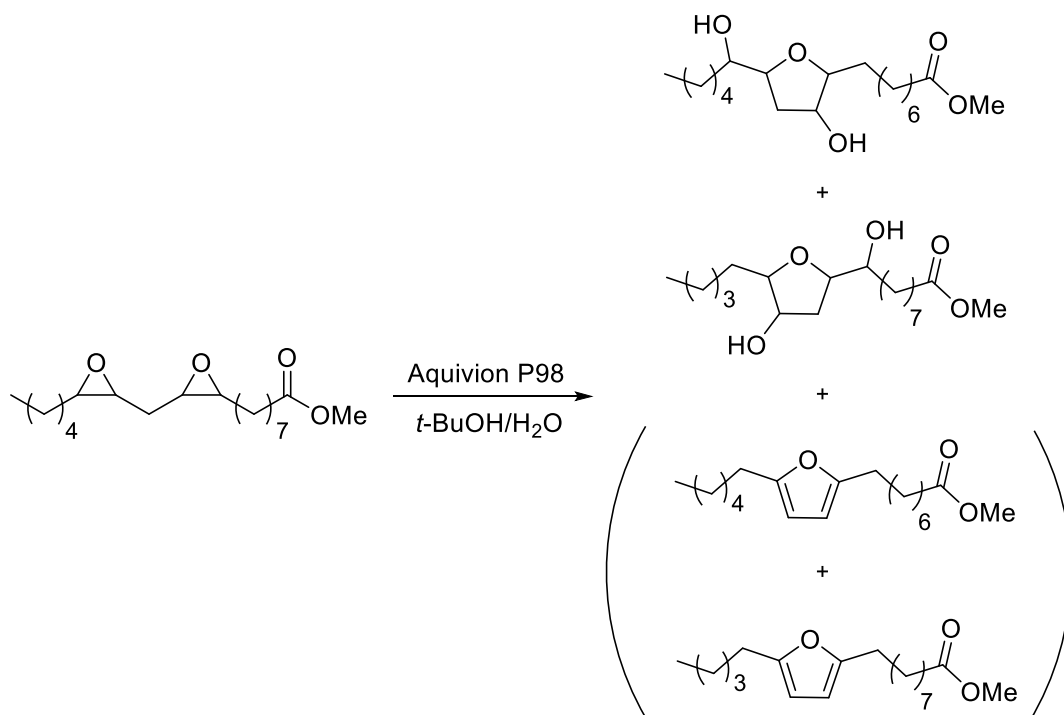
4.9.5.2. Caracterización de *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo por RMN (mezcla de isómeros)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,95-3,83 (m, 1H, HO-CH), 3,75-3,67 (m, 1H, HO-CH), 3,65 (s, 3H, OCH_3), 3,48-3,35 (m, 1H, HO-CH), 3,1 (sa, 3H, OH), 2,28 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 1,71-1,24 (m, 24H), 0,87 (t, 3H, $J=6,8$ Hz, CH_3-CH_2-).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,5 ($\text{C}=\text{O}$); 75,1; 74,9; 74,7; 72,5; 72,0; 69,5 (6 \times HO-CH); 51,6 (OCH_3); 39,6; 39,2; 38,3; 37,6; 34,1; 33,5; 33,3; 31,9; 29,5; 29,4; 29,2; 29,1; 25,8; 25,7; 25,6; 25,4; 24,9; 22,7; 14,1 (CH_3-CH_2-).



4.9.6. Reacción de hidrólisis del *cis,cis*-9,10:12,13-diepoxiestearato de metilo

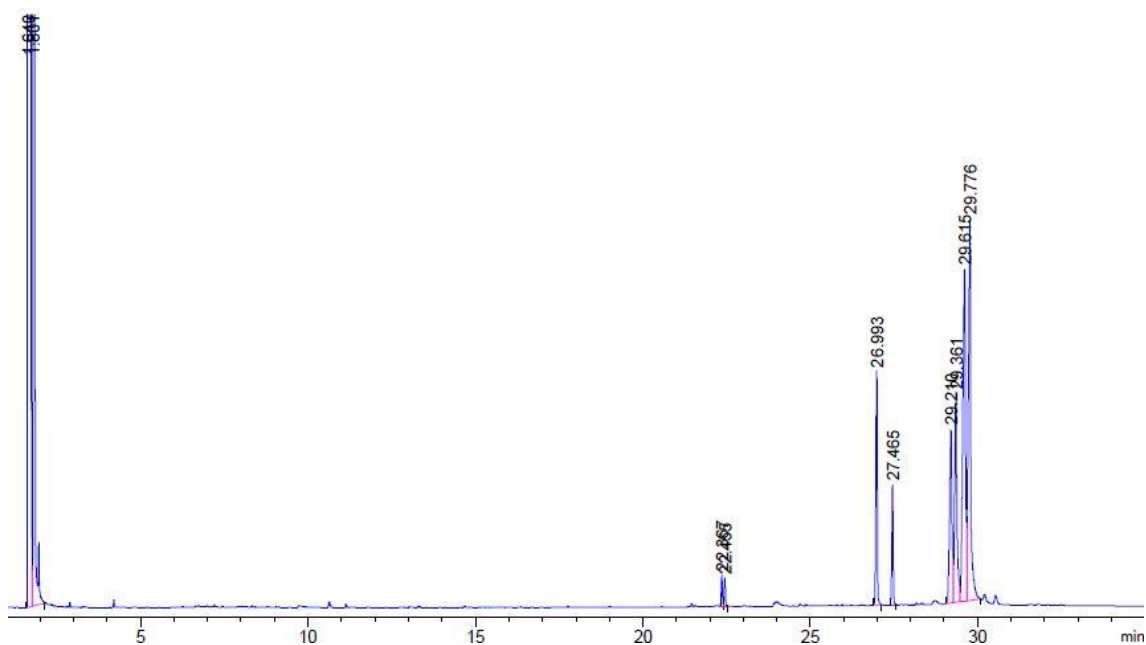


Tras 6 horas de reacción por cromatografía de gases se observa una conversión total del *cis,cis*-9,10;12,13-diepoxiestearato de metilo. La selectividad hacia la mezcla de isómeros de los tetrahydrofuranodiolos es del 97%.

4.9.6.1. Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se ha realizado por cromatografía de gases, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

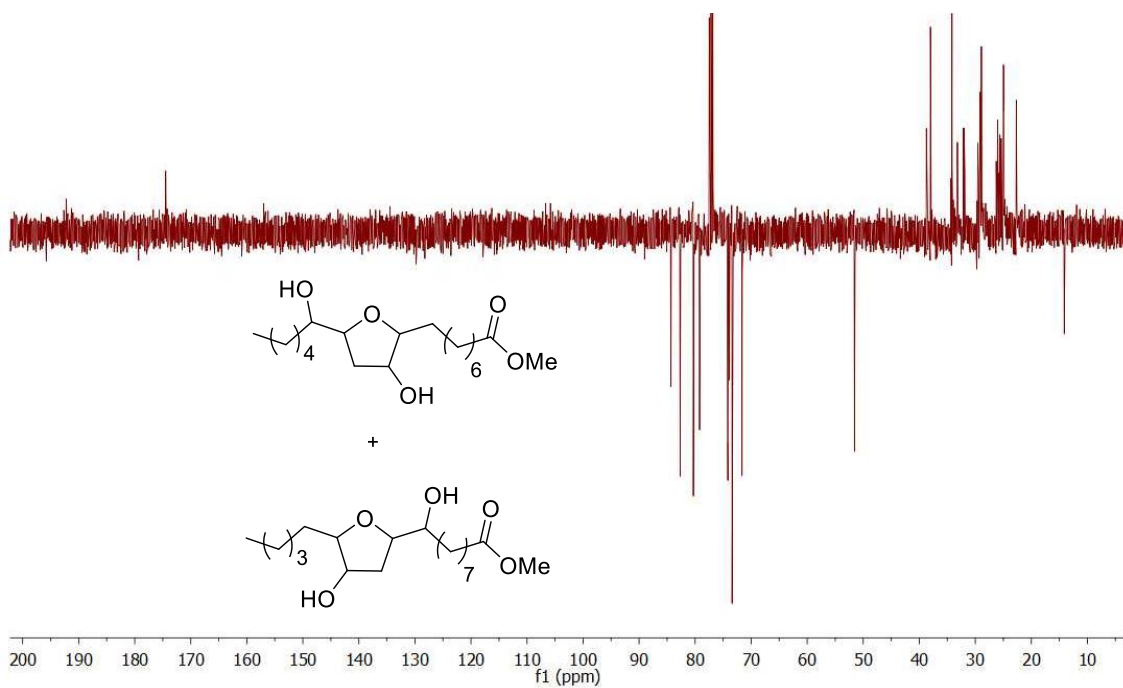
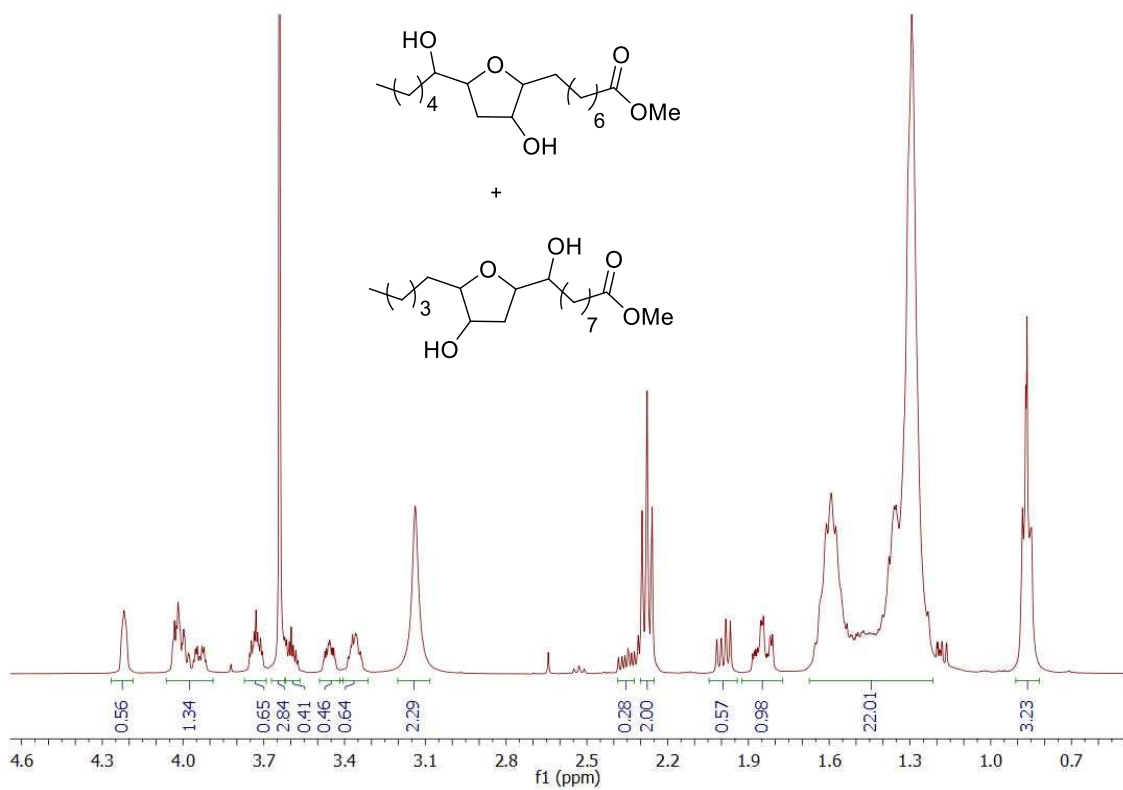
- 8-(5-Hexil-2-furil)octanoato de metilo: $t_R=22,3$ min
- 9-(5-Pentil-2-furil)nonanoato de metilo: $t_R=22,4$ min
- *cis,cis*-9,10:12,13-Diepoxiestearato de metilo: $t_R=26,9$ y $27,4$ min
- 8-(3-Hidroxi-5-(1-hidroxi-hexil)tetrahidrofuran-2-il)octanoato de metilo y 9-hidroxi-9-(4-hidroxi-5-pentiltetrahidrofuran-2-il)nonanoato de metilo (mezcla de isómeros): $t_R=29,2-29,7$ min.



4.9.6.2. Caracterización de la mezcla de isómeros de 8-(3-hidroxi-5-(1-hidroxihexil)tetrahidrofuran-2-il)octanoato de metilo y 9-hidroxi-9-(4-hidroxi-5-pentiltetrahidrofuran-2-il)nonanoato de metilo por RMN

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 4,22 (td, 1H, $J=3,2, 2,7, 1,3$ Hz, HO-CH₂, mayoritario), 4,02-4,00 (m, 2H, HO-CH₂ (minoritario) + -CH-O- (mayoritario)), 3,94, (ddd, 1H, $J=9,7, 4,6, 2,7$ Hz, -CH-O-, minoritario), 3,73 (tt, 1H, $J=7,0, 2,5$ Hz, -CH-O-, mayoritario), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 3,60 (tt, 1H, $J=6,8, 2,7$ Hz, -CH-OH, minoritario), 3,46 (ddt, 1H, $J=8,5, 4,7, 2,2$ Hz, HO-CH₂, minoritario), 3,36 (dddd, 1H, $J=8,4, 7,1, 4,3, 2,3$ Hz, OH-CH₂, minoritario), 3,1 (sa, 2H, OH), 2,35 (ddd, 1H, $J=14,0, 9,8, 5,5$ Hz, HO-CH-CH₂-CH-O-, minoritario), 2,27 (t, 2H, $J=8$ Hz, -CH₂-COO-), 1,99 (ddd, 1H, $J=13,4, 6,7, 1,0$ Hz, HO-CH-CH₂-CH-O-, mayoritario), 1,88-1,84 (m, 2H, HO-CH-CH₂-CH-O-, minoritario + mayoritario), 1,65-1,25 (m, 20H), 0,86 (t, 3H, $J=7,2$ Hz, CH₃-CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174,5 (C=O); 84,38; 84,32; 82,72; 82,67; 80,34; 80,32; 79,22, 79,21 (8 × -CH-O); 74,2; 74,1; 74,0; 73,9; 73,4; 71,6 (8 × HO-CH-); 51,5 (OCH₃); 38,7; 38,0 (4 × HO-CH-CH₂-CH-O-); 34,3; 34,2; 34,1; 33,1; 32,1; 32,09; 32,0; 31,8; 29,5; 29,2; 29,18; 29,13; 29,10; 28,9; 28,8; 26,27; 26,22; 26,0; 25,8; 25,6; 25,3; 25,0; 24,9; 22,7; 22,6; 14,1 (CH₃-CH₂).



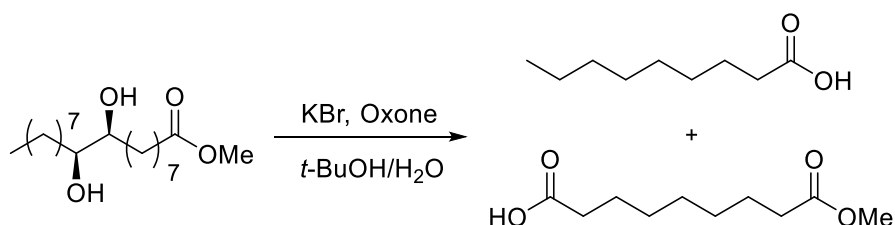
4.10. Reacción de rotura oxidativa de 1,2-dioles derivados de ésteres grasos

4.10.1. Método general

4.10.1.1. Condiciones de reacción

En un matraz de 10 mL, se añaden 0,5 mmol del 1,2-diol derivado del éster graso correspondiente y se disuelven en 4 mL de *t*-BuOH/H₂O (3:1 v/v). A continuación, se añaden 12 mg de KBr (0,1 mmol) y 614,7 mg de Oxone® (2,0 mmol). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido el tiempo se añaden 15 mL de agua destilada. A continuación, los compuestos orgánicos se extraen con acetato de etilo (3x10 mL). Después, se lava el conjunto de extractos orgánicos con una disolución de NaCl saturada (10 mL). Finalmente, la fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor.

4.10.2. Reacción de rotura oxidativa del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo

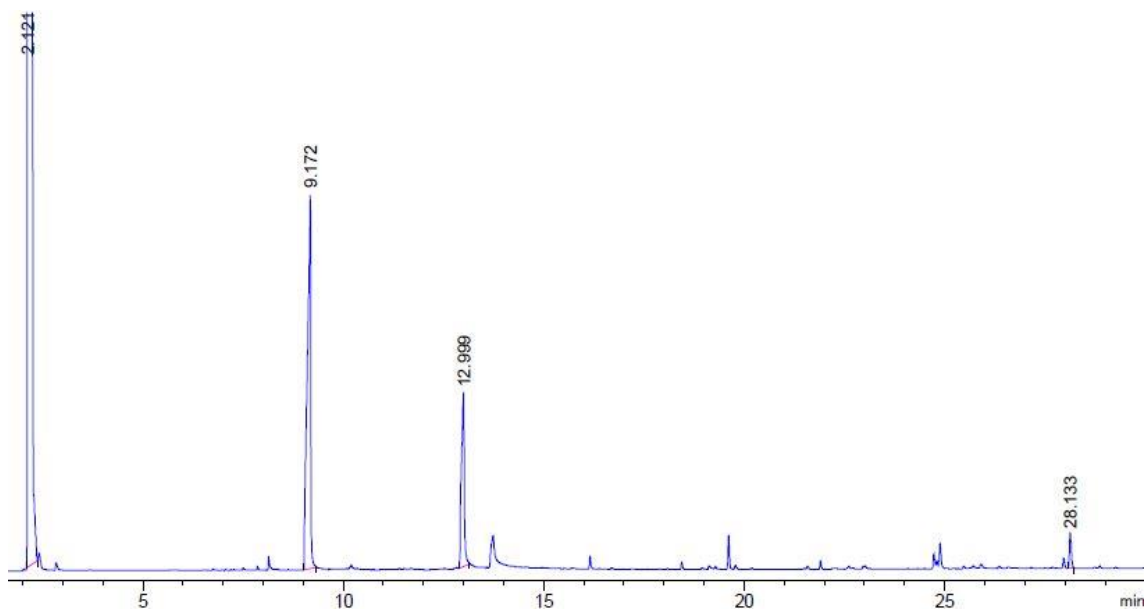


Por cromatografía de gases se observa una conversión del 98% del *sin*-9,10-dihidroxiestearato de metilo, siendo la selectividad hacia la mezcla de ácido nonanoico y monometil éster del ácido azelaico superior al 99%. Para un mejor análisis por RMN, se esterifica la mezcla de ácido nonanoico y monometil éster del ácido azelaico (1:1) con ácido sulfúrico en metanol. Para ello, se disuelven 150 mg de la mezcla (0,84 mmol) en 3 mL de metanol y se añaden 2-3 gotas de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se deja agitando a 65 °C la noche previa a su uso. A continuación, se añade una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH neutro y la mezcla se extrae con 15 mL de acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lava con agua destilada (2x15 mL). Finalmente, la fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor.

4.10.2.1. Determinación de resultados

El análisis del crudo por cromatografía de gases se llevó a cabo una vez se realizó el tratamiento de la reacción, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

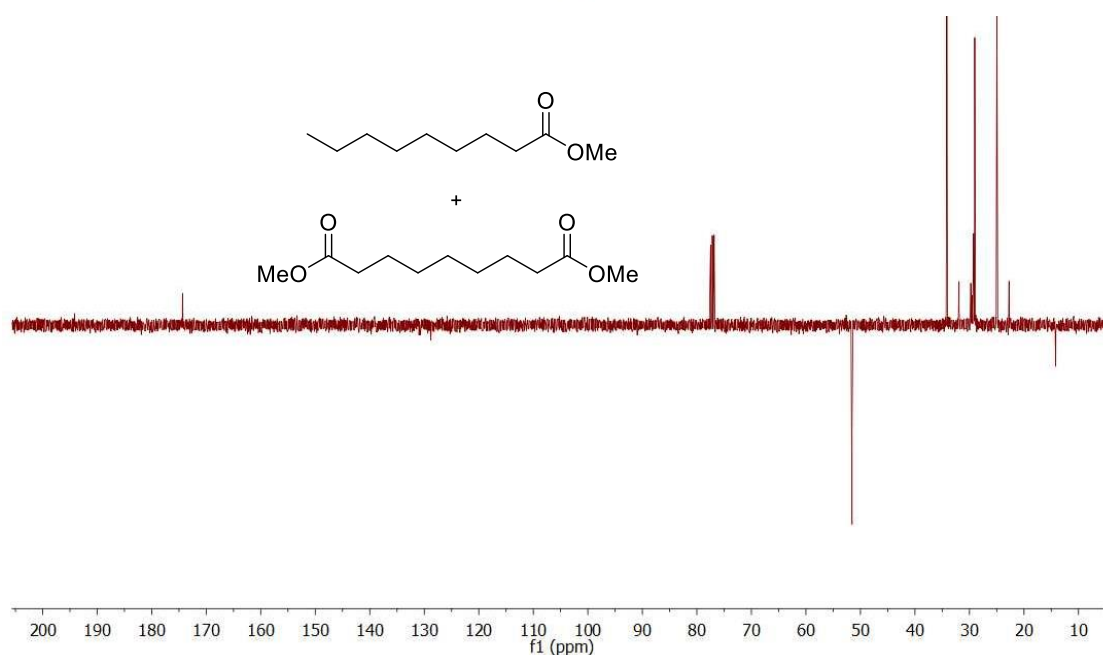
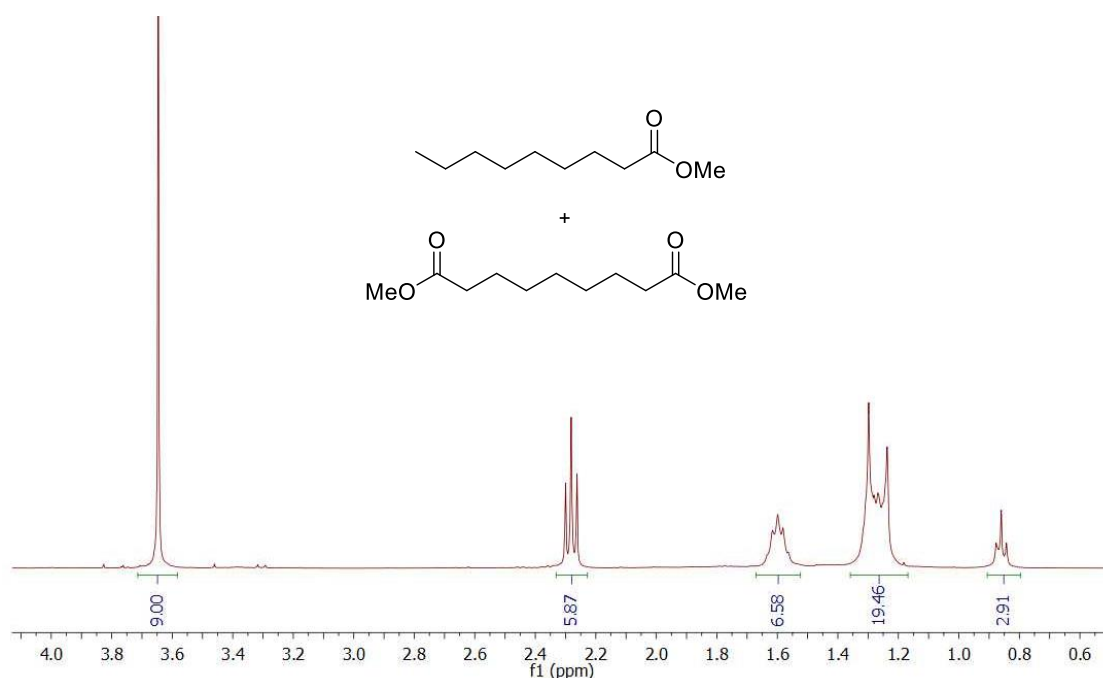
- Ácido nonanoico: $t_R=9,1$ min
- Monometil éster del ácido azelaico: $t_R=12,9$ min
- *sin*-9,10-Dihidroxiestearato de metilo: $t_R=28,0$ min



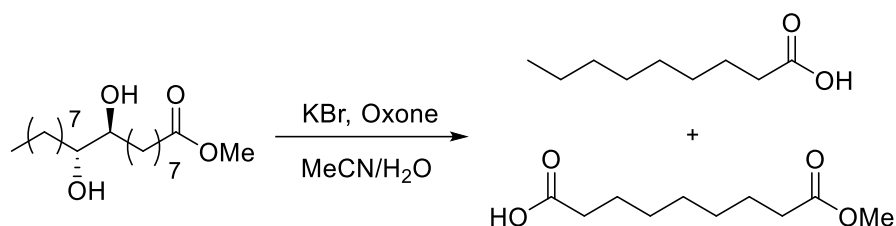
4.10.2.2. Caracterización de la mezcla 1:1 de nonanoato de metilo y nonanodioato de dimetilo por RMN

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,64 (s, 9H, 3 \times OCH_3), 2,28 (t, 6H, $J=8$ Hz, 3 \times $\text{CH}_2\text{-COO-}$), 1,67-1,53 (m, 6H, 3 \times $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$), 1,36-1,22 (m, 16H), 0,86 (t, 3H, $J=8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,3 (C=O); 51,5 (OCH_3); 34,2; 34,1; 31,9; 29,75; 29,7; 29,56; 29,47; 29,37; 29,32; 29,27; 29,22; 29,0; 28,98; 25,08; 24,97; 22,80; 22,75; 14,1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$).



4.10.3. Reacción de rotura oxidativa del *anti*-9,10-dihidroxiestearato de metilo

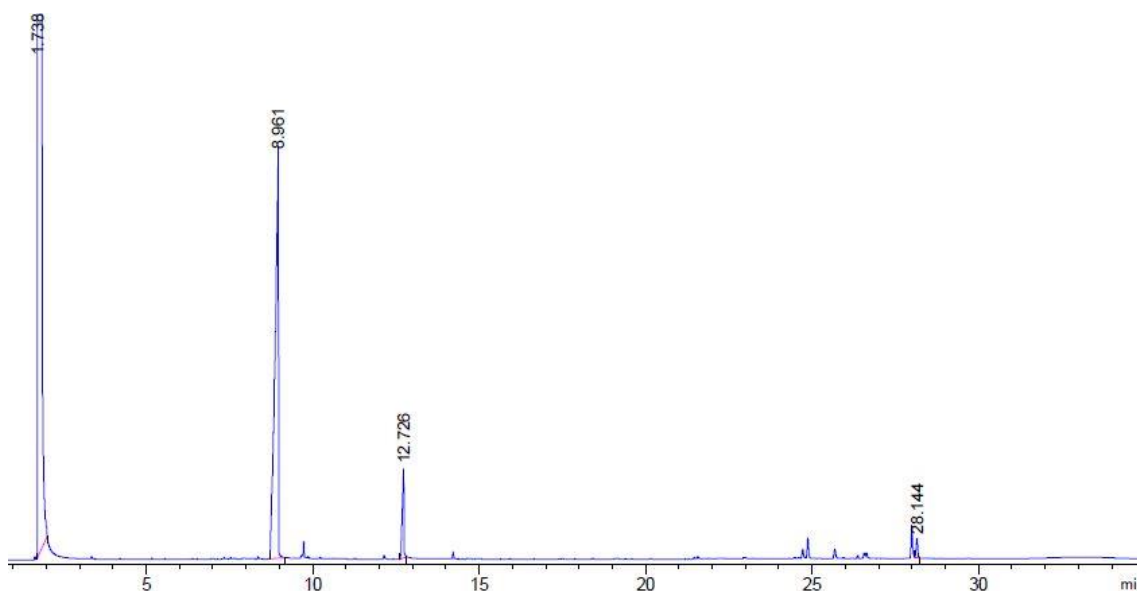


Por cromatografía de gases se observa una conversión del 95% del *anti*-9,10-dihidroxiestearato de metilo, siendo la selectividad hacia la mezcla de ácido nonanoico y monometil éster del ácido azelaico superior al 99%.

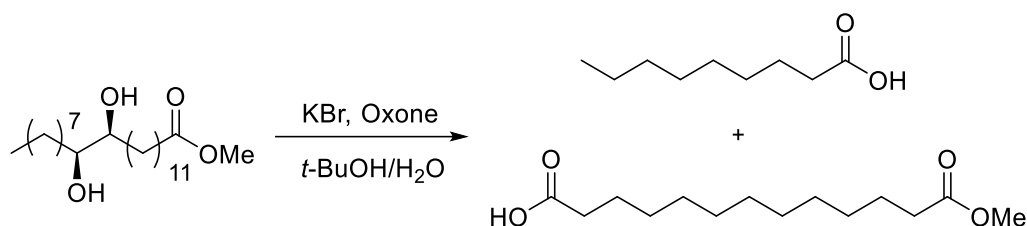
4.10.3.1. Determinación de resultados

El análisis del crudo por cromatografía de gases se llevó a cabo una vez se realizó el tratamiento de la reacción, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

- Ácido nonanoico: $t_R=8,9$ min
- Monometil éster del ácido azelaico: $t_R=12,7$ min
- *anti*-9,10-Dihidroxiestearato de metilo: $t_R=28,1$ min



4.10.4. Reacción de rotura oxidativa del *sin*-13,14-dihidroxicosanoato de metilo

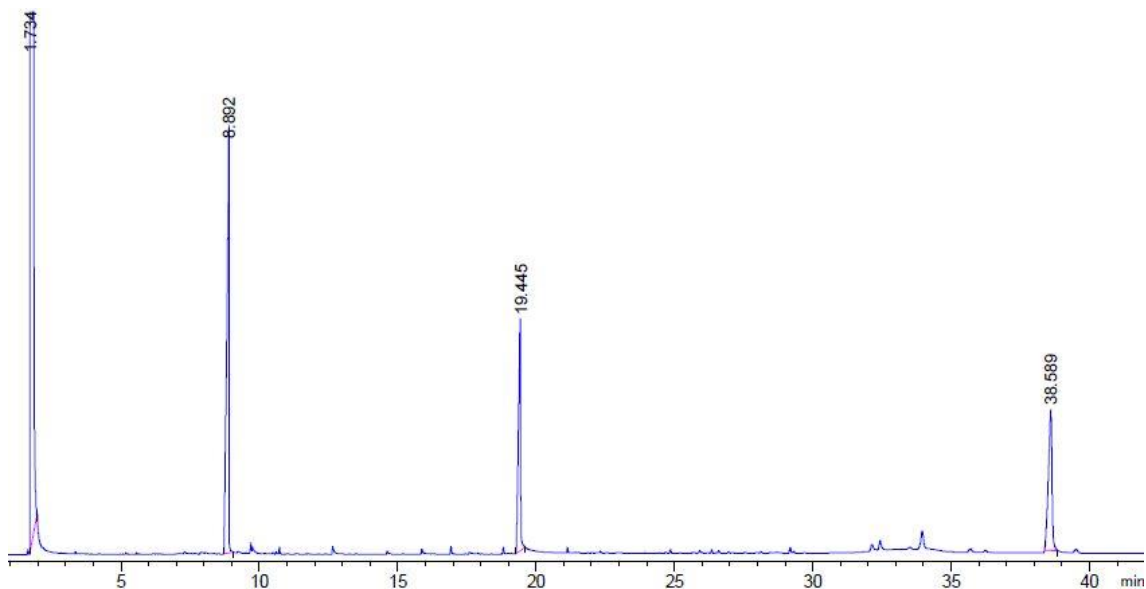


Por cromatografía de gases se observa una conversión del 85% del *sin*-13,14-dihidroxicosanoato de metilo, siendo la selectividad hacia la mezcla de ácido nonanoico y monometil éster del ácido tridecanodioico superior al 99%.

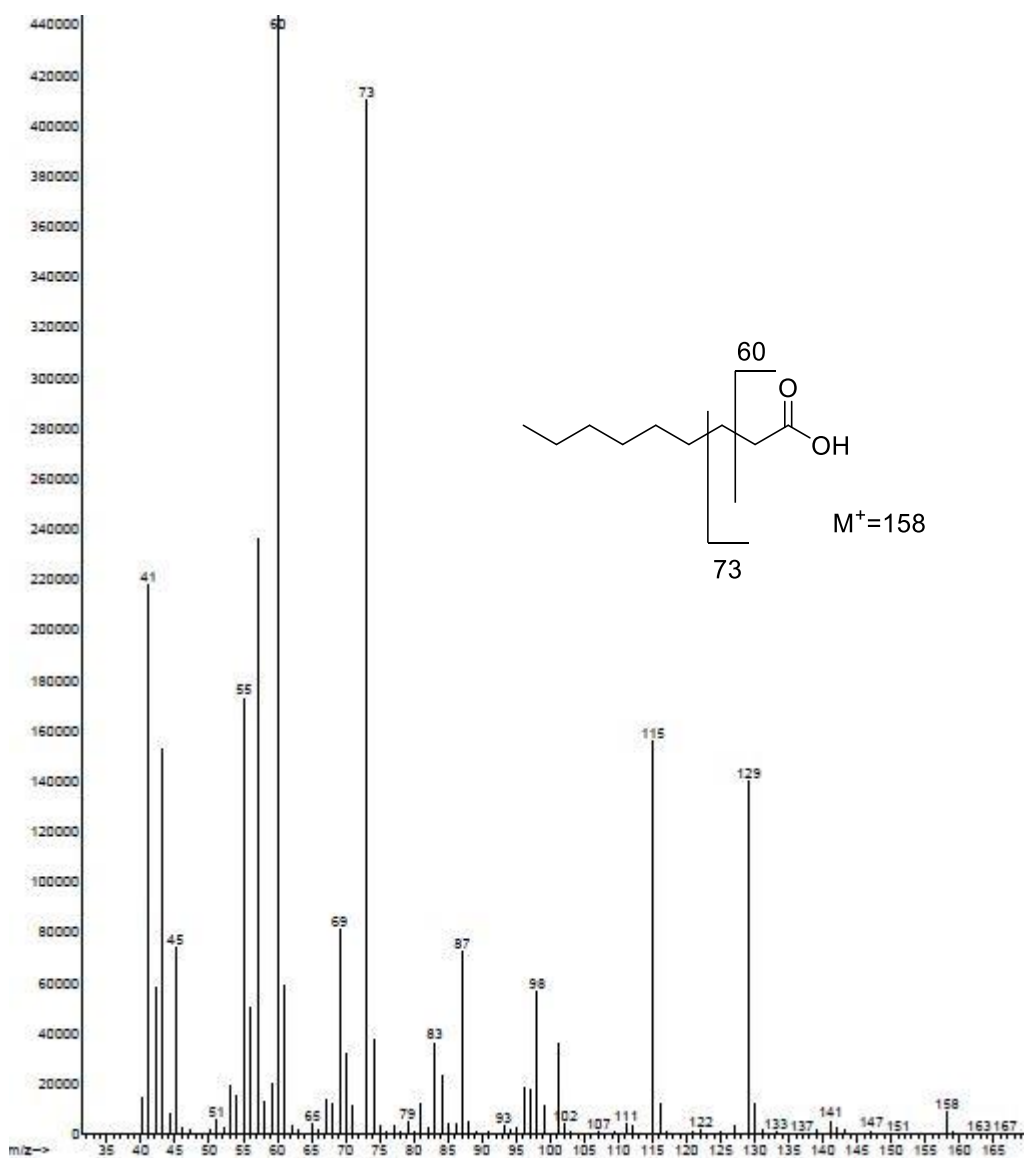
4.10.4.1. Determinación de resultados

El análisis del crudo por cromatografía de gases se llevó a cabo una vez se realizó el tratamiento de la reacción, siendo los tiempos de retención (t_R) los siguientes:

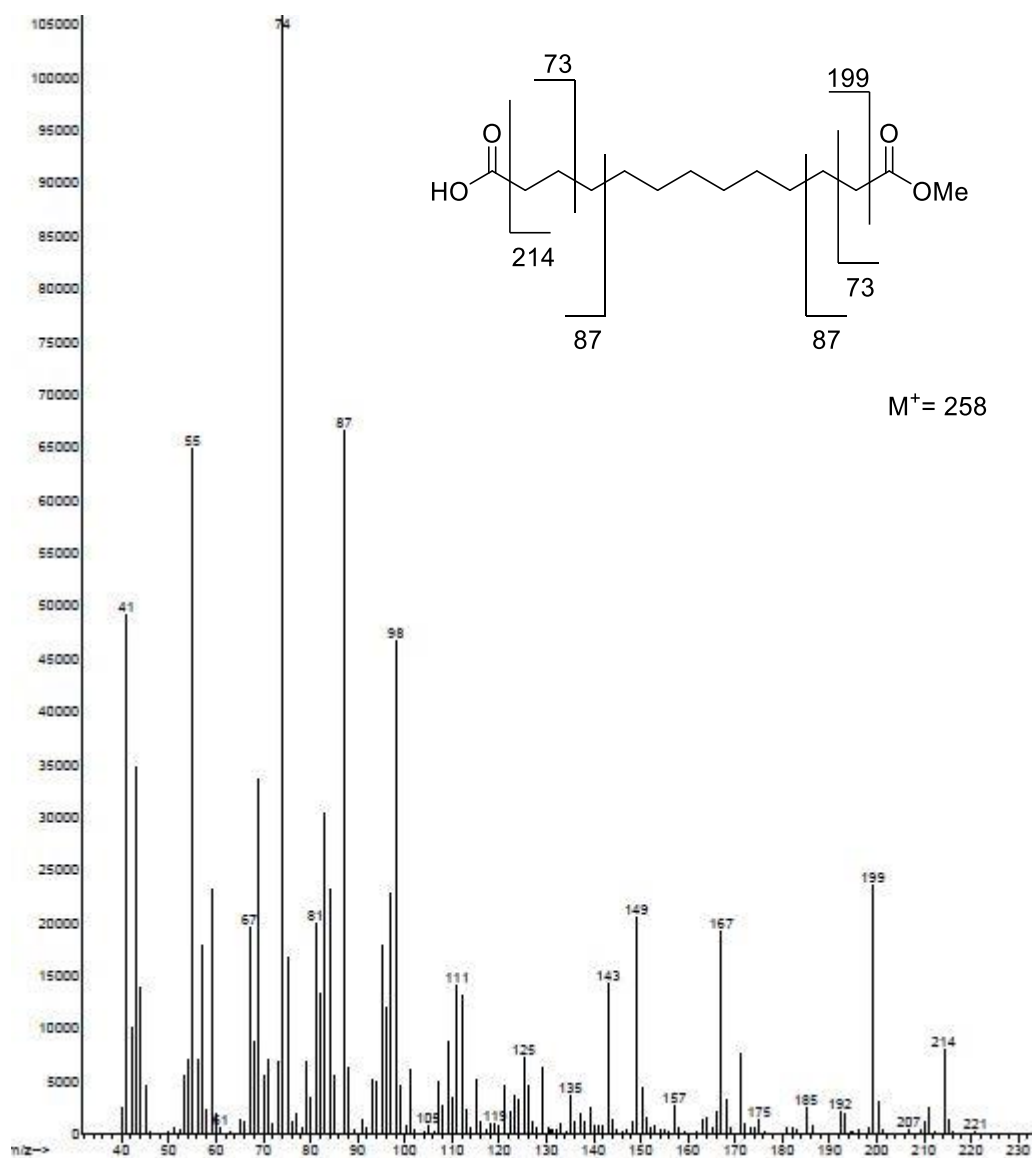
- Ácido nonanoico: $t_R=8,9\text{min}$
- Monometil éster del ácido tridecanodioico: $t_R=19,4\text{ min}$
- *sin*-13,14-Dihidroxicosanoato de metilo: $t_R=38,5\text{min}$



4.10.4.2. Espectro de masas del ácido nonanoico

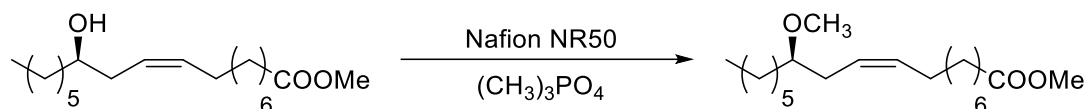


4.10.4.3. Espectro de masas del monometil éster del ácido tridecanodioico



4.10.5. Pruebas de rotura oxidativa del *sin*-9,10,12(*R*)-trihidroxiestearato de metilo

4.10.5.1. Reacción de metilación del grupo hidroxilo del ricinoleato de metilo (75%)²⁷⁶

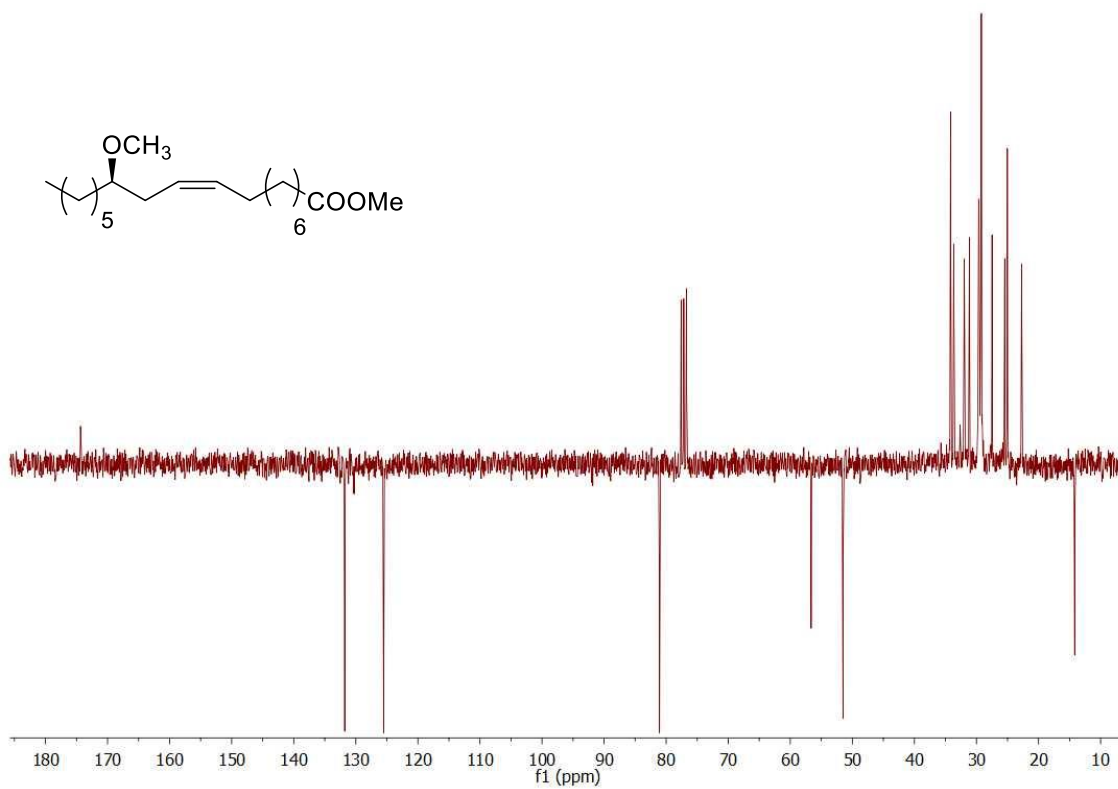
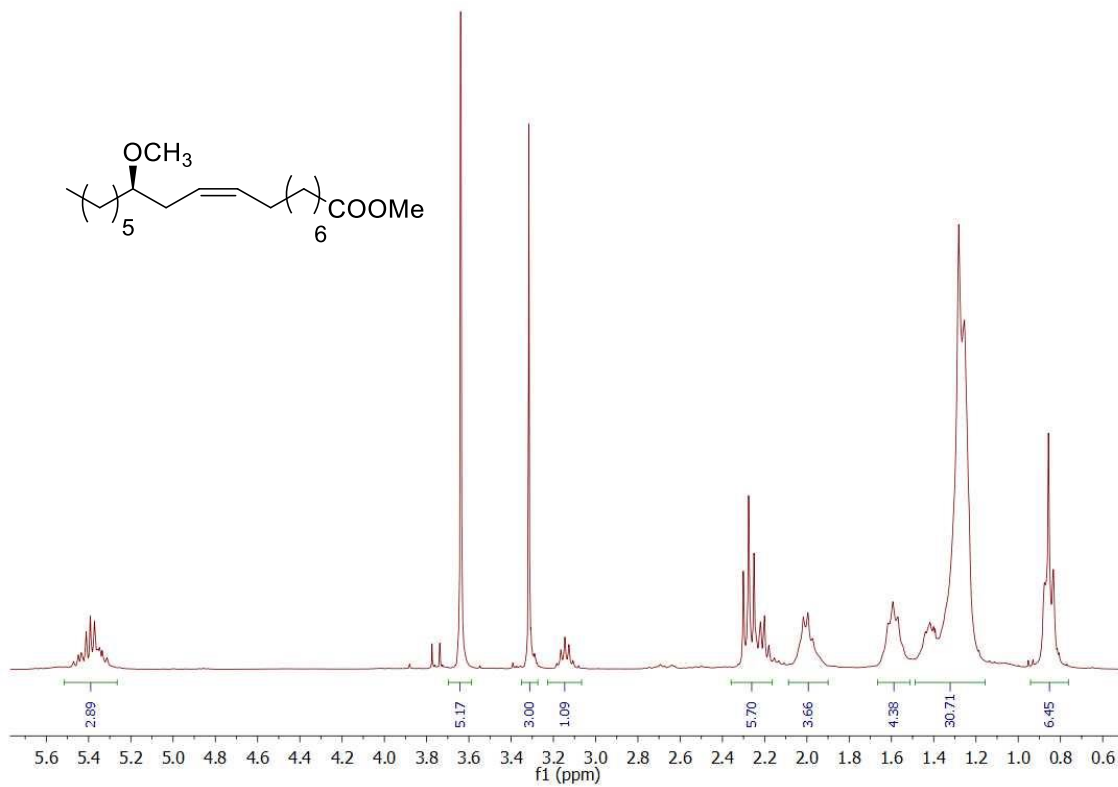


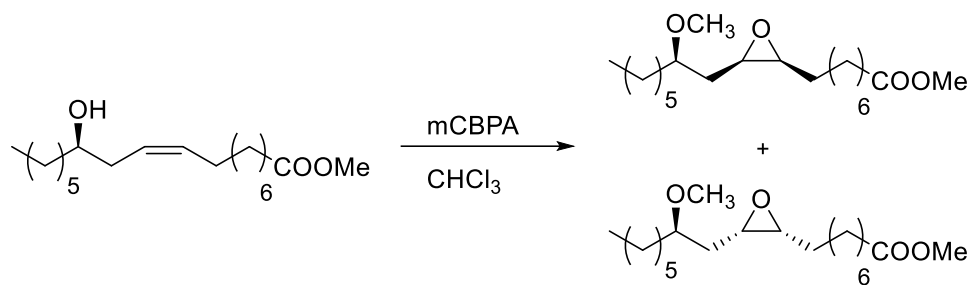
En un matraz de dos bocas 25 mL, se añade 1 g de ricinoleato de metilo al 75% pureza (3,2 mmol). A continuación, se adicionan 74 mg de Nafion NR50 (2,0 mol%) y 3,7 mL de fosfato de trimetilo (32 mmol). La mezcla se calienta a 110 °C con agitación y la reacción se monitoriza por cromatografía de gases. Tras 4 horas de reacción, se observa una conversión total del ricinoleato de metilo y una selectividad total hacia el 12(*R*)-metoxioleato de metilo. Se filtra el catalizador y se añaden 40 mL de hexano. El crudo de reacción se lava con agua destilada (2x40 mL) y una disolución de NaCl sat. (2x40 mL). Por último, la fase orgánica se seca con MgSO₄ (anhidro) y se evapora el disolvente en el rotavapor.

Caracterización del 12(*R*)-metoxioleato de metilo por RMN (75% pureza)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 5,47-5,31 (m, 2H, 2 x -CH=), 3,64 (s, 3H, -COOCH₃), 3,31 (s, 3H, OCH₃), 3,14 (q, 1H, *J*=7,6 Hz, -CH(OCH₃)-), 2,28 (t, 2H, *J*=7,6 Hz, -CH₂-COO-), 2,07-1,89 (m, 4H, 2 x -CH₂-CH=), 1,67-1,55 (m, 4H, -CH₂-CH₂-COO-), 1,49-1,21 (m, 18H), 0,86 (t, 3H, *J*=7,5 Hz, CH₃-CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174,3 (-CH₂-C=O); 131,7; 125,5 (2 x -CH=); 81,0 (-CH(OCH₃)-); 56,64 (OCH₃); 51,5 (-COOCH₃); 34,1; 33,6; 32,6; 31,9; 31,1; 29,76; 29,64; 29,58; 29,21; 27,5; 25,4; 25,0; 22,7; 14,2 (CH₃-CH₂).



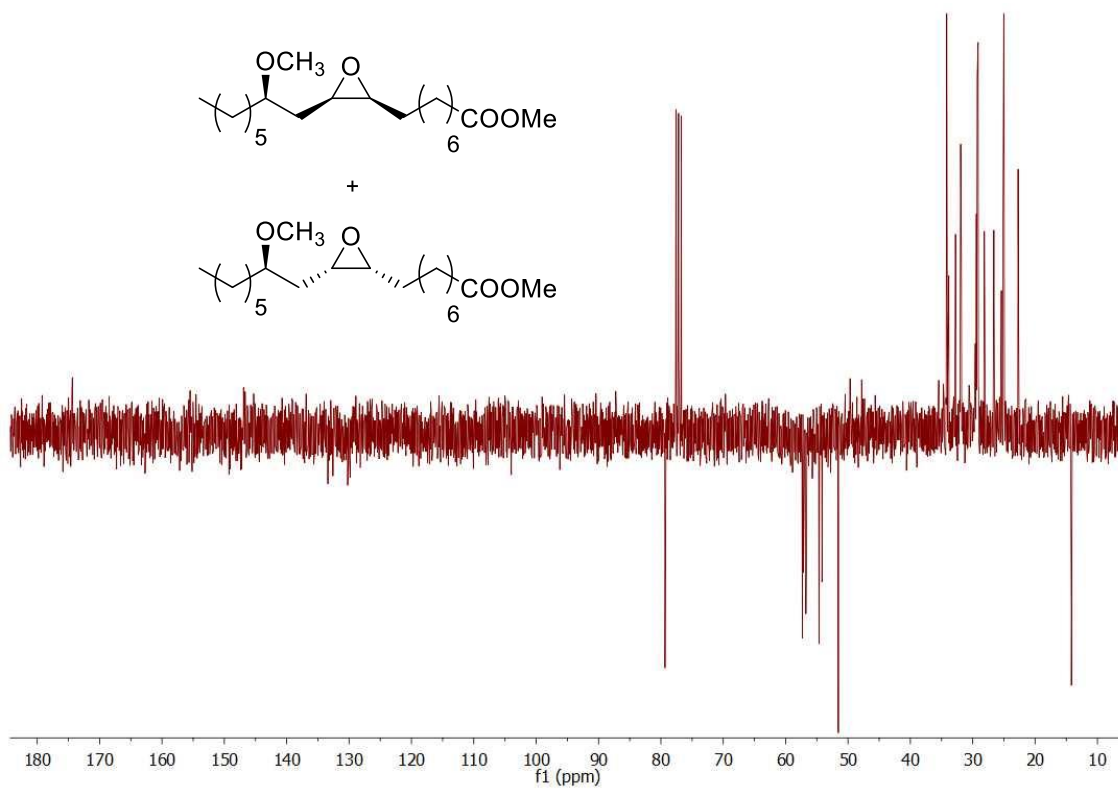
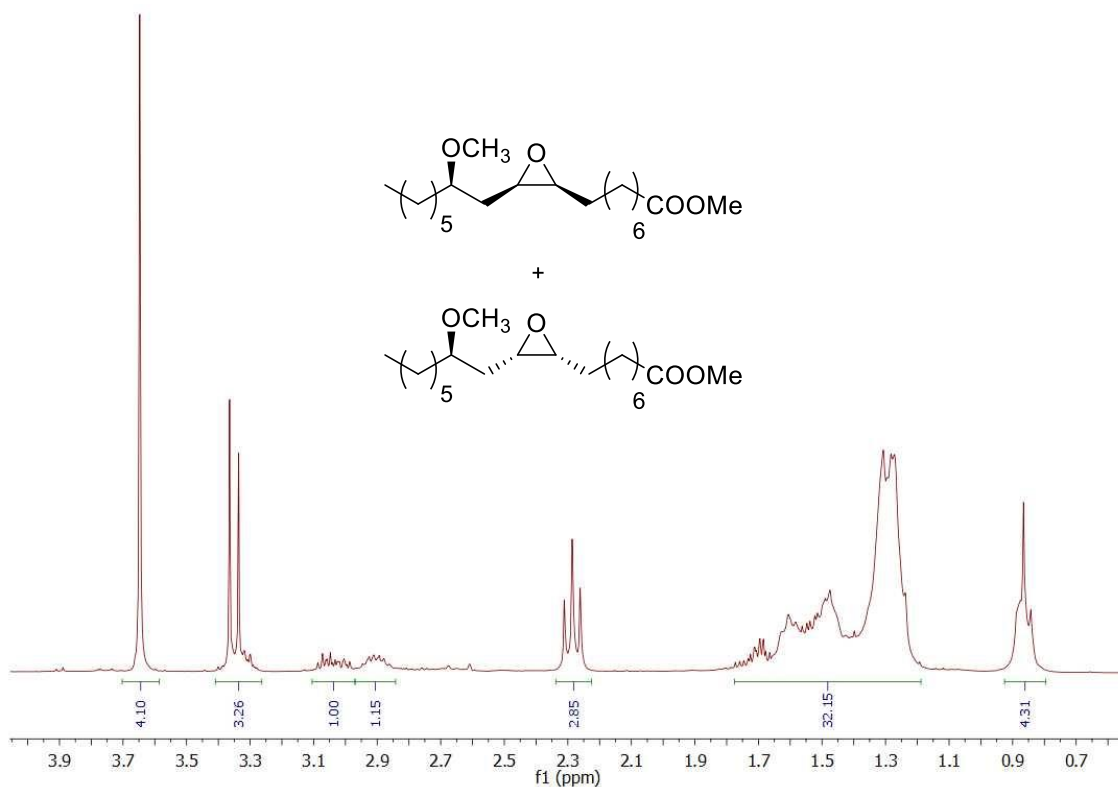
4.10.5.2. Reacción de epoxidación del 12(*R*)-metoxioleato de metilo (75%)

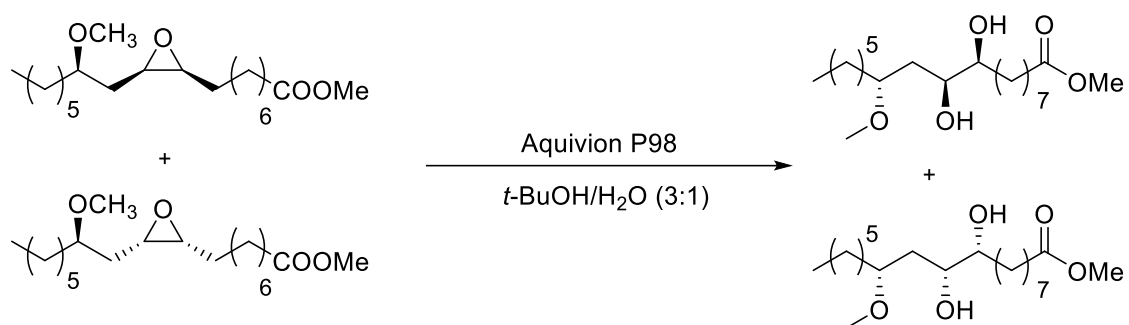
En un matraz de 25 mL, se disuelven 670 mg de mCPBA 75% (2,9 mmol) en 10 mL de CHCl_3 . A continuación, se adicionan lentamente 843 mg de 12(*R*)-metoxioleato de metilo 75% pureza (2,0 mmol). La mezcla se deja agitando durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, se evapora el disolvente y se añade hexano (20 mL). Después, se filtra el ácido *m*-clorobenzoico que ha precipitado. Luego, la disolución se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (4x20 mL). Por último, la disolución orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora en el rotavapor. El análisis del producto por RMN muestra una conversión total del 12(*R*)-metoxioleato de metilo y una selectividad total hacia el *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-metoxiestearato de metilo.

Caracterización del *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-metoxiestearato de metilo por RMN (75% pureza) (mezcla de isómeros)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 3,64 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 3,36 (s, 3H, OCH_3 , mayoritario), 3,36 (s, 3H, OCH_3 , minoritario), 3,39-3,27 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$), 3,08-2,98 (m, 1H, $\text{O}_{\text{epox}}-\text{CH}$), 2,94-2,86 (m, 1H, $\text{O}_{\text{epox}}-\text{CH}$), 2,28 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 1,75-1,21 (m, 24H), 0,86 (t, 3H, $J=7,5$ Hz, CH_3-CH_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 174,2 ($-\text{CH}_2-\text{COO}-$); 79,43; 79,34 ($2 \times -\text{CH}(\text{OCH}_3)-$); 57,3; 57,1; 56,7; 56,6 ($4 \times \text{O}_{\text{epox}}-\text{CH}$); 54,6; 54,1 ($2 \times \text{OCH}_3$); 51,5 ($-\text{COOCH}_3$); 34,2; 34,1; 33,8; 32,7; 31,9; 31,8; 29,57; 29,41; 29,28; 29,21; 29,14; 28,1; 28,0; 26,67; 26,61; 25,4; 25,1; 25,0; 22,7; 14,2 (CH_3-CH_2).



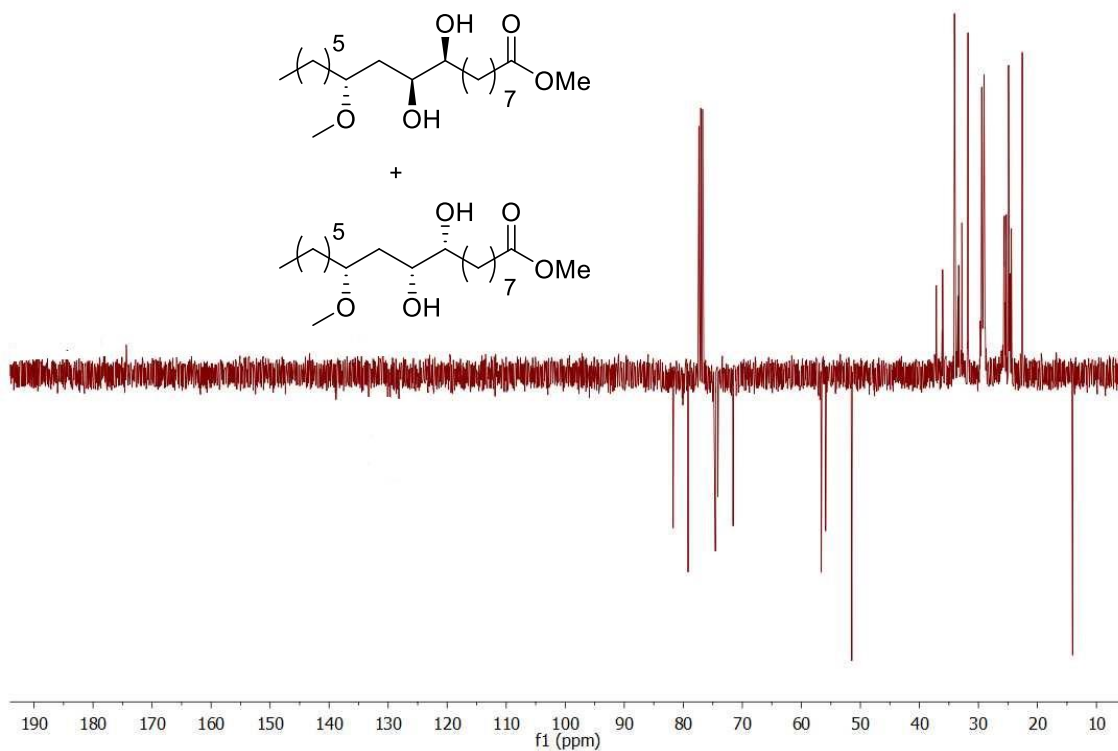
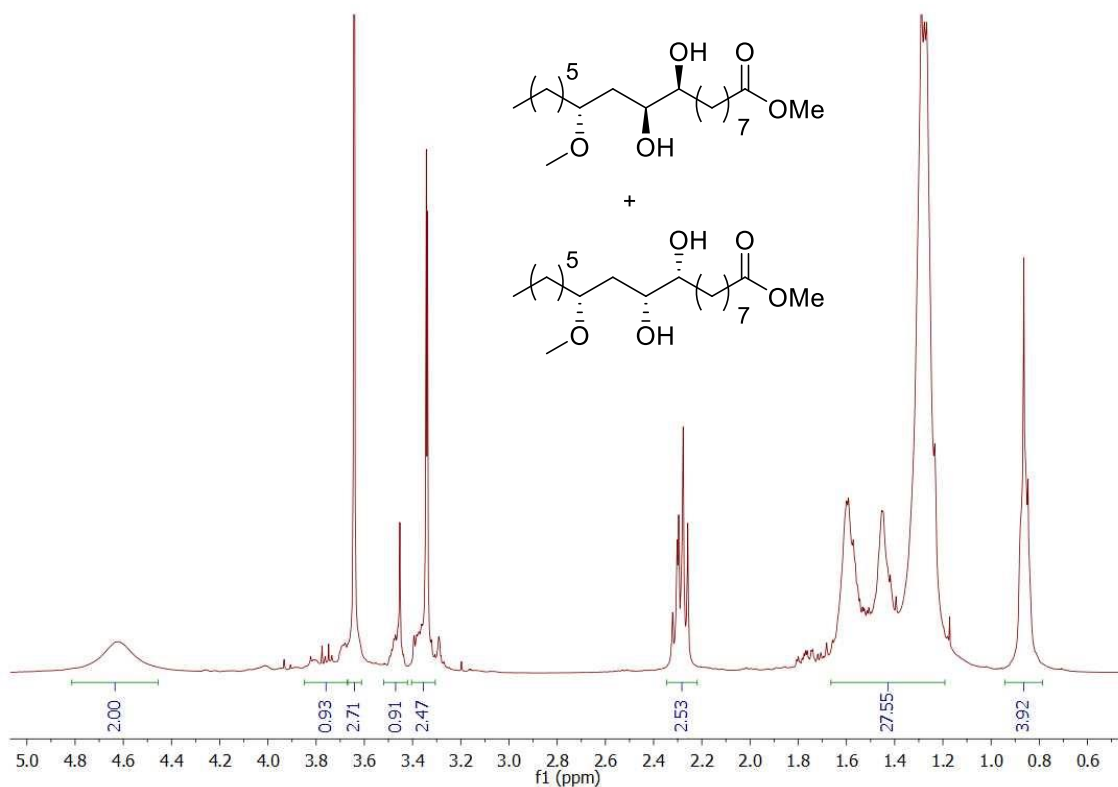
4.10.5.3. Reacción de hidrólisis del *cis*-9,10-12(*R*)-metoxiestearato de metilo (75%)

En matraz de 25 mL, se disuelven 550 mg de *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-metoxiestearato de metilo 75% de pureza (1,3 mmol) en 10 mL de *t*-BuOH/H₂O (3:1) y se añaden 150 mg de Aquivion P98 (0,13 mmol, 10 mol%, secado previamente a 120 °C y a vacío durante 20 h). La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se filtra el catalizador y se evapora el disolvente en el rotavapor. El análisis del producto por RMN muestra una conversión total *cis*-9,10-epoxi-12(*R*)-metoxiestearato de metilo.

Caracterización del *sin*-9,10-dihidroxi-12(*R*)-metoxiestearato de metilo por RMN (75% pureza) (mezcla de isómeros)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 4,77-4,51 (sa, 2H, 2 x OH), 3,81-3,66 (m, 1H, -CH-OH), 3,64 (s, 3H, -COOCH₃), 3,50-3,41 (m, 1H, -CH-OH), 3,45 (s, 3H, OCH₃, minoritario), 3,34 (s, 3H, OCH₃, mayoritario), 3,39-3,29 (m, 1H, -CH(OCH₃-), 2,28 (t, 2H, *J*=7,6 Hz, -CH₂-COO-), 1,65-1,19 (m, 24H), 0,86 (t, 3H, *J*=7,5 Hz, CH₃-CH₂).

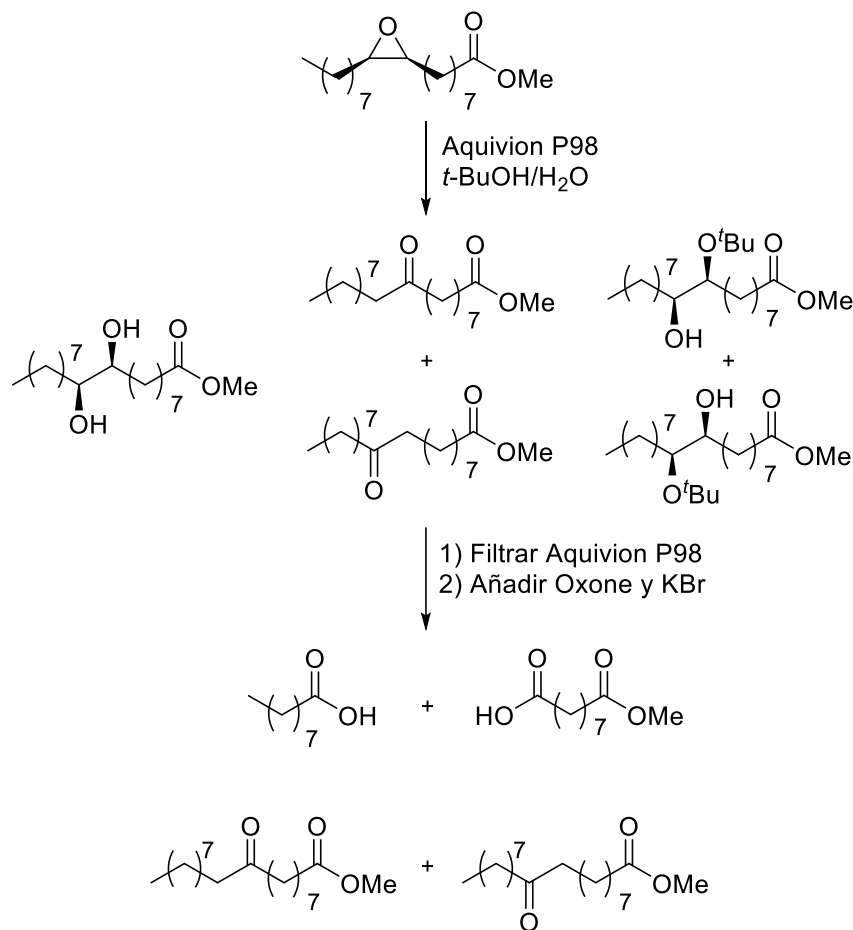
¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 174,5 (-CH₂-C=O-); 81,8; 79,3 (2 x -CH(OCH₃-); 74,74; 74,69; 71,69; 71,64 (4 x -CH-OH); 56,7; 56,0 (2 x OCH₃); 51,5 (-COOCH₃); 37,2; 36,27; 36,18; 34,1; 34,0; 33,61; 33,46; 33,05; 33,02; 32,9; 31,8; 29,8; 29,61; 29,57; 29,53; 29,47; 29,28; 29,17; 29,0; 25,8; 25,7; 25,6; 25,4; 25,0; 24,8; 24,5; 22,7; 14,2 (CH₃-CH₂).



4.11. Combinación hidrólisis-rotura oxidativa

4.11.1. Reacción combinada hidrólisis-rotura oxidativa del *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo

4.11.1.1. Reacción en tándem: Condiciones de reacción



En un matraz de dos bocas de 25 mL, se disuelven 500 mg de *cis*-9,10-epoxiestearato de metilo (1,6 mmol) en 10 mL de *t*-BuOH/H₂O (3:1 v/v) y se añaden 163,3 mg de Aquivion P98 (0,16 mmol, 10 mol%, secado previamente a 120 °C y a vacío durante 20 h). La mezcla de reacción se agita a reflujo (80 °C) durante 16 h. Después, se filtra el catalizador ácido (Aquivion P98) y se añaden 38,4 mg de KBr (0,32 mmol) y 1967 mg de Oxone® (6,4 mmol) a la disolución. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido el tiempo se añaden 25 mL de agua destilada. A continuación, los compuestos orgánicos se extraen con acetato de etilo (3x20 mL). Después, se lava el conjunto de extractos orgánicos con una disolución de

NaCl saturada (20 mL). Finalmente, la fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor.

Por cromatografía de gases se observa una conversión del 97% del *sin*-9,10-hidroxiestearato de metilo, obteniéndose un rendimiento del 95% de la mezcla de ácido nonanoico y monometil éster del ácido azelaico.

REFERENCIAS

- (1) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 1998.
- (2) Dodds, D. R.; Gross, R. A. Chemicals from Biomass. *Science* **2007**, *318*, 1250–1251. <https://doi.org/10.1126/science.1150968>.
- (3) Metzger, J. O. Fats and Oils as Renewable Feedstock for Chemistry. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2009**, *111*, 865–876. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200900130>.
- (4) Besson, M.; Gallezot, P.; Pinel, C. Conversion of Biomass into Chemicals over Metal Catalysts. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1827–1870. <https://doi.org/10.1021/cr4002269>.
- (5) Anneken, D. J.; Both, S.; Christoph, R.; Fieg, G.; Steinberner, U.; Westfechtel, A. Fatty Acids. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.
- (6) Meier, M. A. R.; Metzger, J. O.; Schubert, U. S. Plant Oil Renewable Resources as Green Alternatives in Polymer Science. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1788–1802. <https://doi.org/10.1039/b703294c>.
- (7) OECD-FAO Agricultural Outlook 2016–2025; OECD Publishing: Paris. **2016**. https://doi.org/10.1787/agr_outlook-2016-en.
- (8) Metzger, J. O.; Bornscheuer, U. Lipids as Renewable Resources: Current State of Chemical and Biotechnological Conversion and Diversification. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *71*, 13–22. <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0335-4>.
- (9) Gunstone, F. D.; Hamilton, R. J. Basic Oleochemicals, Oleochemical Products and New Industrial Oils. In *Oleochemical Manufacture and Applications*; 2001.
- (10) [https://www.klkoleo.com/Sites/Default/Files/OS20-The%20Profitability%20of%20the%20World%20Oleochemical%20Industry%20\(PPT\).Pdf](https://www.klkoleo.com/Sites/Default/Files/OS20-The%20Profitability%20of%20the%20World%20Oleochemical%20Industry%20(PPT).Pdf).
- (11) Fraile, J. M.; García, J.; Herrerías, C. I.; Pires, E. Synthetic Transformations for the Valorization of Fatty Acid Derivatives. *Synthesis* **2017**, *49*, 1444–1460. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588699>.
- (12) Gunstone, F. D. Chemical Reactions of Fatty Acids with Special Reference to the Carboxyl Group. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2001**, *103*, 307–314. [https://doi.org/10.1002/1438-9312\(200105\)103:5<307::AID-EJLT307>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1438-9312(200105)103:5<307::AID-EJLT307>3.0.CO;2-D).
- (13) Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411–2502. <https://doi.org/10.1021/cr050989d>.
- (14) Pacheco, B. S.; Nunes, C. F. P.; Rockembach, C.; Bertelli, P.; Mesko, M. F.; Roesch-Ely, M.; Moura, S.; Pereira, C. M. P. Eco-Friendly Synthesis of Esters under Ultrasound with p-Toluenesulfonic Acid as Catalyst. *Green Chem. Lett. Rev.* **2014**, *7*, 265–270. <https://doi.org/10.1080/17518253.2014.941950>.

- (15) Quinzler, D.; Mecking, S. Linear Semicrystalline Polyesters from Fatty Acids by Complete Feedstock Molecule Utilization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4306–4308. <https://doi.org/10.1002/anie.201001510>.
- (16) Fujihara, T.; Cong, C.; Terao, J.; Tsuji, Y. Palladium-Catalyzed Reduction of Carboxylic Acids to Aldehydes with Hydrosilanes in the Presence of Pivalic Anhydride. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3420–3424. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300451>.
- (17) Mallia, V. A.; George, M.; Blair, D. L.; Weiss, R. G. Robust Organogels from Nitrogen-Containing Derivatives of (R)-12-Hydroxystearic Acid as Gelators: Comparisons with Gels from Stearic Acid Derivatives. *Langmuir* **2009**, *25*, 8615–8625. <https://doi.org/10.1021/la8042439>.
- (18) Philippaerts, A.; Goossens, S.; Jacobs, P. A.; Sels, B. F. Catalytic Production of Conjugated Fatty Acids and Oils. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 684–702. <https://doi.org/10.1002/cssc.201100086>.
- (19) Wagner, H.; Luther, R.; Mang, T. Lubricant Base FLuids Based on Renewable Raw Materials Their Catalytic Manufacture and Modification. *Appl. Catal. Gen.* **2001**, *221*, 429–442. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(01\)00891-2](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(01)00891-2).
- (20) Warwel, S.; Brüse, F.; Demes, C.; Kunz, M.; Klaas, M. R. Polymers and Surfactants on the Basis of Renewable Resources. *Chemosphere* **2001**, *43*, 39–48. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(00\)00322-2](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00322-2).
- (21) Behr, A.; Westfechtel, A.; Pérez Gomes, J. Catalytic Processes for the Technical Use of Natural Fats and Oils. *Chem. Eng. Technol.* **2008**, *31*, 700–714. <https://doi.org/10.1002/ceat.200800035>.
- (22) Biermann, U.; Metzger, J. O. Catalytic C,C-Bond Forming Additions to Unsaturated Fatty Compounds. *Top. Catal.* **2004**, *27*, 119–130. <https://doi.org/10.1023/B:TOCA.0000013546.97468.fa>.
- (23) Köckritz, A.; Martin, A. Oxidation of Unsaturated Fatty Acid Derivatives and Vegetable Oils. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2008**, *110*, 812–824. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200800042>.
- (24) Zaccheria, F.; Psaro, R.; Ravasio, N. Selective Hydrogenation of Alternative Oils: A Useful Tool for the Production of Biofuels. *Green Chem.* **2009**, *11*, 462–465. <https://doi.org/10.1039/b817625f>.
- (25) Guidotti, M.; Ravasio, N.; Psaro, R.; Gianotti, E.; Coluccia, S.; Marchese, L. Epoxidation of Unsaturated FAMES Obtained from Vegetable Source over Ti(IV)-Grafted Silica Catalysts: A Comparison between Ordered and Non-Ordered Mesoporous Materials. *J. Mol. Catal. Chem.* **2006**, *250*, 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.01.032>.
- (26) Vanbésien, T.; Monflier, E.; Hapiot, F. Hydroformylation of Vegetable Oils: More than 50 Years of Technical Innovation, Successful Research, and Development: Metal Catalyzed Hydroformylation of Vegetable Oils. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2016**, *118*, 26–35. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201500196>.

- (27) Morandi, B.; Wickens, Z. K.; Grubbs, R. H. Practical and General Palladium-Catalyzed Synthesis of Ketones from Internal Olefins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2944–2948. <https://doi.org/10.1002/anie.201209541>.
- (28) Ackman, R. G.; Retson, M. E.; Vandenheuvel, F. A.; Gallay, L. R. Ozonolysis of Oleic Acid. *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 1956–1963. <https://doi.org/10.1139/v61-262>.
- (29) Spannring, P.; Yazerski, V.; Bruijninx, P. C.; Weckhuysen, B. M.; Gebbink, R. J. M. K. Fe-Catalyzed One-Pot Oxidative Cleavage of Unsaturated Fatty Acids into Aldehydes with Hydrogen Peroxide and Sodium Periodate. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 15012–15018. <https://doi.org/10.1002/chem.201301371>.
- (30) Köckritz, A.; Martin, A. Synthesis of Azelaic Acid from Vegetable Oil-Based Feedstocks. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2011**, *113*, 83–91. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201000117>.
- (31) Fraile, J. M.; García, N.; Herrerías, C. I.; Martín, M.; Mayoral, J. A. Heterogeneous Catalysis for Tandem Mukaiyama–Michael and Hydrogenation Reactions: One-Pot vs Sequential Processes. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 56–64. <https://doi.org/10.1021/cs200518s>.
- (32) Fraile, J. M.; García, N.; Herrerías, C. I.; Mayoral, J. A. Integration of Heterogeneous Catalysts into Complex Synthetic Routes: Sequential vs. One-Pot Reactions in a (Knoevenagel + Mukaiyama–Michael + Hydrogenation + Transesterification) Sequence. *Catal Sci Technol* **2013**, *3*, 436–443. <https://doi.org/10.1039/C2CY20442H>.
- (33) Wasilke, J.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. Concurrent Tandem Catalysis. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020. <https://doi.org/10.1021/cr020018n>.
- (34) Tietze, L. F.; Beifuss, U. Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163. <https://doi.org/10.1002/anie.199301313>.
- (35) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. Tandem [4+2]/[3+2] Cycloadditions of Nitroalkenes. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137–166. <https://doi.org/10.1021/cr940277f>.
- (36) Felpin, F.; Fouquet, E. Heterogeneous Multifunctional Catalysts for Tandem Processes: An Approach toward Sustainability. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 718–724. <https://doi.org/10.1002/cssc.200800110>.
- (37) Lebel, H.; Paquet, V. Multicatalytic Processes Using Diverse Transition Metals for the Synthesis of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152–11153. <https://doi.org/10.1021/ja0472681>.
- (38) Lebel, H.; Ladjel, C.; Bréthous, L. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in One-Pot Multicatalytic Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13321–13326. <https://doi.org/10.1021/ja0733235>.

- (39) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S. Heterogeneous Catalysts for the One-Pot Synthesis of Chemicals and Fine Chemicals. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1072–1133. <https://doi.org/10.1021/cr1002084>.
- (40) Behr, A.; Vorholt, A. J.; Ostrowski, K.; Seidensticker, T. Towards Resource Efficient Chemistry: Tandem Reactions with Renewables. *Green Chem.* **2014**, *16*, 982–1006. <https://doi.org/10.1039/c3gc41960f>.
- (41) Doll, K. M.; Sharma, B.; Erhan, S. Z. Friction Reducing Properties and Stability of Epoxidized Oleochemicals. *CLEAN - Soil Air Water* **2008**, *36*, 700–705. <https://doi.org/10.1002/clen.200800063>.
- (42) Schuster, H.; Rios, L. A.; Weckes, P. P.; Hoelderich, W. F. Heterogeneous Catalysts for the Production of New Lubricants with Unique Properties. *Appl. Catal. Gen.* **2008**, *348*, 266–270. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2008.07.004>.
- (43) Kleinova, A.; Fodran, P.; Brncalova, L.; Cvengros, J. Substituted Esters of Stearic Acid as Potential Lubricants. *Biomass Bioenergy* **2008**, *32*, 366–371. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2007.09.015>.
- (44) Czub, P. Synthesis of High-Molecular-Weight Epoxy Resins from Modified Natural Oils and Bisphenol A or Bisphenol A-Based Epoxy Resins. *Polym. Adv. Technol.* **2009**, *20*, 194–208. <https://doi.org/10.1002/pat.1252>.
- (45) Crivello, J. V.; Narayan, R. Epoxidized Triglycerides as Renewable Monomers in Photoinitiated Cationic Polymerization. *Chem. Mater.* **1992**, *4*, 692–699. <https://doi.org/10.1021/cm00021a036>.
- (46) Grinberg, S.; Kipnis, N.; Linder, C.; Kolot, V.; Heldman, E. Asymmetric Bolaamphiphiles from Vernonia Oil Designed for Drug Delivery. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2010**, *112*, 137–151. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200900107>.
- (47) La Scala, J.; Wool, R. P. Effect of FA Composition on Epoxidation Kinetics of TAG. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2002**, *79*, 373–378. <https://doi.org/10.1007/s11746-002-0491-9>.
- (48) Petrović, Z. S.; A. Zlatanić; Lava, C. C.; Sinadinović-Fiser, S. Epoxidation of Soybean Oil in Toluene with Peroxoacetic and Peroxoformic Acids - Kinetics and Side Reactions. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2002**, *104*, 293–299. [https://doi.org/10.1002/1438-9312\(200205\)104:5<293::AID-EJLT293>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1438-9312(200205)104:5<293::AID-EJLT293>3.0.CO;2-W).
- (49) Overeem, A.; Buisman, G. J. H.; Derksen, J. T. P.; Cuperus, F. P.; Molhoek, L.; Grisnich, W.; Goemans, C. Seed Oils Rich in Linolenic Acid as Renewable Feedstock for Environment-Friendly Crosslinkers in Powder Coatings. *Ind. Crops Prod.* **1999**, *10*, 157–165. [https://doi.org/10.1016/S0926-6690\(99\)00018-7](https://doi.org/10.1016/S0926-6690(99)00018-7).
- (50) Goud, V. V.; Patwardhan, A.; Dinda, S.; Pradhan, N. C. Epoxidation of Karanja (*Pongamia Glabra*) Oil Catalysed by Acidic Ion Exchange Resin. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2007**, *109*, 575–584. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200600298>.

- (51) Musante, R. L.; Grau, R. J.; Baltanás, M. A. Kinetic of Liquid-Phase Reactions Catalyzed by Acidic Resins: The Formation of Peracetic Acid for Vegetable Oil Epoxidation. *Appl. Catal. Gen.* **2000**, *197*, 165–173. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(99\)00547-5](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(99)00547-5).
- (52) Sobczak, J. M.; Ziółkowski, J. J. Molybdenum Complex-Catalysed Epoxidation of Unsaturated Fatty Acids by Organic Hydroperoxides. *Appl. Catal. Gen.* **2003**, *248*, 261–268. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(03\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(03)00165-0).
- (53) Nor Omar, M.; Moynihan, H. A.; Hamilton, R. J. Asymmetric Sharpless Epoxidation of 13S-Hydroxy- 9Z, 11E-Octadecadienoic Acid (13S-HODE). *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2003**, *105*, 43–44. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200390005>.
- (54) Foglia, T. A.; Sonnet, P. E.; Nunez, A.; Dudley, R. L. Selective Oxidations of Methyl Ricinoleate: Diastereoselective Epoxidation with Ti(IV) Catalysts. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1998**, *75*, 601–607. <https://doi.org/10.1007/s11746-998-0072-1>.
- (55) Guidotti, M.; Ravasio, N.; Psaro, R.; Gianotti, E.; Marchese, L.; Coluccia, S. Heterogeneous Catalytic Epoxidation of Fatty Acid Methyl Esters on Titanium-Grafted Silicas. *Green Chem.* **2003**, *5*, 421. <https://doi.org/10.1039/b303171c>.
- (56) Camblor, M. A.; Corma, A.; Esteve, P.; Martínez, A.; Valencia, S. Epoxidation of Unsaturated Fatty Esters over Large-Pore Ti-Containing Molecular Sieves as Catalysts: Important Role of the Hydrophobic–Hydrophilic Properties of the Molecular Sieve. *Chem. Commun.* **1997**, *8*, 795–796. <https://doi.org/10.1039/a700448f>.
- (57) Guidotti, M.; Psaro, R.; Ravasio, N.; Sgobba, M.; Gianotti, E.; Grinberg, S. Titanium–Silica Catalysts for the Production of Fully Epoxidised Fatty Acid Methyl Esters. *Catal. Lett.* **2008**, *122*, 53–56. <https://doi.org/10.1007/s10562-007-9345-9>.
- (58) Sankaranarayanan, S.; Sharma, A.; Srinivasan, K. CoCuAl Layered Double Hydroxides – Efficient Solid Catalysts for the Preparation of Industrially Important Fatty Epoxides. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1187–1197. <https://doi.org/10.1039/C4CY01138D>.
- (59) Khatri, P. K.; Aila, M.; Porwal, J.; Kaul, S.; Jain, S. L. Industrial Resin “INDION 130” Modified with Vanadyl Cations as Highly Efficient Heterogeneous Catalyst for Epoxidation of Fatty Compounds with TBHP as Oxidant. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 5960–5965. <https://doi.org/10.1039/C5NJ00744E>.
- (60) Davletbakova, A. M.; Baibulatova, N. Z.; Dokichev, V. A.; Muslukhov, R. R.; Yunusova, S. G.; Yunusov, M. S. Synthesis of Optically Active Methyl 12-Oxo-9,10-Epoxyoctadecanoate. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1220–1222. <https://doi.org/10.1023/A:1013198614115>.
- (61) Poli, E.; Clacens, J.; Barrault, J.; Pouilloux, Y. Solvent-Free Selective Epoxidation of Fatty Esters over a Tungsten-Based Catalyst. *Catal. Today* **2009**, *140*, 19–22. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2008.07.004>.
- (62) De Torres, M.; Arends, I. W. C. E.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Jiménez-Osés, G. A Highly Efficient, Green and Recoverable Catalytic System for the Epoxidation of

- Fatty Esters and Biodiesel with H₂O₂. *Appl. Catal. Gen.* **2012**, 425–426, 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2012.03.009>.
- (63) Guidotti, M.; Gavrilova, E.; Galarneau, A.; Coq, B.; Psaro, R.; Ravasio, N. Epoxidation of Methyl Oleate with Hydrogen Peroxide. The Use of Ti-Containing Silica Solids as Efficient Heterogeneous Catalysts. *Green Chem.* **2011**, 13, 1806–1811. <https://doi.org/10.1039/c1gc15151g>.
- (64) Sepulveda, J.; Teixeira, S.; Schuchardt, U. Alumina-Catalyzed Epoxidation of Unsaturated Fatty Esters with Hydrogen Peroxide. *Appl. Catal. Gen.* **2007**, 318, 213–217. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2006.11.004>.
- (65) Milchert, E.; Malarczyk, K.; Kłos, M. Technological Aspects of Chemoenzymatic Epoxidation of Fatty Acids, Fatty Acid Esters and Vegetable Oils: A Review. *Molecules* **2015**, 20, 21481–21493. <https://doi.org/10.3390/molecules201219778>.
- (66) Nam, W.; Kim, H. J.; Kim, S. H.; Ho, R. Y. N.; Valentine, J. S. Metal Complex-Catalyzed Epoxidation of Olefins by Dioxygen with Co-Oxidation of Aldehydes. A Mechanistic Study. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1045–1049. <https://doi.org/10.1021/ic950782a>.
- (67) Köckritz, A.; Blumenstein, M.; Martin, A. Epoxidation of Methyl Oleate with Molecular Oxygen in the Presence of Aldehydes. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2008**, 110, 581–586. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200700279>.
- (68) Scotti, N.; Ravasio, N.; Psaro, R.; Evangelisti, C.; Dworakowska, S.; Bogdal, D.; Zaccheria, F. Copper Mediated Epoxidation of High Oleic Natural Oils with a Cumene–O₂ System. *Catal. Commun.* **2015**, 64, 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2015.02.008>.
- (69) Biermann, U.; Friedt, W.; Lang, S.; Lühs, W.; Machmüller, G.; Metzger, J. O.; Rüschen, M.; Schäfer, H. J.; Schneider, M. New Syntheses with Oils and Fats as Renewable Raw Materials for the Chemical Industry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2206–2224. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20000703\)39:13<2206::AID-ANIE2206>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000703)39:13<2206::AID-ANIE2206>3.0.CO;2-P).
- (70) Stoll, G.; Worschech, K. Ketofettsäure-Derivate – Ein einfaches Verfahren zu ihrer Herstellung. *Fett Wiss. Technol. Sci. Technol.* **1992**, 94, 332–337. <https://doi.org/10.1002/lipi.19920940904>.
- (71) Hagemann, J. W.; Rothfus, J. A. Thermal Behavior of Prospective Hydroxy Acid Grease Thickeners. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1991**, 68, 139–143. <https://doi.org/10.1007/BF02657757>.
- (72) Warwel, S.; Pompetzki, W.; Deckwirth, E. A. Übergangsmetallkatalysierte Oxidationen ungesättigter Fettsäuren — Synthesen von Keto- und Dicarbonsäuren. *Fett Wiss. Technol. Sci. Technol.* **1991**, 93, 210–215. <https://doi.org/10.1002/lipi.19910930603>.
- (73) Michel, B. W.; Steffens, L. D.; Sigman, M. S. Chapter 2. The Wacker Oxidation. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons: Utah, 2014; Vol. 84, pp 75–272.

- (74) Phillips, F. C. Untersuchungen über die chemischen Eigenschaften von Gasen. I. Mitteilung. Erscheinungen bei der Oxydation von Wasserstoff und Kohlenwasserstoffen. *Z. Für Anorg. Chem.* **1894**, *6*, 213–228. <https://doi.org/10.1002/zaac.18940060130>.
- (75) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H. Katalytische Umsetzungen von Olefinen an Platinmetall-Verbindungen Das Consortium-Verfahren zur Herstellung von Acetaldehyd. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182. <https://doi.org/10.1002/ange.19590710503>.
- (76) Tsuji, J.; Nagashima, H.; Nemoto, H. A General Synthetic Method for the Preparation of Methyl Ketones Form Terminal Olefins: 2-Decanone. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 9. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.062.0009>.
- (77) Winkler, M.; Meier, M. A. R. Highly Efficient Oxyfunctionalization of Unsaturated Fatty Acid Esters: An Attractive Route for the Synthesis of Polyamides from Renewable Resources. *Green Chem* **2014**, *16*, 1784–1788. <https://doi.org/10.1039/C3GC41921E>.
- (78) Hermans, I.; Janssen, K.; Moens, B.; Philippaerts, A.; Van Berlo, B.; Peeters, J.; Jacobs, P. A.; Sels, B. F. Solvent- and Metal-Free Ketonization of Fatty Acid Methyl Esters and Triacylglycerols with Nitrous Oxide. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1604–1608. <https://doi.org/10.1002/adsc.200600645>.
- (79) Meinwald, J.; Labana, S. S.; Chadha, M. S. Peracid Reactions. III. The Oxidation of Bicyclo [2.2.1]Heptadiene. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 582–585. <https://doi.org/10.1021/ja00888a022>.
- (80) Kita, Y.; Kitagaki, S.; Yoshida, Y.; Mihara, S.; Fang, D.; Kondo, M.; Okamoto, S.; Imai, R.; Akai, S.; Fujioka, H. Acid-Promoted Rearrangement of Cyclic α,β -Epoxy Acylates: Stereoselective Synthesis of Spirocyclanes and Quaternary Carbon Centers. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4991–4997. <https://doi.org/10.1021/jo970035q>.
- (81) Li, W. Z.; Yang, Y. R. Unusual Cyclopropanation of 9-Bromocamphor Derivatives: A Novel Formal C(1)–C(7) Bond Cleavage of Camphor. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3107–3110. <https://doi.org/10.1021/ol051141e>.
- (82) Karamé, I.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. Iridium-Catalyzed Alternative of the Meinwald Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7687–7689. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01593-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01593-4).
- (83) Maruoka, K.; Murase, N.; Bureau, R.; Ooi, T.; Yamamoto, H. Lewis Acid-Promoted Selective Rearrangement of Trisubstituted Epoxides to Aldehydes or Ketones. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3663–3672. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90389-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90389-8).
- (84) Fraile, J. M.; García, N.; Mayoral, J. A.; Santomauro, F.; Guidotti, M. Multifunctional Catalysis Promoted by Solvent Effects: Ti-MCM41 for a One-Pot, Four-Step, Epoxidation–Rearrangement–Oxidation–Decarboxylation Reaction Sequence on Stilbenes and Styrenes. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3552–3561. <https://doi.org/10.1021/cs501671a>.

- (85) Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. Theoretical Study on the BF₃-Catalyzed Meinwald Rearrangement Reaction. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5993–5999. <https://doi.org/10.1021/jo5003888>.
- (86) Doll, K. M.; Bantchev, G. B.; Murray, R. E. Bismuth(III) Trifluoromethanesulfonate Catalyzed Ring-Opening Reaction of Mono Epoxy Oleochemicals To Form Keto and Diketo Derivatives. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2013**, *1*, 39–45. <https://doi.org/10.1021/sc300092r>.
- (87) Shaikh, R. R.; Khan, R. A.; Alsalmeh, A. Highly Product-Selective and Scalable Rare-Earth Metal-Catalyzed Meinwald Rearrangement of Epoxy Oleochemicals under Solvent-Free Conditions. *J. Ind. Eng. Chem.* **2018**, *64*, 446–452. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.03.041>.
- (88) Rios, L. A.; Llano, B. A.; Hoelderich, W. F. Fatty Ketones from the Rearrangement of Epoxidized Vegetable Oils. *Appl. Catal. Gen.* **2012**, *445–446*, 346–350. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2012.09.007>.
- (89) Baeyer, A.; Villiger, V. Einwirkung des Caro'schen Reagens auf Ketone. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625–3633. <https://doi.org/10.1002/cber.189903203151>.
- (90) Renz, M.; Meunier, B. 100 Years of Baeyer-Villiger Oxidations. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737–750. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199904\)1999:4<737::AID-EJOC737>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199904)1999:4<737::AID-EJOC737>3.0.CO;2-B).
- (91) Krow, G. R. The Baeyer-Villiger Oxidation of Ketones and Aldehydes. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, 1993; Vol. 43, pp 251–353.
- (92) Tobe, T.; Ogawa, S. Regioselective Baeyer-Villiger Reaction of Polyhydroxycyclohexanone Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7249–7252. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(94\)85373-8](https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)85373-8).
- (93) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. The Baeyer–Villiger Reaction: New Developments toward Greener Procedures. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4105–4124. <https://doi.org/10.1021/cr030011l>.
- (94) Yan, F.; Li, C.; Liang, X.; Guo, S.; Fu, Y.; Chen, L. Baeyer-Villiger Reaction in Different Catalysis. *Recent Pat. Chem. Eng.* **2013**, *6*, 43–56. <https://doi.org/10.2174/2211334711306010004>.
- (95) Jiménez-Sanchidrián, C.; Ruiz, J. R. The Baeyer–Villiger Reaction on Heterogeneous Catalysts. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2011–2026. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.11.024>.
- (96) Michelin, R. A.; Sgarbossa, P.; Scarso, A.; Strukul, G. The Baeyer–Villiger Oxidation of Ketones: A Paradigm for the Role of Soft Lewis Acidity in Homogeneous Catalysis. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 646–660. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.014>.
- (97) Corma, A.; Navarro, M. T.; Renz, M. Lewis Acidic Sn(IV) Centers—Grafted onto MCM-41—as Catalytic Sites for the Baeyer–Villiger Oxidation with Hydrogen Peroxide. *J. Catal.* **2003**, *219*, 242–246. [https://doi.org/10.1016/S0021-9517\(03\)00190-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9517(03)00190-8).

- (98) Murahashi, S.; Oda, Y.; Naota, T. Fe₂O₃ Catalyzed Baeyer-Villiger Oxidation of Ketones with Molecular Oxygen in the Presence of Aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7557–7560. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60823-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60823-7).
- (99) Llamas, R.; Jiménez-Sanchidrián, C.; Ruiz, J. R. Environmentally Friendly Baeyer-Villiger Oxidation with H₂O₂/Nitrile over Mg(OH)₂ and MgO. *Appl. Catal. B Environ.* **2007**, *72*, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2006.10.003>.
- (100) Fischer, J.; Hoelderich, W. F. Baeyer–Villiger-Oxidation of Cyclopentanone with Aqueous Hydrogen Peroxide by Acid Heterogeneous Catalysis. *Appl. Catal. Gen.* **1999**, *180*, 435–443. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(98\)00378-0](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(98)00378-0).
- (101) Kotlewska, A. J.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. Epoxidation and Baeyer–Villiger Oxidation Using Hydrogen Peroxide and a Lipase Dissolved in Ionic Liquids. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2154. <https://doi.org/10.1039/c1gc15255f>.
- (102) Song, J. W.; Jeon, E. Y.; Song, D. H.; Jang, H. Y.; Bornscheuer, U. T.; Oh, D. K.; Park, J. B. Multistep Enzymatic Synthesis of Long-Chain α,ω -Dicarboxylic and ω -Hydroxycarboxylic Acids from Renewable Fatty Acids and Plant Oils. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2534–2537. <https://doi.org/10.1002/anie.201209187>.
- (103) von Czapiewski, M.; Rhein, M.; Meier, M. A. R. Fatty Acid Derived Renewable Platform Chemicals via Selective Oxidation Processes. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 15170–15179. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b03644>.
- (104) Lanigan, R. M.; Sheppard, T. D. Recent Developments in Amide Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 7453–7465. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300573>.
- (105) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>.
- (106) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Chapter 3: Functional Group Interconversion by Substitution, Including Protection and Deprotection. In *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*; Springer: New York, 2007; pp 215–288.
- (107) Weissermel, K.; Arpe, H.-J. *Industrial Organic Chemistry*, 3rd completely rev. ed.; VCH: Weinheim; New York, 1997.
- (108) Li, J. T.; Li, X. L.; Li, T. S. Synthesis of Oximes under Ultrasound Irradiation. *Ultrason. Sonochem.* **2006**, *13*, 200–202. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2005.11.011>.
- (109) Beckmann, E. Zur Kenntniss der Oximidverbindungen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1909**, *365*, 201–214. <https://doi.org/10.1002/jlac.19093650205>.
- (110) Ogata, Y.; Okano, M.; Matsumoto, K. Kinetics of the Beckmann Rearrangement of Cyclohexanone Oxime. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4643–4646. <https://doi.org/10.1021/ja01622a061>.

- (111) Gregory, B. J.; Moodie, R. B.; Schofield, K. Kinetics and Mechanism of the Beckmann Rearrangement of Acetophenone Oximes in Sulphuric Acid. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1970**, 338–346. <https://doi.org/10.1039/j29700000338>.
- (112) Beckmann, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 365, 200.
- (113) Le Bars, J.; Dakka, J.; Sheldon, R. A. Ammoximation of Cyclohexanone and Hydroxyaromatic Ketones over Titanium Molecular Sieves. *Appl. Catal. Gen.* **1996**, 136, 69–80. [https://doi.org/10.1016/0926-860X\(95\)00264-2](https://doi.org/10.1016/0926-860X(95)00264-2).
- (114) Hajipour, A. R.; Mallakpour, S. E.; Imanzadeh, G. A Rapid and Convenient Synthesis of Oximes in Dry Media under Microwave Irradiation. *J. Chem. Res.* **1999**, 228–229.
- (115) Sharghi, H.; Sarvari, M. H. A Mild and Versatile Method for the Preparation of Oximes by Use of Calcium Oxide. *J. Chem. Res.* **2000**, 2000, 24–25. <https://doi.org/10.3184/030823400103165545>.
- (116) Guo, J.; Jin, T.; Zhang, S.; Li, T. TiO₂/SO₄²⁻: An Efficient and Convenient Catalyst for Preparation of Aromatic Oximes. *Green Chem.* **2001**, No. 4, 193–195. <https://doi.org/10.1039/b102067f>.
- (117) Xia, J.; Wang, G. Efficient Preparation of Aldoximes from Arylaldehydes, Ethylenediamine and Oxone® in Water. *Molecules* **2007**, 12, 231–236. <https://doi.org/10.3390/12020231>.
- (118) Setamdideh, D.; Khezri, B.; Esmailzadeh, S. Synthesis of Oximes with NH₂OH·HCl/Dowex(R)50Wx4 System. *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, 59, 1119–1124. <https://doi.org/10.1002/jccs.201200011>.
- (119) Beckmann, E. Zur Kenntniss der Isonitrosoverbindungen. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 988–993. <https://doi.org/10.1002/cber.188601901222>.
- (120) Ritz, J.; Fuchs, H.; Kieczka, H.; Moran, W. C. Caprolactam. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; Weinheim, Germany, 2011. https://doi.org/10.1002/14356007.a05_031.pub2.
- (121) Chandrasekhar, S. The Beckmann and Related Reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, 2014; pp 770–800. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00730-8>.
- (122) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. Beckmann Rearrangement of Oximes under Very Mild Conditions. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6272–6274. <https://doi.org/10.1021/jo025960d>.
- (123) Hashimoto, M.; Obora, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. Beckmann Rearrangement of Ketoximes to Lactams by Triphosphazene Catalyst. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2894–2897. <https://doi.org/10.1021/jo702277g>.

- (124) Xiao, L.; Xia, C.; Chen, J. P-Toluenesulfonic Acid Mediated Zinc Chloride: Highly Effective Catalyst for the Beckmann Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7218–7221. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.07.171>.
- (125) Pi, H.; Dong, J.; An, N.; Du, W.; Deng, W. Unexpected Results from the Re-Investigation of the Beckmann Rearrangement of Ketoximes into Amides by Using TsCl. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7790–7793. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.07.036>.
- (126) Ramalingan, C.; Park, Y. Mercury-Catalyzed Rearrangement of Ketoximes into Amides and Lactams in Acetonitrile. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4536–4538. <https://doi.org/10.1021/jo070297k>.
- (127) Liu, L.; Liu, H.; Pi, H.; Yang, S.; Yao, M.; Du, W.; Deng, W. Facile AlCl₃ Promoted Catalytic Beckmann Rearrangement of Ketoximes. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 553–560. <https://doi.org/10.1080/00397911003629416>.
- (128) Yan, P.; Batamack, P.; Surya Prakash, G. K.; Olah, G. A. Gallium (III) Triflate Catalyzed Beckmann Rearrangement. *Catal. Lett.* **2005**, *103*, 165–168. <https://doi.org/10.1007/s10562-005-7149-3>.
- (129) Barman, D. C.; Gohain, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. Indium Trifluoromethanesulfonate (In(OTf)₃)- A New Catalyst for Beckmann Rearrangement of Ketoximes and Facile Dehydration of Aldoximes. *Indian J Chem* **2002**, *41*, 154–156.
- (130) Li, Z.; Ding, R.; Lu, Z.; Xiao, S.; Ma, X. Silica Sulfate as a Recyclable and Efficient Catalyst for Beckmann Rearrangement under Microwave Irradiation. *J. Mol. Catal. Chem.* **2006**, *250*, 100–103. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.01.056>.
- (131) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Jamalian, A.; Tamami, M. Silphos [PCl₃-n(SiO₂)_n], a Heterogeneous Phosphine Reagent Mediated the Conversion of Oximes to Nitriles and Amides or Carbonyl Compounds. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 267–270. <https://doi.org/10.2174/157017806776114504>.
- (132) Moghaddam, F.; Rastegar Rad, A.; Zali-Boinee, H. Solid Supported Microwave-Assisted Beckmann Rearrangement of Ketoximes in Dry Media. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2071–2075. <https://doi.org/10.1081/SCC-120037921>.
- (133) Ghiaci, M.; Imanzadeh, G. H. A Facile Beckmann Rearrangement of Oximes with AlCl₃ in the Solid State. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2275–2280. <https://doi.org/10.1080/00397919808007044>.
- (134) Khodaei, M. M.; Meybodi, F. A.; Rezai, N.; Salehi, P. Solvent Free Beckmann Rearrangement of Ketoximes by Anhydrous Ferric Chloride. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2047–2050. <https://doi.org/10.1081/SCC-100104423>.
- (135) Chandrasekhar, S.; Gopalaiah, K. Beckmann Rearrangement of Ketoximes on Solid Metaboric Acid: A Simple and Effective Procedure. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2455–2457. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00282-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00282-4).
- (136) Chandrasekhar, S.; Gopalaiah, K. Ketones to Amides via a Formal Beckmann Rearrangement in 'One Pot': A Solvent-Free Reaction Promoted by Anhydrous

- Oxalic Acid. Possible Analogy with the Schmidt Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7437–7439. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.08.038>.
- (137) Narahari, S. R.; Reguri, B. R.; Mukkanti, K. Beckmann Rearrangement of Oximes Using Pivaloyl Chloride/DMF Complex. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4888–4891. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.07.045>.
- (138) Ramalingan, C.; Park, Y. An Efficient and Versatile One-Pot Beckmann Rearrangement of Ketoximes Using Mesitylenesulfonyl Chloride. *Synthesis* **2008**, *2008*, 1351–1358. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1042948>.
- (139) Chandrasekhar, S.; Gopalaiah, K. Beckmann Rearrangement in the Solid State: Reaction of Oxime Hydrochlorides. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8123–8125. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01737-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01737-3).
- (140) Zicmanis, A.; Katkevica, S.; Mekss, P. Lewis Acid-Catalyzed Beckmann Rearrangement of Ketoximes in Ionic Liquids. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 614–619. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2008.11.008>.
- (141) Chungu, X.; Xiao, L.; Wu, H.; Li, Z.; Chen, J.; Xia, C. Novel Acidic Ionic Liquids Mediated Zinc Chloride: Highly Effective Catalysts for the Beckmann Rearrangement. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 424–427. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2008.09.007>.
- (142) Gopalakrishnan, M.; Sureshkumar, P.; Kanagarajan, V.; Thanusu, J. Organic Synthesis in Solid Media. Alumina Supported Sodium Hydrogen Sulfate as an Effective and Reusable Catalyst for One-Pot Synthesis of Amides from Ketones in Dry Media Under Microwave Irradiation. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 444–446. <https://doi.org/10.2174/1570178054405904>.
- (143) Aricò, F.; Quartarone, G.; Rancan, E.; Ronchin, L.; Tundo, P.; Vavasori, A. One-Pot Oximation–Beckmann Rearrangement of Ketones and Aldehydes to Amides of Industrial Interest: Acetanilide, Caprolactam and Acetaminophen. *Catal. Commun.* **2014**, *49*, 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2014.02.007>.
- (144) Kuksenok, V. Y.; Shtrykova, V. V.; Filimonov, V. D.; Sidel'nikova, S. P. Efficient One-Stage Procedure of Beckmann Ketones Rearrangement in the Presence of Hydroxylamine. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 196–199. <https://doi.org/10.1134/S1070428016020056>.
- (145) Rockett, J. The Position Isomerism of the Oleic Acid Formoxylation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3191–3193. <https://doi.org/10.1021/ja01594a058>.
- (146) Fore, S.; Bickford, W. Catalytic Hydrogenation of Cis-6,7-Epoxyoctadecanoic Acid. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2104–2105. <https://doi.org/10.1021/jo01065a606>.
- (147) Howton, D. R.; Kaiser, R. W. Silicic Acid Chromatographic Study of the Catalytic Hydrogenation Products of 9,10-Epoxyoctadecanoic Acids. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2420–2425. <https://doi.org/10.1021/jo01031a077>.
- (148) Guidotti, M.; Pirovano, C.; Ravasio, N.; Lázaro, B.; Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Coq, B.; Galarneau, A. The Use of H₂O₂ over Titanium-Grafted Mesoporous

- Silica Catalysts: A Step Further towards Sustainable Epoxidation. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1421–1427. <https://doi.org/10.1039/b903302e>.
- (149) Welch, A.; Shiju, N. R.; Watts, I. D.; Sankar, G.; Nikitenko, S.; Bras, W. Epoxidation of Cyclohexene over Crystalline and Amorphous Titanosilicate Catalysts. *Catal. Lett.* **2005**, *105*, 179–182. <https://doi.org/10.1007/s10562-005-8688-3>.
- (150) Palumbo, C.; Tiozzo, C.; Ravasio, N.; Psaro, R.; Carniato, F.; Bisio, C.; Guidotti, M. An Efficient Epoxidation of Terminal Aliphatic Alkenes over Heterogeneous Catalysts: When Solvent Matters. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3832–3839. <https://doi.org/10.1039/C5CY01639H>.
- (151) Köfeler, H. C. Nomenclature of Fatty Acids. In *Encyclopedia of Lipidomics*; Wenk, M. R., Ed.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2016; pp 1–3. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7864-1_15-1.
- (152) Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Vispe, E. Comparison of Hydrophilic and Hydrophobic Silicas as Supports for Titanium Catalysts. *Appl. Catal. Gen.* **2004**, *276*, 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2004.07.048>.
- (153) Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Vispe, E. Catalytic Sites in Silica-Supported Titanium Catalysts: Silsesquioxane Complexes as Models. *J. Catal.* **2005**, *233*, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2005.04.018>.
- (154) Cativiela, C.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. A New Titanium-Silica Catalyst for the Epoxidation of Alkenes. *J. Mol. Catal. Chem.* **1996**, *112*, 259–267. [https://doi.org/10.1016/1381-1169\(96\)00131-8](https://doi.org/10.1016/1381-1169(96)00131-8).
- (155) Fraile, J. M.; García-Bordejé, E.; Pires, E.; Roldán, L. Catalytic Performance and Deactivation of Sulfonated Hydrothermal Carbon in the Esterification of Fatty Acids: Comparison with Sulfonic Solids of Different Nature. *J. Catal.* **2015**, *324*, 107–118. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2014.12.032>.
- (156) de la Calle, C.; Fraile, J. M.; García-Bordejé, E.; Pires, E.; Roldán, L. Biobased Catalyst in Biorefinery Processes: Sulphonated Hydrothermal Carbon for Glycerol Esterification. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2897–2903. <https://doi.org/10.1039/C5CY00059A>.
- (157) Fraile, J. M.; Saavedra, C. J. Synthesis of Isosorbide Esters from Sorbitol with Heterogeneous Catalysts. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1013–1018. <https://doi.org/10.1002/slct.201601866>.
- (158) Büttner, H.; Steinbauer, J.; Wulf, C.; Dindaroglu, M.; Schmalz, H.; Werner, T. Organocatalyzed Synthesis of Oleochemical Carbonates from CO₂ and Renewables. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 1076–1079. <https://doi.org/10.1002/cssc.201601163>.
- (159) Lie Ken Jie, M. S. F.; Lam, C. H. Synthesis of Furanoid Esters from Naturally Occurring Unsaturated Fatty Esters. *Chem. Phys. Lipids* **1977**, *20*, 1–12. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(77\)90050-0](https://doi.org/10.1016/0009-3084(77)90050-0).

- (160) Bantchev, G. B.; Doll, K. M.; Biresaw, G.; Vermillion, K. E. Formation of Furan Fatty Alkyl Esters from Their Bis-Epoxy Fatty Esters. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2014**, *91*, 2117–2123. <https://doi.org/10.1007/s11746-014-2560-9>.
- (161) McKay, A. F.; Levitin, N.; Jones, R. N. The Peracid Oxidation of Linoleic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2383–2386. <https://doi.org/10.1021/ja01638a026>.
- (162) Litchfield, C.; Lord, J. E.; Isbell, A. F.; Reiser, R. Cis-Trans Isomerization of Oleic, Linoleic and Linolenic Acids. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1963**, *40*, 553–557.
- (163) Fröscher, A.; Langenbach, K.; von Harbou, E.; Thiel, W. R.; Hasse, H. NMR Spectroscopic Study of Chemical Reactions in Mixtures Containing Oleic Acid, Formic Acid, and Formoxystearic Acid. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58*, 5622–5630. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.8b05715>.
- (164) Lei, Z.; Ma, G.; Jia, C. Montmorillonite (MMT) Supported Tin (II) Chloride: An Efficient and Recyclable Heterogeneous Catalyst for Clean and Selective Baeyer–Villiger Oxidation with Hydrogen Peroxide. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 305–309. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2006.05.045>.
- (165) Lei, Z.; Zhang, Q.; Wang, R.; Ma, G.; Jia, C. Clean and Selective Baeyer–Villiger Oxidation of Ketones with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Sn-Palygorskite. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5767–5773. <https://doi.org/10.1016/j.jorgchem.2006.09.038>.
- (166) Lei, Z.; Zhang, Q.; Luo, J.; He, X. Baeyer–Villiger Oxidation of Ketones with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Sn-Palygorskite. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3505–3508. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.03.070>.
- (167) Krow, G. R.; Johnson, C. A.; Guare, J. P.; Kubrak, D.; Henz, K. J.; Shaw, D. A.; Szczepanski, S.; Carey, J. T. Regioselective Functionalization. .Beta. Substituent Effects on the Regioselectivity of Baeyer–Villiger Oxidations of 3-Substituted 2-Azabicyclo[2.2.2]Octan-5-Ones (Isoquinuclidin-5-Ones). *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5239–5243. <https://doi.org/10.1021/jo00148a002>.
- (168) Parker, V. D.; Baker, A. W. The Mechanism of Ester Acydolysis. *Chem. Commun.* **1968**, 691. <https://doi.org/10.1039/C19680000691>.
- (169) Kalkhambkar, R.; Savanur, H. Highly Efficient Synthesis of Amides from Ketoximes Using Trifluoromethanesulphonic Anhydride. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 60106–60113. <https://doi.org/10.1039/C5RA07789C>.
- (170) Das, B.; Ravindranath, N.; Venkataiah, B.; Madhusudhan, P. A Convenient and Efficient One-Pot Conversion of Ketones into Amides under Microwave Irradiation Using Silica Gel Supported NaHSO₄ Catalyst. *J. Chem. Res.* **2000**, *2000*, 482–483. <https://doi.org/10.3184/030823400103165806>.
- (171) Hoang, T. T.; Dudley, G. B.; Williams, L. J. Fragmentation Reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, 2014; pp 842–860. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00630-3>.
- (172) Wang, Z. Beckmann Rearrangement and Beckmann Fragmentation. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, 2010; pp 288–295.

- (173) Guo, A.; Demydov, D.; Zhang, W.; Petrovic, Z. S. Polyols and Polyurethanes from Hydroformylation of Soybean Oil. *J. Polym. Environ.* **2002**, *10*, 49–52.
- (174) Yemul, O. S.; Petrović, Z. S. Thermoplastic Polyurethane Elastomers from Modified Oleic Acid. *Polym. Int.* **2014**, *63*, 1771–1776.
<https://doi.org/10.1002/pi.4771>.
- (175) Florio, S.; Perna, F. M.; Salomone, A.; Vitale, P. 8.29 Reduction of Epoxides. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, 2014; pp 1086–1122.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00831-4>.
- (176) Flaherty, T. M.; Gervay, J. Hydride Addition to 1,2-Anhydrosugars: A Highly Stereoselective Route to Anhydroalditols. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 961–964.
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)02339-9](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)02339-9).
- (177) Chochrek, P.; Kurek-Tyrlik, A.; Michalak, K.; Wicha, J. A New Approach to a Vitamin D Ring C/D Building Block from the Hajos Dione, Involving Epoxide Opening at the More Substituted Carbon Atom. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6017–6020. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.06.115>.
- (178) Leeuwen, P. W. N. M. van. Chapter 4: Hydrogenation. In *Homogeneous catalysis: understanding the art*; Kluwer Acad. Publ: Dordrecht, 2004; pp 75–100.
- (179) Augustine, R. L. Section 3.20: Hydrogenolysis. In *Heterogeneous catalysis for the synthetic chemist*; M. Dekker: New York, 1996; pp 511–569.
- (180) Mihailovic, M. The Reductive Conversion of Some Cyclic and Acyclic Vic-Epoxides to Alcohols by Means of Lithium Aluminium Hydride/ Aluminium Trichloride. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2030–2032.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19850680727>.
- (181) Cha, J. S.; Brown, H. C. Reaction of Aluminum Hydride-Triethylamine Complex with Selected Organic Compounds Containing Representative Functional Groups. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3974–3979.
<https://doi.org/10.1021/jo00067a033>.
- (182) Cha, J. S.; Brown, H. C. Reaction of Sodium Aluminum Hydride with Selected Organic Compounds Containing Representative Functional Groups. Comparison of the Reducing Characteristics of Lithium and Sodium Aluminum Hydrides. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4727–4731.
<https://doi.org/10.1021/jo00069a042>.
- (183) Soai, K.; Ookawa, A.; Hayashi, H. Novel Functional Group Selectivity in Reductions with Lithium Borohydride in Mixed Solvents Containing Methanol. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *12*, 668–669.
<https://doi.org/10.1039/c39830000668>.
- (184) Cha, J. S.; Park, J. H. Reaction of Epoxides with Boron Triisopropoxide. The Meerwein-Ponndorf-Verley Type Reduction of Boron Alkoxides. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1377–1378.
<https://doi.org/10.5012/bkcs.2002.23.10.1377>.

- (185) Laxmi, Y. R. S.; Iyengar, D. S. Regioselective Cleavage of Epoxides: Conversion of Racemic Epoxides to Optically Active Alcohols. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1731–1736. <https://doi.org/10.1080/00397919708004084>.
- (186) Ranu, B. C.; Das, A. R. Silica Gel-Supported Zinc Borohydride. Part 3. Regioselective Reductive Cleavage of Methylenecycloalkane Oxides to the Less-Substituted Alcohols. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1992**, *15*, 1881–1882. <https://doi.org/10.1039/p19920001881>.
- (187) Yakabe, S. One-Pot System for Reduction of Epoxides Using NaBH₄, PdCl₂ Catalyst, and Moist Alumina. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1339–1344. <https://doi.org/10.1080/00397910903079607>.
- (188) Fort, Y. Lithium Hydride Containing Complex Reducing Agent: A New and Simple Activation of Commercial Lithium Hydride. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6051–6054. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01240-l](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01240-l).
- (189) Raston, C. L.; Siu, A. F. H.; Tranter, C. J.; Young, D. J. Functional Group Reductions with Lewis Base Adducts of Gallane. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5915–5918. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78218-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78218-9).
- (190) Abernethy, C. D.; Cole, M. L.; Davies, A. J.; Jones, C. Selective Reductions with Stable Indium Trihydride Reagents. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7567–7570. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01299-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01299-5).
- (191) Sajiki, H.; Hattori, K.; Hirota, K. Pd/C(En)-Catalyzed Regioselective Hydrogenolysis of Terminal Epoxides to Secondary Alcohols. *Chem. Commun.* **1999**, *11*, 1041–1042. <https://doi.org/10.1039/a902213i>.
- (192) Nishimura, S. *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*; Wiley: New York, 2001.
- (193) Di Blasio, N.; Lopardo, M. T.; Lupattelli, P. 1,2-Diarylethanol by Alternative Regioselective Reductive Ring-Opening of 2,3-Diaryloxiranes. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *6*, 938–944. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800992>.
- (194) Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. Hydrogenation of Aromatic Ketones, Aldehydes, and Epoxides with Hydrogen and Pd(0)EnCat™ 30NP. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2131–2134. <https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-15>.
- (195) Noujima, A.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. Selective Deoxygenation of Epoxides to Alkenes with Molecular Hydrogen Using a Hydrotalcite-Supported Gold Catalyst: A Concerted Effect between Gold Nanoparticles and Basic Sites on a Support. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2986–2989. <https://doi.org/10.1002/anie.201007679>.
- (196) Confalone, P. N.; Pizzolato, G. Total Stereospecific Synthesis of (+)-Aklavinone. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4251–4254. <https://doi.org/10.1021/ja00404a048>.
- (197) García, J. G.; Voll, R. J.; Younathan, E. S. Stereoselective Carbohydrate Synthesis via Palladium Hydroxide Catalyzed Epoxide Hydrogenolysis. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5273–5276. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)92362-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92362-1).

- (198) Kirm, I.; Medina, F.; Sueiras, J. E.; Salagre, P.; Cesteros, Y. Hydrogenation of Styrene Oxide in the Presence of Supported Platinum Catalysts to Produce 2-Phenylethanol. *J. Mol. Catal. Chem.* **2007**, *261*, 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.07.043>.
- (199) Lieber, E.; Morritz, F. L. The Uses of Raney Nickel. In *Advances in Catalysis*; Elsevier, 1953; Vol. 5, pp 417–455. [https://doi.org/10.1016/S0360-0564\(08\)60647-1](https://doi.org/10.1016/S0360-0564(08)60647-1).
- (200) Parish, E. J.; Jr, G. J. S. Stereoselectivity of Raney Nickel Catalyst in Hydrogenolysis of a Esteroidal Unsaturated Epoxide. *Chem. Phys. Lipids* **1980**, *26*, 141–147. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(80\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0009-3084(80)90003-1).
- (201) Tojo, G.; Fernández, M. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*; Basic reactions in organic synthesis; Springer: New York, 2006.
- (202) Kopylovich, M.; Ribeiro, A. P. C.; Alegria, E. C.; Martins, N. M. R.; Martins, L. M. D.; Pombeiro, A. Catalytic Oxidation of Alcohols. In *Advances in Organometallic Chemistry*; Elsevier, 2015; Vol. 63, pp 91–174. <https://doi.org/10.1016/bs.adomc.2015.02.004>.
- (203) Parmeggiani, C.; Cardona, F. Transition Metal Based Catalysts in the Aerobic Oxidation of Alcohols. *Green Chem.* **2012**, *14*, 547. <https://doi.org/10.1039/c2gc16344f>.
- (204) John, L. C.; Gunay, A.; Wood, A. J.; Emmert, M. H. Catalysts for Convenient Aerobic Alcohol Oxidations in Air: Systematic Ligand Studies in Pd/Pyridine Systems. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5758–5764. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.03.011>.
- (205) Giachi, G.; Frediani, M.; Oberhauser, W.; Passaglia, E. Aerobic Alcohol Oxidation Catalyzed by Polyester-Based Pd(II) Macrocomplexes. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2012**, *50*, 2725–2731. <https://doi.org/10.1002/pola.26039>.
- (206) Hu, Z.; Kerton, F. M. Room Temperature Aerobic Oxidation of Alcohols Using CuBr₂ with TEMPO and a Tetradentate Polymer Based Pyridyl-Imine Ligand. *Appl. Catal. Gen.* **2012**, *413–414*, 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2011.11.024>.
- (207) Fei, H.; Shin, J.; Meng, Y. S.; Adelhardt, M.; Sutter, J.; Meyer, K.; Cohen, S. M. Reusable Oxidation Catalysis Using Metal-Monocatecholato Species in a Robust Metal–Organic Framework. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4965–4973. <https://doi.org/10.1021/ja411627z>.
- (208) Fernandes, R.; Lasri, J.; Guedes da Silva, M. F.; da Silva, J. A. L.; Fraústo da Silva, J. J. R.; Pombeiro, A. Bis- and Tris-Pyridyl Amino and Imino Thioether Cu and Fe Complexes. Thermal and Microwave-Assisted Peroxidative Oxidations of 1-Phenylethanol and Cyclohexane in the Presence of Various N-Based Additives. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2011**, *351*, 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2011.09.022>.

- (209) da Silva, J. A. L.; da Silva, J. J. R.; Pombeiro, A. Oxovanadium Complexes in Catalytic Oxidations. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2232–2248. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.05.009>.
- (210) Rajasekhara Reddy, S.; Das, S.; Punniyamurthy, T. Polyaniline Supported Vanadium Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3561–3564. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.03.056>.
- (211) Liu, L.; Yu, M.; Wayland, B. B.; Fu, X. Aerobic Oxidation of Alcohols Catalyzed by Rh(III) Porphyrin Complexes in Water: Reactivity and Mechanistic Studies. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6353. <https://doi.org/10.1039/c0cc01406k>.
- (212) Taketoshi, A.; Beh, X. N.; Kuwabara, J.; Koizumi, T.; Kanbara, T. Aerobic Oxidative Dehydrogenation of Benzyl Alcohols to Benzaldehydes by Using a Cyclometalated Ruthenium Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3573–3576. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.001>.
- (213) Ciriminna, R.; Pagliaro, M. Industrial Oxidations with Organocatalyst TEMPO and Its Derivatives. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 245–251. <https://doi.org/10.1021/op900059x>.
- (214) Lucio Anelli, P.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. Fast and Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes or to Carboxylic Acids and of Secondary Alcohols to Ketones Mediated by Oxoammonium Salts under Two-Phase Conditions. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562. <https://doi.org/10.1021/jo00388a038>.
- (215) Moriyama, K.; Takemura, M.; Togo, H. Selective Oxidation of Alcohols with Alkali Metal Bromides as Bromide Catalysts: Experimental Study of the Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6094–6104. <https://doi.org/10.1021/jo5008064>.
- (216) Mancuso, A.; Huang, S.; Swern, D. Oxidation of Long-Chain and Related Alcohols to Carbonyls by Dimethyl Sulfoxide “Activated” by Oxalyl Chloride. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482. <https://doi.org/10.1021/jo00406a041>.
- (217) García, J. I.; García-Marín, H.; Pires, E. Glycerol Based Solvents: Synthesis, Properties and Applications. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1007–1033. <https://doi.org/10.1039/C3GC41857J>.
- (218) 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*, 13004–13014. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b02105>.
- (219) Donohoe, T.; Williams, O.; Churchill, G. Hydride Shift Generated Oxonium Ions: Evidence for Mechanism and Intramolecular Trapping Experiments to Formtrans THF Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2869–2871. <https://doi.org/10.1002/anie.200705340>.
- (220) Lowery, B. A.; Andersh, B.; Isbell, T. A. Synthesis of Chloro Alkoxy and Alkoxy Derivatives of Methyl Oleate. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2013**, *90*, 911–917. <https://doi.org/10.1007/s11746-013-2224-1>.

- (221) Siegemund, G.; Schwertfeger, W.; Feiring, A.; Smart, B.; Behr, F.; Vogel, H.; McKusick, B. Fluorine Compounds, Organic. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2000; p a11_349. https://doi.org/10.1002/14356007.a11_349.
- (222) Elliott, J.; James, P. J.; McMaster, T. J.; Newton, J. M.; Elliott, A. M. S.; Hanna, S.; Miles, M. J. Hydrolysis of the Nafion® Precursor Studied by X-Ray Scattering and in-Situ Atomic Force Microscopy. *E-Polym.* **2001**, *1*, 1–11. <https://doi.org/10.1515/epoly.2001.1.1.210>.
- (223) Fraile, J. M.; Saavedra, C. J. Synthesis of Isosorbide Esters from Sorbitol with Heterogeneous Catalysts. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1013–1018. <https://doi.org/10.1002/slct.201601866>.
- (224) Wang, C. Vicinal Anti-Dioxygenation of Alkenes. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 509–521. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201700621>.
- (225) Bataille, C. J. R.; Donohoe, T. J. Osmium-Free Direct Syn-Dihydroxylation of Alkenes. *Chem Soc Rev* **2011**, *40*, 114–128. <https://doi.org/10.1039/B923880H>.
- (226) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547. <https://doi.org/10.1021/cr00032a009>.
- (227) VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. An Improved Catalytic OsO₄ Oxidation of Olefins to Cis-1,2- Glycols Using Tertiary Amine Oxides as the Oxidant. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973–1976. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78093-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78093-2).
- (228) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. Asymmetric Dihydroxylation via Ligand-Accelerated Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970. <https://doi.org/10.1021/ja00214a053>.
- (229) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Esfandyari, M.; Lashaki, T. Applications of Sharpless Asymmetric Dihydroxylation in the Total Synthesis of Natural Products. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 987–1043. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.07.004>.
- (230) Roebuck, A.; Atkins, H. Synthesis of Trans-1,2-Cyclohexanediol. *Org. Synth.* **1948**, *28*, 35. <https://doi.org/10.1002/0471264180.os028.15>.
- (231) Hartung, A.; Keane, M. A.; Kraft, A. Advantages of Synthesizing Trans-1,2-Cyclohexanediol in a Continuous Flow Microreactor over a Standard Glass Apparatus. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10235–10238. <https://doi.org/10.1021/jo701758p>.
- (232) Dierker, M.; Schäfer, H. J. Surfactants from Oleic, Erucic and Petroselinic Acid: Synthesis and Properties. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2010**, *112*, 122–136. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200900126>.
- (233) Testud, B.; Pintori, D.; Grau, E.; Taton, D.; Cramail, H. Hyperbranched Polyesters by Polycondensation of Fatty Acid-Based AB_n-Type Monomers. *Green Chem.* **2017**, *19*, 259–269. <https://doi.org/10.1039/C6GC02294D>.

- (234) Cipitria, A.; Skelton, A.; Dargaville, T. R.; Dalton, P. D.; Hutmacher, D. W. Design, Fabrication and Characterization of PCL Electrospun Scaffolds. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 9419. <https://doi.org/10.1039/c0jm04502k>.
- (235) Guicheret, B.; Bertholo, Y.; Blach, P.; Raoul, Y.; Métay, E.; Lemaire, M. A Two-Step Oxidative Cleavage of 1,2-Diol Fatty Esters into Acids or Nitriles by a Dehydrogenation-Oxidative Cleavage Sequence. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3431–3437. <https://doi.org/10.1002/cssc.201801640>.
- (236) Plate, M.; Overs, M.; Schäfer, H. J. Synthesis of Enantioenriched Methyl Vic-Dihydroxystearates. *Synthesis* **1998**, *1998*, 1255–1258. <https://doi.org/10.1055/s-1998-6084>.
- (237) Oakley, M. A.; Woodward, S.; Coupland, K.; Parker, D.; Temple-Heald, C. Practical Dihydroxylation and C–C Cleavage of Unsaturated Fatty Acids. *J. Mol. Catal. Chem.* **1999**, *150*, 105–111. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(99\)00213-7](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(99)00213-7).
- (238) Usui, Y.; Sato, K.; Tanaka, M. Catalytic Dihydroxylation of Olefins with Hydrogen Peroxide: An Organic-Solvent- and Metal-Free System. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5623–5625. <https://doi.org/10.1002/anie.200352568>.
- (239) Bailey, P. S.; Ronald, E. E. Diphenaldehyde. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 489. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.041.0041>.
- (240) Tietze, L. F.; Bratz, M. Dialkyl Mesoxalates by Ozonolysis of Dialkyl Benzalmalonates. *Org. Synth.* **1998**, *9*, 314. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.071.0214>.
- (241) Criegee, R. Mechanism of Ozonolysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 745–752. <https://doi.org/10.1002/anie.197507451>.
- (242) Spanning, P.; Bruijninx, P. C. A.; Weckhuysen, B. M.; Klein Gebbink, R. J. M. Transition Metal-Catalyzed Oxidative Double Bond Cleavage of Simple and Bio-Derived Alkenes and Unsaturated Fatty Acids. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2182–2209. <https://doi.org/10.1039/c3cy01095c>.
- (243) Kaneda, K.; Haruna, S.; Imanaka, T.; Kawamoto, K. Ruthenium-Catalysed Oxidative Cleavage Reaction of Carbon–Carbon Double Bonds Using Molecular Oxygen. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *21*, 1467–1468. <https://doi.org/10.1039/C39900001467>.
- (244) Yang, D.; Chen, F.; Dong, Z.; Zhang, D. Ruthenium-Catalyzed Oxidative Cleavage of Alkynes to Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2221–2223. <https://doi.org/10.1021/jo0357925>.
- (245) Schmidt, A.; Stark, C. B. W. The Glycol Cleavage in Natural Product Synthesis: Reagent Classics and Recent Advances. *Synthesis* **2014**, *46*, 3283–3308. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338650>.
- (246) Malaprade, L. Action of Polyalcohols on Periodic Acid. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1928**, *43*, 683–696.

- (247) Mihailovic, M. L.; Cekovic, Z. Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Reagents; John Wiley & Sons: New York, 1999; pp 190–195.
- (248) Amadio, E.; Di Lorenzo, R.; Zonta, C.; Licini, G. Vanadium Catalyzed Aerobic Carbon–Carbon Cleavage. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *301*, 147–162. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.06.004>.
- (249) Escande, V.; Lam, C. H.; Grison, C.; Anastas, P. T. EcoMnOx, a Biosourced Catalyst for Selective Aerobic Oxidative Cleavage of Activated 1,2-Diols. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 3214–3222. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b02979>.
- (250) Escande, V.; Lam, C. H.; Coish, P.; Anastas, P. T. Heterogeneous Sodium-Manganese Oxide Catalyzed Aerobic Oxidative Cleavage of 1,2-Diols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9561–9565. <https://doi.org/10.1002/anie.201705934>.
- (251) Obara, N.; Hirasawa, S.; Tamura, M.; Nakagawa, Y.; Tomishige, K. Oxidative Cleavage of Vicinal Diols with the Combination of Platinum and Vanadium Catalysts and Molecular Oxygen. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1732–1738. <https://doi.org/10.1002/cctc.201600153>.
- (252) Takezawa, E.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. Oxidative Cleavage of Vic-Diols to Aldehydes with Dioxygen Catalyzed by Ru(PPh₃)₃ Cl₂ on Active Carbon. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 713–715. <https://doi.org/10.1021/ol990117w>.
- (253) Zhou, Z.; Liu, M.; Lv, L.; Li, C. Silver(I)-Catalyzed Widely Applicable Aerobic 1,2-Diol Oxidative Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2616–2620. <https://doi.org/10.1002/anie.201711531>.
- (254) Dakdouki, S. C.; Villemin, D.; Bar, N. On-Column Solvent-Free Oxidative Cleavage Reactions of Vicinal Diols by Silica Gel and Paraperiodic Acid: Application to In-Situ Sequential Oxidation and Knoevenagel Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *4*, 780–784. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101329>.
- (255) García, N.; Rubio-Presa, R.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Pedrosa, M. R.; Arnáiz, F. J.; Sanz, R. A Selective, Efficient and Environmentally Friendly Method for the Oxidative Cleavage of Glycols. *Green Chem.* **2016**, *18*, 2335–2340. <https://doi.org/10.1039/C5GC02862K>.
- (256) Schmidt, A. C.; Stark, C. B. W. Tetrapropylammonium Perruthenate Catalyzed Glycol Cleavage to Carboxylic (Di)Acids. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5788–5791. <https://doi.org/10.1021/ol202354g>.
- (257) Shibuya, M.; Shibuta, T.; Fukuda, H.; Iwabuchi, Y. Nitroxyl Radical/PhI(OAc)₂: One-Pot Oxidative Cleavage of Vicinal Diols to (Di)Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5010–5013. <https://doi.org/10.1021/ol3021435>.
- (258) Spannring, P.; Bruijninx, P. C. A.; Weckhuysen, B. M.; Gebbink, R. J. M. K. A Metal-Free, One-Pot Method for the Oxidative Cleavage of Internal Aliphatic Alkenes into Carboxylic Acids. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6606–6613. <https://doi.org/10.1039/c3ra40324f>.

- (259) Spanning, P.; Prat, I.; Costas, M.; Lutz, M.; Bruijninx, P. C. A.; Weckhuysen, B. M.; Gebbink, R. J. M. K. Fe(6-Me-PyTACN)-Catalyzed, One-Pot Oxidative Cleavage of Methyl Oleate and Oleic Acid into Carboxylic Acids with H₂O₂ and NaIO₄. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 708–716. <https://doi.org/10.1039/c3cy00851g>.
- (260) Dapurkar, S. E.; Kawanami, H.; Yokoyama, T.; Ikushima, Y. Catalytic Oxidation of Oleic Acid in Supercritical Carbon Dioxide Media with Molecular Oxygen. *Top. Catal.* **2009**, *52*, 707–713. <https://doi.org/10.1007/s11244-009-9212-6>.
- (261) Travis, B. R.; Narayan, R. S.; Borhan, B. Osmium Tetroxide-Promoted Catalytic Oxidative Cleavage of Olefins: An Organometallic Ozonolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824–3825. <https://doi.org/10.1021/ja017295g>.
- (262) Santacesaria, E.; Sorrentino, A.; Rainone, F.; Di Serio, M.; Speranza, F. Oxidative Cleavage of the Double Bond of Monoenic Fatty Chains in Two Steps: A New Promising Route to Azelaic Acid and Other Industrial Products. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 2766–2771. <https://doi.org/10.1021/ie990920u>.
- (263) Santacesaria, E.; Ambrosio, M.; Sorrentino, A.; Tesser, R.; Di Serio, M. Double Bond Oxidative Cleavage of Monoenic Fatty Chains. *Catal. Today* **2003**, *79*, 59–65. [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(03\)00045-2](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(03)00045-2).
- (264) Turnwald, S. E.; Lorier, M. A.; Wright, L. J.; Mucalo, M. R. Oleic Acid Oxidation Using Hydrogen Peroxide in Conjunction with Transition Metal Catalysis. *J. Mater. Sci. Lett.* **1998**, *17*, 1305–1307. <https://doi.org/10.1023/A:1006532314593>.
- (265) Nouredini, H.; Kanabur, M. Liquid-Phase Catalytic Oxidation of Unsaturated Fatty Acids. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1999**, *76*, 305–312. <https://doi.org/10.1007/s11746-999-0236-7>.
- (266) Antonelli, E.; D'Aloisio, R.; Gambaro, M.; Fiorani, T.; Venturello, C. Efficient Oxidative Cleavage of Olefins to Carboxylic Acids with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Methyltrioctylammonium Tetrakis(Oxidoperoxotungsto)Phosphate(3-) under Two-Phase Conditions. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7190–7206. <https://doi.org/10.1021/jo980481t>.
- (267) Köckritz, A.; Blumenstein, M.; Martin, A. Catalytic Cleavage of Methyl Oleate or Oleic Acid. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2010**, *112*, 58–63. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200900103>.
- (268) Behr, A.; Tenhumberg, N.; Wintzer, A. Efficient Ruthenium-Catalysed Oxidative Cleavage of Methyl Oleate with Hydrogen Peroxide as Oxidant. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 172–180. <https://doi.org/10.1039/C2RA22370H>.
- (269) Piazza, G. J.; Nuñez, A.; Foglia, T. A. Hydrolysis of Mono- and Diepoxyoctadecanoates by Alumina. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2003**, *80*, 901–904. <https://doi.org/10.1007/s11746-003-0792-z>.

- (270) Glueck, S. M.; Fabian, W. M. F.; Faber, K.; Mayer, S. F. Biocatalytic Asymmetric Rearrangement of a Methylene-Interrupted Bis-Epoxyde: Simultaneous Control of Four Asymmetric Centers Through a Biomimetic Reaction Cascade. *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 3467–3478. <https://doi.org/10.1002/chem.200400061>.
- (271) Enferadi Kerenkan, A.; Béland, F.; Do, T. Chemically Catalyzed Oxidative Cleavage of Unsaturated Fatty Acids and Their Derivatives into Valuable Products for Industrial Applications: A Review and Perspective. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 971–987. <https://doi.org/10.1039/C5CY01118C>.
- (272) Parida, K. N.; Moorthy, J. N. Oxidation Cascade with Oxone: Cleavage of Olefins to Carboxylic Acids. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2280–2285. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.01.042>.
- (273) Vu, N. D.; Guicheret, B.; Duguet, N.; Métay, E.; Lemaire, M. Homogeneous and Heterogeneous Catalytic (Dehydrogenative) Oxidation of Oleochemical 1,2-Diols to α -Hydroxyketones. *Green Chem.* **2017**, *19*, 3390–3399. <https://doi.org/10.1039/C7GC00867H>.
- (274) Brauer, G. Section 5: Chlorine, Bromine, Iodine. In *Handbook of Preparative Inorganic Chemistry*, Academic Press: New York, 1963; Vol. 1, pp 272–333.
- (275) Polak, H. L.; Feenstra, G.; Slagman, J. Stability of Hypobromite Solutions. *Talanta* **1966**, *13*, 715–724. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(66\)80006-1](https://doi.org/10.1016/0039-9140(66)80006-1).
- (276) Vu, N. D.; Bah, S.; Deruer, E.; Duguet, N.; Lemaire, M. Robust Organocatalysts for the Cleavage of Vegetable Oil Derivatives to Aldehydes through Retrobenzoin Condensation. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8141–8150. <https://doi.org/10.1002/chem.201800091>.

